

Entwicklung neuer chiraler stationärer Phasen für die HPLC

Von der Fakultät Chemie
der Universität Stuttgart zur Erlangung der Würde
des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
genehmigte Abhandlung

vorgelegt von
Moritz Meßner
geboren in Stuttgart

Hauptberichter : Prof. Dr.-Ing. E. Klemm
Mitberichter : Prof. Dr. Dr. C. Richert
Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2018

Institut für Technische Chemie
der Universität Stuttgart
2018

Stuttgart, den 10. Dezember 2018

Erklärung über die Eigenständigkeit dieser Dissertation

Ich versichere hiermit, dass ich der alleinige Autor dieser Dissertation bin. Ich habe von niemand anderem unrechtmäßige Unterstützung erhalten und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet. Alle verwendeten Zitate sind deutlich markiert.

Declaration

I hereby affirm that I am the sole author of this dissertation. I did not enlist unlawful assistance from anyone else. All literal and analogous quotations are clearly marked and all sources and aids are appropriately cited at the end of this thesis.

Stuttgart, 10. Dezember 2018

Moritz Meßner

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr.-Ing. E. Klemm, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit anzufertigen und mich in den entscheidenden Phasen unterstützte.

Meinen Bürokollegen Christof Gessner und Christian Lieder möchte ich für die fachlichen Diskussionen und Eingebungen zum Thema HPLC sowie für das Korrekturlesen danken.

Allen meinen Kolleginnen und Kollegen bin ich für die äußerst angenehme und harmonische Arbeitsatmosphäre dankbar. Die vielen fachlichen als auch weniger fachlichen Diskussionen mit Sandra Baumgärtner, Gregor Näfe, Tobias Holl, Felix Neher, Dennis Beierlein, Michael Dyballa, Vanessa Scholz, Robin Otterstätter und Ümit Tastan sowie deren stete Hilfsbereitschaft waren mir besonders wichtig. Hervorzuheben hierbei sind die Zusammenarbeit sowie Freizeitaktivitäten mit Dennis Kopljar, Moritz Heuchel und Philipp Eversfield, welche mir besonders viel Freude bereitet haben.

Des Weiteren möchte ich Tina Hellmuth und Florian Broghammer für die anregenden Gespräche zur organischen Synthese danken.

Prof. Dr. M. Hunger und Utz Obenaus danke ich für die gute Zusammenarbeit und die anregenden Diskussionen in Bezug auf die Festkörper-NMR-Spektroskopie.

Den zahlreichen Studentinnen, die mir im Rahmen von Studienarbeiten halfen, diese Arbeit möglich zu machen, bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet. Mein besonderer Dank gilt Sonja Dieterich, Nagme Merdanoglu, Susann Hänisch, Anastasia Kreining und Lea Collignon.

Mein letzter Dank gilt meiner Familie und insbesondere meiner Mutter und Andreas, welche mir das Studium ermöglichten und mich während der ganzen Zeit tatkräftig unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	V
Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	XI
1 Zusammenfassung	1
2 Abstract	3
3 Einleitung und Motivation	5
4 Stand des Wissens	7
4.1 Chiralität	7
4.2 Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen	9
4.3 Grundlagen der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)	10
4.3.1 Kapazitätsfaktor k	11
4.3.2 Temperaturabhängigkeit des Kapazitätsfaktors k	12
4.3.3 Selektivität α	13
4.3.4 Basislinienbreite w und Halbwertsbreite $w_{0,5}$	13
4.3.5 Auflösung R_s	14
4.3.6 Talgröße ϑ	15
4.3.7 Tailingfaktor T_F	16
4.3.8 Bodenzahl N und Bodenhöhe H	16
4.4 Enantiomerentrennung mittels HPLC	17
4.5 Chirale stationäre Phasen	18
4.5.1 Bürstenphasen	19
4.5.2 Helicale Polymere	19
4.5.3 Phasen mit chiralen Kavitäten (PCK)	20
4.5.4 Proteinphasen (PP)	20
4.5.5 Ligandenaustauschphasen (LAP)	21
4.6 Trägermaterialien stationärer Phasen	21
4.7 Evans-Auxiliare	24

4.8	Darstellung von Siliziumorganischen Verbindungen	25
4.8.1	Allylierung	26
4.8.2	Hydrosilylierung	27
4.9	Modifizierung von Kieselgel	28
4.9.1	Endcapping der Kieselgeloberfläche	30
4.10	Festkörper-NMR-Spektroskopie	31
5	Experimentaltteil	33
5.1	Verwendete Chemikalien	33
5.2	Verwendetes Kieselgel und Säulenmaterial	35
5.3	Synthesen der chiralen Selektoren sowie der stationären Phasen	35
5.3.1	Kalzinierung des Kieselgels	36
5.3.2	Allylierung der Evans-Auxiliare	36
5.3.3	Hydrosilylierung der allylierten Evans-Auxiliare	36
5.3.4	Immobilisierung auf Kieselgel	36
5.3.5	Endcapping des immobilisierten Kieselgels	36
5.4	Charakterisierung der chiralen Selektoren und der stationären Phasen	37
5.4.1	¹ H- und ¹³ C-NMR-Spektroskopie	37
5.4.2	Festkörper-CP/MAS-NMR-Spektroskopie	37
5.4.3	EI- und ESI-Massenspektroskopie	37
5.4.4	FT-IR-Spektroskopie	37
5.4.5	C-, H-, N-Elementaranalyse	38
5.4.6	Rasterelektronenmikroskopie (REM)	38
5.4.7	N ₂ -Physisorptionsmessung	38
5.4.8	Thermogravimetrische Analyse	39
5.4.9	Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)	39
5.4.9.1	Methodenentwicklung	39
5.4.9.2	Standardbedingungen	40
6	Ergebnisse und Diskussion	41
6.1	Darstellung des Evans-Auxiliars (<i>S</i>)-4-Benzyloxazolidin-2-on 3a	41
6.1.1	Darstellung von (<i>S</i>)-Phenylalaninol 4	41
6.1.2	Darstellung von (<i>S</i>)-4-Benzyloxazolidin-2-on 3a	42
6.2	Funktionalisierung von Evans-Auxiliaren	43
6.2.1	Vorversuche mit Oxzolidin-2-on und (Halogenalkyl)trimethoxysilanen	43
6.2.2	Darstellung von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a durch nukleophile Substitution mit 3-(Iodpropyl)trimethoxysilan 15a	44
6.2.3	Darstellung von (<i>S</i>)-3-Allyl-4-Benzyloxazolidin-2-on 8a	46
6.2.4	Darstellung von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on mittels Hydrosilylierung 12a	48
6.2.4.1	Hydrosilylierung mit Hilfe des Speier-Katalysators 10	48
6.2.4.2	Hydrosilylierung mit Hilfe des Karstedt-Katalysators 11	49
6.2.5	Synthese weiterer Evans-Auxiliar Derivate	53
6.2.5.1	(<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b	53
6.2.5.2	(<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c	54

6.2.5.3	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d	55
6.3	Immobilisierung der Kieselgeloberfläche	56
6.3.1	Verankerung von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a auf Kieselgel	56
6.4	Endcapping der Kieselgeloberfläche	64
6.4.1	Trimethylchlorsilan 13 (TMCS) als Endcappingreagenz	65
6.4.2	Hexamethyldisilazan 14 (HMDS) als Endcappingreagenz	66
6.5	Präparation der CSP	69
6.5.1	Präparation der Säule mit Nucleosil 100-5	69
6.5.2	Präparation der Säulen CSP 1 und CSP 2 mit (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a auf Kieselgel als chiraler Selektor ohne und mit anschließendem Endcapping	71
6.5.3	Präparation der Säule CSP 3 mit (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	75
6.5.4	Präparation der Säule CSP 4 mit (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	79
6.5.5	Präparation der Säule CSP 5 mit (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	83
6.5.6	Vergleich der synthetisierten CSP	87
6.6	Charakterisierung der chiralen Säulen mittels HPLC	92
6.6.1	Charakterisierung der Säule mit unbehandeltem Nucleosil 100-5	92
6.6.2	Charakterisierung der Säule CSP 1 mit (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor ohne anschließendes Endcapping	94
6.6.3	Charakterisierung der Säule CSP 2 mit (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	101
6.6.4	Charakterisierung der Säule CSP 3 mit (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	109
6.6.5	Charakterisierung der Säule CSP 4 mit (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	116
6.6.6	Charakterisierung der Säule CSP 5 mit (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping	122
7	Zusammenfassung und Ausblick	131
7.1	Zusammenfassung	131
7.2	Ausblick	133
	Literaturverzeichnis	135

Abbildungsverzeichnis	143
Tabellenverzeichnis	147
A Anhang	151
A.1 Synthesen der chiralen Selektoren sowie der stationären Phasen	151
A.1.1 (<i>S</i>)-Phenylalaninol 4	151
A.1.2 (<i>S</i>)-4-Benzylloxazolidin-2-on 3a	152
A.1.3 (<i>S</i>)-3-Allyl-4-benzyloxazolidin-2-on 8a	153
A.1.4 (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a	154
A.1.5 (<i>S</i>)-3-Allyl-4-phenyloxazolidin-2-on 8b	155
A.1.6 (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b	156
A.1.7 (<i>S</i>)-3-Allyl-4-isopropyloxazolidin-2-on 8c	157
A.1.8 (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c	158
A.1.9 (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 8d	159
A.1.10 (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d	160
A.1.11 Kalzinieren von Kieselgel	161
A.1.12 Immobilisierung der Kieselgeloberfläche	161
A.1.13 Endcapping von unmodifiziertem Kieselgel mit TMCS	161
A.1.14 Endcapping von unmodifiziertem Kieselgel mit HMDS	162
A.1.15 Verankerung von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Kromasil 100 Å)	163
A.1.16 Endcapping von Phase 17a mit HMDS	164
A.1.17 Verankerung von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)	165
A.1.18 Endcapping von Phase 17a mit HMDS	166
A.1.19 Verankerung von (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)	167
A.1.20 Endcapping von Phase 17b mit HMDS	168
A.1.21 Verankerung von (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)	169
A.1.22 Endcapping von Phase 17c mit HMDS	170
A.1.23 Verankerung von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)	171
A.1.24 Endcapping von Phase 17d mit HMDS	172
A.2 NMR-Spektren	173
A.3 IR-Spektren	181
A.4 Chromatographische Charakterisierung der chiralen stationären Phasen	184
A.4.1 CSP 1	184
A.4.2 CSP 2	185
A.4.3 CSP 3	186
A.4.4 CSP 4	187
A.4.5 CSP 5	188

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
br	Breites Signal
BSA	Bovine Serum Albumin
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CP	<i>Cross polarisation</i> - Kreuzpolarisation
CSP	Chirale stationäre Phase
d	Dublett
DAD	<i>Diode-array detector</i> - Diodenarray-Detektor
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendiamin
FT-IR-Spektrometer	Fourier-Transform-Infrarotspektrometer
HMDS	Hexamethyldisilazan
HP	Hewlett-Packard
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
IPA	Isopropanol
LAP	Ligandenaustauschphase
LM	Lösungsmittel
M	Morpholin

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

m		Multipllett
MAS		<i>Magic-Angle-Spinning</i> - Magischer Winkel
MeCN		Acetonitril
MOF		<i>Metal-Organic Framework</i> - Metallorganische Gerüstverbindung
nHp		n-Heptan
NMR		<i>Nuclear magnetic resonance</i> - Kernspinresonanzspektroskopie
ODS		Octadecylsilan
oE		Ohne Endcapping
PCK		Phase mit chiralen Kavitäten
PP		Protein Phase
q		Quartett
Rac.		Racemat
REM		Rasterelektronenmikroskopie
RID		<i>Refractiv index detector</i> - Brechungsindex-Detektor
s		Singulett
t		Triplet
TGA		Thermogravimetrie
THF		Tetrahydrofuran
TMCS		Trimethylchlorsilan
USP		United States Pharmacopoeia
usw.		Und so weiter
z.B.		Zum Beispiel

Lateinische Buchstaben

$\%_C$	$\%$	CHN-Analyse gemessener Kohlenstoff
$\%_N$	$\%$	CHN-Analyse gemessener Stickstoff
A		Peakfläche
a		Breite des aufsteigenden Peaksignals
a_s	$m^2 g^{-1}$	Spezifische BET-Oberfläche

b		Breite des absteigenden Peaksignals
BG	$\mu\text{mol m}^{-2}$	Bedeckungsgrad
BG_C	$\mu\text{mol m}^{-2}$	Kohlenstoff-Bedeckungsgrad
BG_N	$\mu\text{mol m}^{-2}$	Stickstoff-Bedeckungsgrad
H	m	Trennstufen- oder Bodenhöhe
h_f		Freie Höhe über dem Kurvenminimum
h_g		Mittel beider Peakhöhen
h_p		Peakhöhe
$ID_{\text{Säule}}$	m	Säuleninnendurchmesser
k		Retentionsfaktor
L_c	m	Säulenlänge
M	g mol^{-1}	Molare Masse
N		Bodenzahl
n		Anzahl der gebundenen Atome
R_s		Auflösung
t'_R	s	Netto-Retentionszeit
t_0	s	Totzeit
T_F		Tailingfaktor
t_R	s	Retentionszeit
T_{RID}	$^{\circ}\text{C}$	Detektionstemperatur des RID
$T_{\text{Säule}}$	$^{\circ}\text{C}$	Säulentemperatur
\dot{V}	ml min^{-1}	Volumenstrom
$w_{0,1}$	s	Peakbreite in 10 % der Höhe
$w_{0,5}$	s	Peakbreite in halber Höhe
w	s	Basispeakbreite

Griechische Buchstaben

α	Selektivität
ϑ	Talgröße

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, die Synthese neuer chiraler stationärer Phasen (CSP) für die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) unter der Verwendung von Evans-Auxiliaren als Selektoren zu entwickeln. Dabei sollte eine geeignete Syntheseroute entwickelt, und die synthetisierten CSPs vollständig charakterisiert werden. Abschließend war es die Aufgabe die CSPs auf ihre Trenneigenschaften hin in der HPLC zu untersuchen.

Um ein Evans-Auxiliar als chiralen Selektor in der HPLC verwenden zu können, muss dieses auf einem Trägermaterial wie z.B. Kieselgel verankert werden. Dabei muss das Evans-Auxiliar mit einer Trialkoxygruppe funktionalisiert werden, um anschließend mittels einer Kondensationsreaktion kovalent mit den Hydroxygruppen des Kieselgels verankert werden zu können.

Die erfolgreiche Funktionalisierung verschiedener Evans-Auxiliare-Derivate erforderte die Entwicklung einer zweistufigen Syntheseroute. Als Syntheseroute wurde eine Allylierung des sekundären Amins des Oxazolidinonrings mit anschließender platinkatalysierten Hydrosilylierung gewählt. Hierbei wurde die Regioselektivität der Hydrosilylierung des Speier-Katalysators sowie des Karstedt-Katalysators unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht und verglichen. Die funktionalisierten Evans-Auxiliare-Derivate wurden mittels ^1H -, ^{13}C -NMR, MS und IR charakterisiert.

Die Immobilisierung der funktionalisierten Evans-Auxiliare-Derivate auf dem Kieselgelträger wurde bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Methode der Wahl für die Untersuchung von stationären Phasen zur Gewinnung detaillierter Informationen über die Struktur ist die Festkörper-NMR-Spektroskopie. Die ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektroskopie diente dabei als Synthesekontrolle. Mit ihrer Hilfe wurden die Strukturen der dargestellten Phasen erfolgreich nachgewiesen. Mittels der ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie konnten Aussagen über die Funktionalität und den Quervernetzungsgrad der Silane auf der Kieselgeloberfläche getroffen werden. Des Weiteren wurden mittels der C,H,N-Elementaranalyse und N_2 -Physisorption die Bedeckungsgrade bestimmt.

Das Endcapping der dargestellten Phasen wurde unter der Verwendung zweier unterschiedlichen Endcapping-Reagenzien untersucht. Es wurden Versuche mit Trimethylchlorsilan (TMCS) und Hexamethyldisilazan (HMDS) bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt und verglichen. Die endcappten Phasen konnten anschließend via ^{13}C -, ^{29}Si -Festkörper-NMR-Spektroskopie, C,H,N-Elementaranalyse, Thermogravimetrie und N_2 -Physisorption charakterisiert werden.

Die neu dargestellten CSPs wurden extern gepackt und anschließend systematisch in der HPLC auf ihr Trennverhalten untersucht. Neben der stationären Phase haben auch die Parameter Volumenstrom und Polarität des Lösungsmittels sowie die Temperatur Einfluss auf das Trennverhalten eines chromatographischen Systems. Über temperaturabhängige Untersuchungen konnten außerdem Rückschlüsse auf die Art der Wechselwirkungen zwischen den CSPs und den Analyten getroffen werden. Mit jeder einzelnen CSP konnte mindestens eine enantioselektive Trennung einer racemischen Mischung erzielt werden.

Zusammengefasst zeigt diese Arbeit die erfolgreiche Darstellung und Charakterisierung neuer chiraler stationärer Phasen sowie deren Trenneigenschaften in der HPLC.

The aim of this work was the synthesis of novel chiral stationary phases (CSP) using Evans-auxiliaries as selectors for the application in high performance liquid chromatography (HPLC). A new synthetic route needs to be developed and the synthesized phases completely characterized. Furthermore, the separation capability was tested in the HPLC.

In order to use an Evans-auxiliary as the chiral selector in HPLC, it needs to be anchored on a support such as silica gel. This is achieved by functionalization of the Evans-auxiliary with a trialkoxy group that is attached to the silica gel via a condensation reaction.

To functionalize the Evans-auxiliaries, a novel two step synthesis route was developed. The first step consists of an allylation of the secondary amine of the oxazolidinone ring followed by a platinum catalyzed hydrosilylation. Both the Speier and Karstedt catalysts were compared at different reaction conditions for their regioselectivity of the hydrosilylation. All functionalized Evans-auxiliaries were characterized using ^1H -, ^{13}C -NMR-spectroscopy, MS and IR.

Different reaction conditions were used to find optimal synthesis conditions for the immobilization of the functionalized Evans-auxiliaries. To obtain detailed information about the structure of the phases, solid-state NMR-spectroscopy was used. Solid-state ^{13}C -CP/MAS-NMR-spectroscopy was used as synthesis control, to check if the previously functionalized Evans-auxiliary is anchored. Solid-state ^{29}Si -CP/MAS-NMR-spectroscopy was used to investigate the functionality and cross-linking quality of silanes on the surface of the silica gel. Furthermore, C,H,N-elemental analysis and N_2 -physisorption were used to determine the degree of coverage.

The end-capping performance of two end-capping reagents were tested on the synthesized phases. Experiments with trimethylchlorosilane (TMCS) and hexamethyldisilazane (HMDS) were conducted and compared at different reaction conditions. Successful end-capping was verified with solid-state ^{13}C -, ^{29}Si -CP/MAS-NMR-spectroscopy, C,H,N-elemental analysis, thermogravimetry and N_2 -physisorption.

Kapitel 2 Abstract

Synthesized phases were professionally packed externally and the HPLC performance was systematically investigated. In addition the flowrate and polarity of the solvent as well as the temperature were varied to research the influence on the chromatographic system. Drawbacks to the type of interaction between the CSPs and analytes could be drawn from the temperature variation results. Each CSP was capable of an enantioselective separation of at least one racemic mixture.

In summary this work describes the successful synthesis and characterization of novel CSPs as well as their HPLC separation capabilities.

Einleitung und Motivation

Der Contergan-Skandal führte Ende der 50er- und Anfang der 60er-Jahre zu ca. 5000 Neugeborenen, die mit Fehlbildungen in der Bundesrepublik Deutschland zur Welt kamen. Das Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan, welches den Wirkstoff Thalidomid enthielt, wurde millionenfach in 46 Ländern verkauft^[1;2]. Thalidomid ist ein chirales Molekül, welches als Racemat verabreicht wurde. Spätere Untersuchungen zeigten, dass ausschließlich das (*R*)-Enantiomer für die erwünschte sedierende Wirkung verantwortlich war, wohingegen das (*S*)-Enantiomer teratogene Schädigungen verursachen konnte^[3].

Drei Varianten für eine pharmakologische oder toxikologische Wirkung von chiralen Molekülen sind möglich:

1. Beide Enantiomere sind am gleichen Ort wirksam.
2. Eines der Enantiomere ist wirksam, das andere nicht.
3. Eines der Enantiomere ist wirksam an einem Ort, das andere an einem anderen Ort.

Die Contergan-Tragödie führte in der ganzen Welt zu neuen Zulassungsverfahren und Veränderungen der Arzneimittelgesetze. Aufgrund dessen verlangen Zulassungsbehörden wie die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) Untersuchungen der einzelnen Enantiomere eines racemischen Wirkstoffs auf ihre biologische Aktivität, bevor dieser auf dem Markt eingeführt werden darf. Dies erfordert enantioselektive Synthese- und Analyseverfahren, welche Enantiomere unterscheiden können. Neben der pharmazeutischen Industrie sind enantioselektive Analyseverfahren auch für die Analytik von Chemikalien, Kosmetik, Lebensmitteln, biologischem Material und Umweltproben von Bedeutung^[4].

Enantiomerenreine Verbindungen können durch die Verwendung des Chiral Pool oder asymmetrische Synthesemethoden sowie durch chirale Chromatographie erhalten werden. Die Auftrennung eines racemischen Gemischs erfolgt bei der chiralen Chromatographie durch Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und dem chiralen Selektor der stationären Phase.

Am Institut für Technische Chemie in Stuttgart wurden metallorganische Gerüstverbindungen (MOF) auf ihre Eignung als chirale stationäre Phase (CSP) in der HPLC untersucht. MOFs bestehen aus metallischen Knotenpunkten und organischen Linker-Molekülen. Aufgrund ihrer hohen spezifischen Oberfläche und der Vielfalt an möglichen Kombinationen durch die Wahl der Knotenpunkte und der Linker sind metallorganische Gerüstverbindungen eine vielversprechende Alternative zu den herkömmlichen stationären Phasen. Vorarbeiten in der eigenen Arbeitsgruppe mit dem Bn-chirUMCM-1, welches mit dem Evans-Auxiliar (*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on chiral modifiziert wurde, zeigten unterschiedliche Wechselwirkungen mit den 1-Phenylethanol-Enantiomeren. Allerdings konnten aus verschiedenen Gründen keine enantioselektiven Trennungen durchgeführt werden^[5]. Bedingt durch die Partikelgrößenverteilung und Partikelmorphologie des MOFs war es nicht möglich, ein homogenes Säulenbett herzustellen, um eine adäquate Bodenzahl zu erzielen. Des Weiteren erwies sich dieses Material als chemisch instabil und somit ungeeignet als stationäre Phase für die HPLC.

Ziel dieser Arbeit war die Synthese und Charakterisierung einer neuen chiralen stationären Phase für die HPLC. Kieselgel wurde als Trägermaterial aufgrund seiner positiven Eigenschaften gewählt. Es besitzt einstellbare Porendurchmesser und Partikelgrößen sowie eine modifizierbare Oberfläche. Des Weiteren ist Kieselgel chemisch und thermisch stabil sowie druckstabil. Als erstes sollte eine Syntheseroute für die Modifizierung des Kieselgels mit den chiralen Evans-Auxiliar-Derivaten entwickelt und diese anschließend charakterisiert werden. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der neu synthetisierten chiralen stationären Phasen auf ihre enantioselektive Trenneigenschaften in der HPLC.

4.1 Chiralität

Chiralität leitet sich vom griechischen Wort “cheir“ (Hand) ab und bedeutet Händigkeit. sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome mit vier unterschiedlichen Substituenten sind chiral und besitzen somit ein Chiralitätszentrum. Ein chirales Molekül (Enantiomer) kann in Form zweier verschiedener Stereoisomere vorkommen. Diese beiden Stereoisomere sind zwei nicht deckungsgleiche, spiegelbildliche Moleküle, welche zusammen ein Enantiomerenpaar bilden (Abb. 4.1).

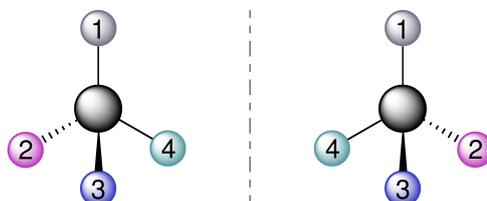


Abbildung 4.1: Anordnung der Atome an einem chiralen Kohlenstoffatom.

Ein Enantiomerenpaar zweier Enantiomere mit gleichen Anteilen wird als racemisches Gemisch oder Racemat bezeichnet. Enantiomere haben identische chemische und physikalische Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Siedepunkt und Löslichkeit mit Ausnahme der optischen Aktivität. Sie unterscheiden sich in der Drehrichtung der Polarisationsebene von linear polarisiertem Licht^[6]. Auch können einzelne Enantiomere eines Enantiomerenpaares unterschiedliche Wirkungen auf Organismen ausüben. Der menschliche Organismus besitzt biologisch aktive Substanzen wie Enzyme, Rezeptoren und Nukleinsäuren, welche wiederum aus enantiomerenreinen Molekülen wie Zuckern und Aminosäuren aufgebaut sind. Somit können sie sich in ihrer Geruchs- und Geschmackswahrnehmung sowie der pharmakologischen Wirkungsweise unterscheiden. Die Enantiomere des Phenylalanins (Abb. 4.2) sind ein Beispiel für eine unterschiedliche Geschmackswahrnehmung.



Abbildung 4.2: (*S*)-Phenylalanin **1a** und (*R*)-Phenylalanin **1b**.

Phenylalanin ist eine chirale, aromatische α -Aminosäure, welche sich strukturell von Alanin ableitet. Das (*S*)-Enantiomer **1a** ist eine für den Menschen essentielle proteinogene Aminosäure, die Bestandteil von Proteinen und Peptiden ist, wobei das (*R*)-Enantiomer **1b** nicht verstoffwechselt werden kann. Geschmacklich unterscheiden sich beide Enantiomere dadurch, dass das freie (*S*)-Enantiomer bitter und das freie (*R*)-Enantiomer süßlich schmeckt^[7].

Im Hinblick auf Arzneistoffe kann das eine Enantiomer eines Enantiomerenpaares z.B. keine Wirkung, eine schwächere Wirkung oder sogar eine toxische Wirkung aufweisen. Ein Beispiel für verschiedene pharmakologische Wirkungen sind die Enantiomere des Arzneistoffes Naproxen (Abb. 4.3).

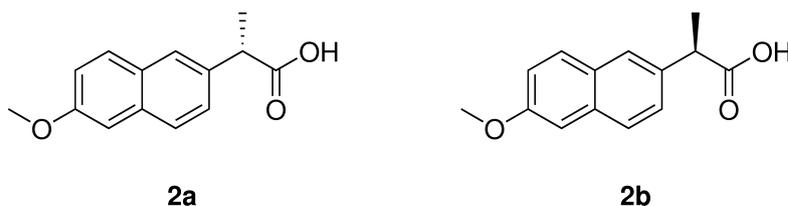


Abbildung 4.3: (*S*)-Naproxen **2a** und (*R*)-Naproxen **2b**.

Ausschließlich das (*S*)-Enantiomer **2a** hat schmerzlindernde, fiebersenkende und entzündungshemmende Eigenschaften^[8], wobei das (*R*)-Enantiomer **2b** weitestgehend inaktiv ist^[9].

Aufgrund der unterschiedlichen biologischen Aktivität von Enantiomeren steigt das Interesse an enantiomerenreinen Naturstoffen und Pharmaka. Ca. 56 % aller künstlich hergestellten Medikamente sind chiral, wobei nur 12 % davon enantiomerenrein sind. Durch gesetzliche Vorgaben und Auflagen wird dieser Anteil in den nächsten Jahren ansteigen. Dieser Fakt wirkt sich auf die chirale Säulenchromatographie mit einem Umsatz von 68 Millionen Euro im Jahr 2013 aus. Für die Jahre 2014 bis 2019 wird eine jährliche Wachstumsrate von 5,2 % erwartet^[10;11].

4.2 Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen

Vor allem für die pharmazeutische Industrie wird es immer wichtiger, einzelne Enantiomere eines racemischen Gemisches darzustellen. Enantiomerenreine Moleküle können durch verschiedene Methoden erhalten werden:

1. Die asymmetrische Synthese.
2. Die Verwendung chiraler Naturstoffe.
3. Die Trennung von Enantiomeren.

Bei der asymmetrischen Synthese werden aus achiralen Molekülen enantiomerenreine Verbindungen hergestellt. Ohne chirale Reagenzien entstehen bei der Synthese aber oft racemische Gemische. Um die Racematbildung zu vermeiden, wird die chirale Information für die asymmetrische Synthese von chiralen Reagenzien, Katalysatoren wie Enzymen oder metallorganischen Verbindungen bereitgestellt^[12].

Ein alternativer Syntheseweg zur Herstellung chiraler Moleküle gelingt durch die Verwendung enantiomerenreiner Naturstoffe wie Alkaloiden, Terpenen, Aminosäuren oder auch Kohlenhydraten. Diese natürlich vorkommenden chiralen Moleküle und deren Derivate finden z.B. als enantioselektive Katalysatoren, Liganden oder auch Hilfsreagenzien (z. B. Auxiliare) in der asymmetrischen Synthese Anwendung^[13].

Es gibt mehrere Möglichkeiten Enantiomere zu trennen, falls nach einer Reaktion ein Racemat entstanden ist. Louis Pasteur ist es 1848 zum ersten mal gelungen, die Enantiomere der kristallinen Weinsäure (Natriumammoniumtartrat) mechanisch zu trennen. Da nicht alle Enantiomere als Kristalle vorliegen, kann Pasteurs Methode nicht als universelle Racematspaltung dienen. Es gibt die Möglichkeit Enantiomere in Diastereomere zu überführen, welche unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen. Diese Methode ist jedoch sehr zeitaufwändig, da erst im "trial - and - error - Verfahren" die optimalen Trennbedingungen gefunden werden müssen. Eine dritte Variante, auf die im folgenden genauer eingegangen wird, ist die Chromatographie mit einer chiralen stationären Phase (CSP). Hierbei wird durch verschieden starke Wechselwirkungen zwischen dem chiralen Säulenmaterial und der beiden zu trennenden Enantiomere ein Unterschied in den Retentionszeiten der einzelnen Moleküle erzielt^[6].

4.3 Grundlagen der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) entstand in den späten 60er Jahren aus der Flüssigchromatographie^[14]. Diese leistungsfähige Trennmethode, mit der es möglich ist eine große Anzahl ähnlicher Analyten in kürzester Zeit zu trennen, ist aus Medizin-, Forschungs- und Industrielaboren nicht mehr wegzudenken. Mittels HPLC können die einzelnen Verbindungen einer Mischung getrennt, identifiziert und quantifiziert werden. Die Voraussetzung dafür ist, dass die zu analysierenden Substanzmischungen in den jeweiligen Eluenten löslich sind. Als Analyten können schwer sowie nicht flüchtige, stark polare, ionische, thermisch stabile, leicht zersetzliche Substanzen sowie Makromoleküle verwendet werden^[15;16].

Eine HPLC-Apparatur besteht unter anderem aus einem Lösungsmittelvorratsbehälter, der über eine Zuleitung inklusive Fritte mit einem Entgaser und der Pumpe verbunden ist. Oft wird mit Lösungsmittelgemischen gearbeitet, was durch eine Mischungseinheit realisiert wird. Ein Probengeber sorgt dafür, dass die jeweilige Probe in den Trenn- und Analysebereich gelangt. Im Anschluss an die Probenaufgabe fließt das Eluenten-/Probengemisch durch die Trennsäule. Nach dem Durchlaufen der Trennsäule wird das Eluenten-/Probengemisch auf unterschiedliche Weise detektiert. Daraufhin werden die gemessenen Daten mittels einer Datenerfassung gesammelt und verarbeitet. Das gemessene Eluenten-/Probengemisch wird in einem Abfallbehälter entsorgt. Der schematische Aufbau einer modular zusammengestellten HPLC ist in Abbildung 4.4 dargestellt.

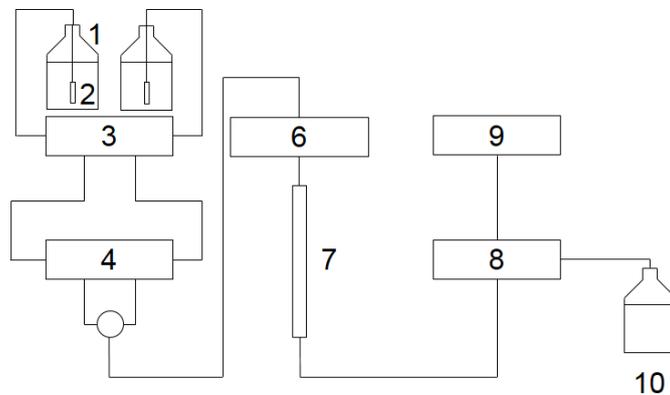


Abbildung 4.4: Schematischer Aufbau einer HPLC-Apparatur. 1. Lösungsmittelvorrat; 2. Zuleitung mit Fritte; 3. Entgaser; 4. Pumpe; 5. Mischungseinheit; 6. Probengeber; 7. Trennsäule; 8. Detektor; 9. Datenerfassung und -verarbeitung; 10. Abfallbehälter.

Um die gesammelten Daten einer Messung richtig interpretieren zu können, wird im Folgenden auf die Kenngrößen von Chromatogrammen eingegangen.

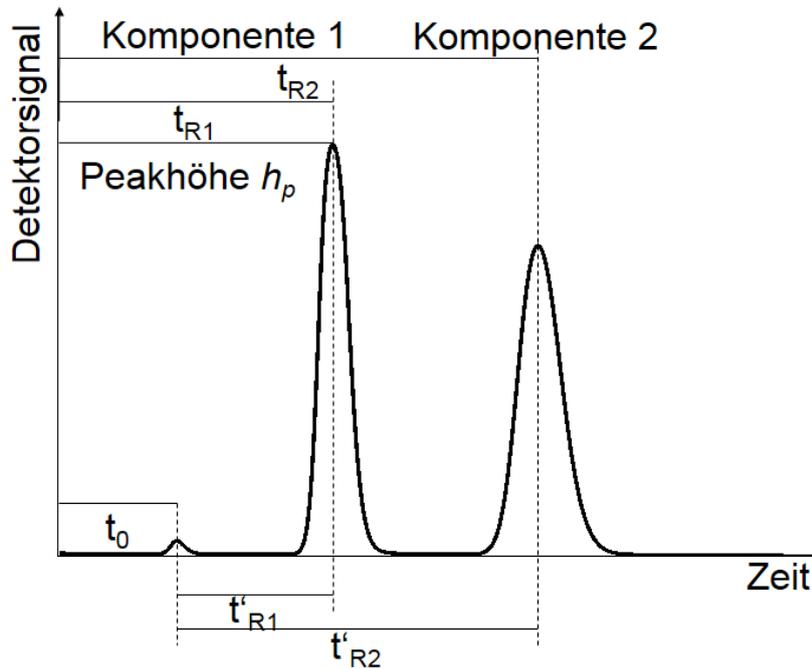
4.3.1 Kapazitätsfaktor k 

Abbildung 4.5: Kenngrößen eines Chromatogramms.

Aus dem abgebildeten Chromatogramm 4.5 können verschiedene Informationen zur Qualität der Trennung und der Säule entnommen werden. Die Totzeit t_0 einer Säule entspricht der Aufenthaltszeit einer Probe in der mobilen Phase, welche nicht mit der stationären Phase wechselwirkt. Die Retentionszeit t_R (t_{R1} , t_{R2}) dient zur qualitativen Identifikation eines Peaks. Sie ist die Zeit, die vom Einspritzen der Probe bis zum Erscheinen des Signalmaximums im Detektor vergeht. t_R setzt sich aus der Totzeit und der Netto-Retentionszeit t'_R zusammen. Die Säulenlänge und die Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase beeinflussen t_R . Die Retentionszeit ist damit nicht für einen Vergleich von verschiedenen chromatographischen Systemen geeignet. Der Kapazitätsfaktor oder k -Wert gemäß Gleichung 4.1 ist unabhängig von der Säulenlänge und dem Fluss und kann somit zur Peakidentifikation in unterschiedlichen chromatographischen Systemen herangezogen werden:

$$k = \frac{t'_R}{t_0} = \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad (4.1)$$

$k < 1$: Die Wechselwirkung mit der stationären Phase ist zu schwach,

$1 \leq k \leq 10$: Optimaler Bereich,

$k > 10$: Sehr lange Analysezeiten.

4.3.2 Temperaturabhängigkeit des Kapazitätsfaktors k

Die Netto-Retentionszeit t'_R ist abhängig von der Säulentemperatur und kann exotherm oder endotherm verlaufen. So zeigt beispielsweise die Zunahme der Retentionszeit mit abnehmender Säulentemperatur, dass die Adsorption des Analyten exotherm verläuft. Die Berechnung der thermodynamischen Parameter ist möglich, da die molare Enthalpieänderung ΔH und die molare Entropieänderung ΔS für den Transfer der Analyten aus der mobilen Phase an der stationären Phase mit dem Kapazitätsfaktor durch die van't Hoff Gleichung in Beziehung stehen^[17]:

$$\ln k = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} + \ln \Phi \quad (4.2)$$

R entspricht der Gaskonstante, T der absoluten Temperatur und Φ dem Phasenverhältnis.

Φ wird gemäß folgender Formel berechnet:

$$\Phi = \frac{V_S}{V_0} \quad (4.3)$$

V_S ist das Volumen der stationären Phase in der Säule. V_S wird folgendermaßen berechnet:

$$V_S = V_{Säule} - V_0 \quad (4.4)$$

Mit dem geometrischen Volumen der Säule $V_{Säule}$ und dem Leervolumen der Säule V_0 , welches wie folgt berechnet wird:

$$V_0 = t_0 \cdot F \quad (4.5)$$

t_0 entspricht der Totzeit und F der Flussrate der mobilen Phase.

Die Enthalpie ΔH ergibt sich aus der gefitteten Geradengleichung:

$$\Delta H = -m \cdot R \quad (4.6)$$

Die Entropie ΔS ergibt sich aus dem y-Achsenabschnitt:

$$\Delta S = (c \cdot R) - \ln \Phi \quad (4.7)$$

Hierbei wird für $\ln \Phi$ der Wert bei 25 °C gewählt, da dies Standardbedingungen entspricht.

Die freie Enthalpie ΔG ergibt sich nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S. \quad (4.8)$$

Die Temperaturabhängigkeit des Kapazitätsfaktors k kann durch die Auftragung von $\ln k$ gegen

$1/T$ graphisch in einem van't Hoff Diagramm dargestellt werden.

4.3.3 Selektivität α

Eine Trennung zwischen zwei Komponenten einer Mischung kann nur stattfinden, wenn die Kapazitätsfaktoren der beiden Komponenten unterschiedlich groß sind. Die Selektivität α , die als Verhältnis der beiden k -Werte der entsprechenden Komponenten definiert ist, ist ein Maß für die Trennung zweier Komponenten (Gleichung 4.9).

$$\alpha = \frac{k_2}{k_1} = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0} \quad (4.9)$$

Ist $\alpha = 1$ eluieren beide Komponenten zur gleichen Zeit und können nicht getrennt werden. Je größer α ist, desto stärker ist die Wechselwirkung zwischen den Komponenten und der stationären Phase und umso besser ist die Trennung. Die Selektivität beschreibt die Eigenschaften eines chromatographischen Systems und ist somit von der Wahl und Zusammensetzung des Eluenten, also der mobilen Phase sowie der stationären Phase abhängig. Durch die richtige Wahl der mobilen und stationären Phase kann ab einer Selektivität von $\alpha \geq 1,02$ eine Trennung möglich werden.

4.3.4 Basislinienbreite w und Halbwertsbreite $w_{0,5}$

Durch Diffusionsvorgänge wird das Detektorsignal einer Probe bzw. Probenfront, die durch eine Trennsäule wandert, verbreitert. Die Verbreiterung des Detektorsignals wird als Basislinienbreite w bezeichnet. σ entspricht der Standardabweichung für Gauß-Peaks. Der Abstand der Schnittpunkte der Wendetangenten eines Signals mit der Basislinie ergibt die Basislinienbreite eines Peaks (siehe. Abbildung 4.6). Sie wird folgendermaßen berechnet:

$$w = 4 \cdot \sigma \quad (4.10)$$

Die Halbwertsbreite $w_{0,5}$ entspricht der Bandenverbreiterung des Detektorsignals auf halber Peakhöhe.

$$w_{0,5} = \sqrt{8 \cdot \ln 2} \cdot \sigma = 2,355 \cdot \sigma \quad (4.11)$$

Die Gleichungen 4.10 und 4.11 gelten nur für symmetrische Peaks^[18].

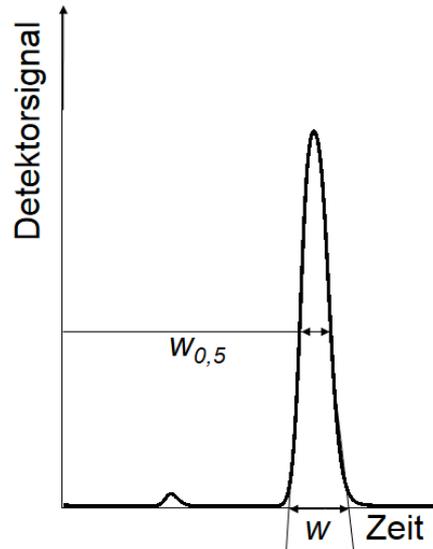


Abbildung 4.6: Basislinienbreite und Halbwertsbreite.

4.3.5 Auflösung R_s

Eine Größe für den Abstand zweier Peaks ist die Auflösung R_s . Sie ist durch den Quotienten aus der Differenz der Retentionszeiten und den Mittelwerten der Basislinienbreiten beider Peaks definiert (Gleichung 4.12).

$$R_s = 2 \cdot \frac{t_{R_2} - t_{R_1}}{w_1 + w_2} = 1,18 \cdot \frac{t_{R_2} - t_{R_1}}{w_{0,5_1} + w_{0,5_2}} \quad (4.12)$$

In der Chromatographie sind zwei Peaks optimal aufgelöst, wenn sie nur soweit wie erforderlich voneinander aufgetrennt werden. Eine Basislinientrennung ist bereits bei einem Wert von $R_s = 1,5$ erreicht. Größere Werte als $R_s = 1,5$ werden nicht angestrebt, denn je größer der Abstand beider Peaks ist, desto länger sind die Analysezeiten:

$R_s < 1$: schlecht aufgelöste Peaks mit Fronting oder Tailing,

$R_s = 1$: Peaks überlappen etwa zu 2 %,

$R_s \geq 1,5$: Peaks sind basisliniengetreunt.

4.3.6 Talgröße ϑ

Die Talgröße ϑ beschreibt den Grad der Überlappung unvollständig getrennter Peaks zwischen beiden Peakmaxima und dem Konzentrationsminimum. Diese wird durch den Quotienten der freien Höhe h_f über dem Kurvenminimum und dem Mittel h_g beider Peakhöhen h_1 und h_2 in Prozent angegeben (Abb. 4.7)^[19]:

$$\vartheta = \frac{h_f}{h_g} \cdot 100 \% \quad (4.13)$$

Wobei h_f und h_g durch die Formeln 4.14 und 4.15 definiert sind:

$$h_f = h_g - h_{1,2} \quad (4.14)$$

$$h_g = \frac{h_1 + h_2}{2} \quad (4.15)$$

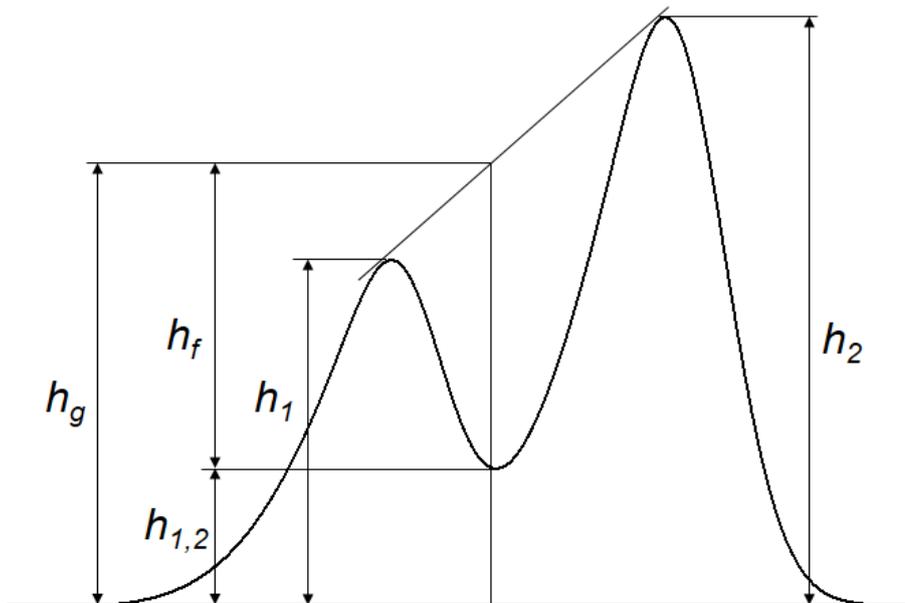


Abbildung 4.7: Bestimmung des Konzentrationsminimums beider Peaks.

4.3.7 Tailingfaktor T_F

In der Theorie hat jeder chromatographische Peak die Form einer Gauß-Kurve. In den meisten Fällen ist der Peak aber nicht symmetrisch. Steigt ein Peak langsam an und fällt schnell ab, wird dies als Fronting oder Leading bezeichnet. Dagegen ist ein Peaktailing, welches sehr viel öfter auftritt, durch ein schnelles Ansteigen und ein langsames Abfallen des Peaksignals gekennzeichnet^[20]. Die Symmetrie eines Peaks wird in Europa in 10 % der Peakhöhe nach Formel 4.16 berechnet:

$$T_F = \frac{b_{0,1}}{a_{0,1}} \quad (4.16)$$

a entspricht der aufsteigenden Basislinienpeakbreite bis zum Peakmaximum und b der absteigenden Basislinienpeakbreite bis zum Peakende. Nach United States Pharmacopeia (USP) werden in den USA die Werte in 5 % Peakhöhe bestimmt:

$$T_F = \frac{a_{0,05} + b_{0,05}}{2a_{0,05}} \quad (4.17)$$

$T_F < 1$: Peak mit Fronting/Leading,

$T_F = 1$: Peak ist symmetrisch,

$T_F > 1$: Peak mit Tailing.

Gute Trennsäulen haben einen T_F -Wert kleiner 2,5^[21]. Ein starkes Tailing kann durch schlecht gepackte oder gealterte Säulen, Totvolumina in der Apparatur, Überladung der Trennsäule oder durch ein nicht optimiertes chromatographisches System (falsche stationäre und/oder falsche mobile Phase) entstehen.

4.3.8 Bodenzahl N und Bodenhöhe H

Ein Maß für die Qualität einer Packung der Trennsäule ist die Bodenzahl, die man aus dem Peak einer nicht retardierten Substanz berechnet. Bei später erscheinenden Peaks bestimmen auch Stoffaustauschvorgänge die Bodenzahl. N ist im Allgemeinen für retardierende Stoffe größer, da diese durch externe Totvolumina eine geringere relative Bandenverbreiterung erfahren als die früh eluierten Peaks^[15]:

$$N = 16 \left(\frac{t_R}{w} \right)^2 = 5,54 \left(\frac{t_R}{w_{0,5}} \right)^2 = 2\pi \left(\frac{h_p t_R}{A} \right)^2 \quad (4.18)$$

(N : Bodenzahl, h_p : Peakhöhe, A : Peakfläche)

Die Trennstufen- oder Bodenzahl ist abhängig von der Retentionszeit einer Substanz, also abhängig von dem Analyten und dem Instrument (von Injektion bis Detektion). Je länger die Säule ist, je kleiner die Partikel der stationären Phase sind und je homogener das Säulenbett ist, desto höher ist die Trennstufenzahl.

Die Gleichungen 4.18 für die theoretische Bodenzahl ergeben nur dann korrekte Werte, wenn der Peak Gauß-Form hat (Tailingfaktor $T_F=1$). Bei asymmetrischen Peaks resultieren aus der Momentenmethode (Gleichung: 4.19) annähernd korrekte Werte:

$$N = 41,7 \cdot \frac{(t_R/w_{0,1})^2}{T_F + 1,25} \quad (4.19)$$

($w_{0,1}$: Peakbreite in 10 % der Höhe)

Die Bodenhöhe H ist die Distanz, auf welcher sich das chromatographische Gleichgewicht einmal einstellt^[15;22]. Je kleiner der Wert H ist, umso mehr Böden befinden sich in einer Säule gleicher Länge, woraus eine bessere Auflösung resultiert. HETP bedeutet auf englisch „height equivalent to a theoretical plate“, d.h. „Höhe eines theoretischen Bodens“ und entspricht H :

$$H = \frac{L_c}{N} \quad (4.20)$$

(H : Trennstufen- oder Bodenhöhe, L_c : Säulenlänge)

4.4 Enantiomerentrennung mittels HPLC

Um auf chromatographischem Wege ein Enantiomerenpaar auflösen zu können, muss das chromatographische System asymmetrisch sein. Die notwendige chirale Funktionalität kann auf verschiedene Weisen erreicht werden:

- Die feste stationäre Phase ist chiral, die mobile Phase ist achiral,
- Die flüssige stationäre Phase ist chiral (Film auf einem Trägermaterial), die mobile Phase ist achiral,
- Die mobile Phase ist chiral (chirales Reagens im Lösungsmittel), die stationäre Phase ist achiral.

Bei allen drei Varianten entstehen diastereomere Komplexe zwischen den Probemolekülen und der asymmetrischen Spezies des chromatographischen Systems^[15]. Im Folgenden soll das Augenmerk auf die festen stationären Phasen gelegt werden.

4.5 Chirale stationäre Phasen

Mit Hilfe der chiralen HPLC sind, im Vergleich zur achiralen HPLC, Trennungen von Enantiomeren durch konventionelle chromatographische Methoden möglich. Die Voraussetzung dafür sind speziell immobilisierte oder fixierte chirale Funktionalitäten der stationären Phase.

Um eine Retention zu erzielen, müssen die Analyten mit dem chiralen Selektor der stationären Phase in Wechselwirkung treten. Ausschließlich unterschiedlich starke Wechselwirkungen der einzelnen Enantiomere mit der chiralen stationären Phase (CSP) führen letztendlich zu einer erfolgreichen Trennung. Mögliche Wechselwirkungen sind π - π -, Van-der-Waals- und (Di)polare Wechselwirkungen sowie eine Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und einem Größenausschluss aufgrund der Porengröße.

Für die chirale Erkennung wurden schon einige Modelle vorgeschlagen, wobei die meisten davon auf der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie von Dalgliesh basieren^[23]. Die Theorie ähnelt dem Schlüssel-Schloss-Prinzip und besagt, dass drei Wechselwirkungen gleichzeitig zwischen einem der beiden Enantiomere und der CSP notwendig sind, um eine chirale Trennung zu erzielen. Das zweite Enantiomer kann nur maximal zwei Wechselwirkungen ausbilden und eluiert somit früher (Abb. 4.8).

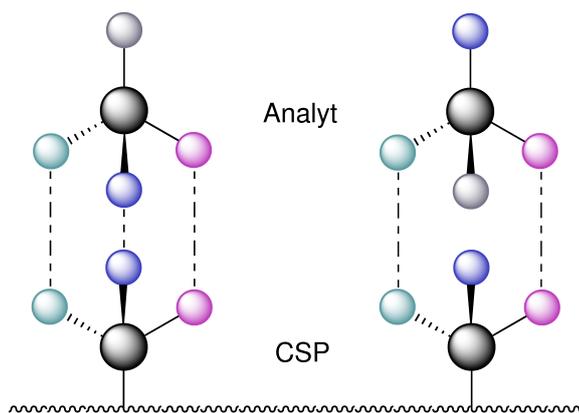


Abbildung 4.8: Veranschaulichung der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie.

Dalglieshs Vermutungen resultieren aus Versuchen mit verschiedenen aromatischen Aminosäuren via Papierchromatographie. Er nahm an, dass die Hydroxylgruppe der Zellulose Wasserstoffbrückenbindungen zu den Amino- und Carboxylgruppen der Aminosäuren ausbildet. Wobei die dritte Wechselwirkung durch die aromatischen Substituenten verursacht wird^[23;24]. Das Drei-Punkt-Interaktionsmodell nach Dalgliesh gilt aber nicht für z.B. chirale Trennungen, die ausschließlich durch eine einzige Wasserstoffbrückenbindung oder auch durch molekulare Prägung zustande kommen.

Die eine universelle chirale stationäre Phase, die für alle chiralen Trennprobleme eine Lösung bietet, gibt es nicht. Die wichtigsten CSPs sind in fünf Grundtypen unterteilt, welche es wiederum in vielen verschiedenen Varianten gibt. Diese Vielfalt an CSPs ermöglicht durch verschiedene Trennprinzipien ein breites Spektrum an Lösungen unterschiedlichster Trennprobleme und soll im Folgenden vorgestellt werden.

4.5.1 Bürstenphasen

Bürstenphasen bestehen aus kleinen Molekülen, die ionisch oder kovalent auf einem Trägermaterial, meistens Kieselgel, immobilisiert sind. Die verankerten Monomere werden als Bürsten bezeichnet und sind in vielen Fällen in beiden enantiomeren Formen vorhanden. Durch eine Reihe verschiedener selektiver Wechselwirkungen (π - π -, Van-der-Waals-, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen) zwischen der CSP und dem Enantiomer entstehen Retentionszeitunterschiede. Ein entscheidender Durchbruch gelang PIRKLE et al. in der Ladungstransfer-Adsorption durch die Arbeit mit Anthryl-Carbinol unter Verwendung von *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)phenylglycin als CSPs basierend auf π - π -Wechselwirkungen^[25-27]. Diese Pirkle-Phasen (π -Akzeptor) können ein breites Spektrum an racemischen Lösungen wie Sulfoxide, Carbonsäuren, Amine, Aminosäuren, Lactone, Alkohole, Aminoalkohole und Thiole trennen. Die π -Donor CSPs beinhalten Hydantoin-, Phthalid- und Arylalkylamin-Strukturen. Die Bürstenphasen sind durch eine hohe Kapazität, Effizienz, Stabilität und Lösungsmittelkompatibilität ausgezeichnet. Des Weiteren sind sie für präperative Trennungen geeignet und können die Elutionsreihenfolge umkehren^[28].

4.5.2 Helicale Polymere

Helicale Polymere sind eine der vielseitigsten CSPs in der HPLC. HENDERSON und RULE gelang es erstmals Campherderivate teilweise zu trennen, indem sie eine mit enantiomerenreiner Lactose (Disaccharid) befüllte Säule verwendeten^[29]. Die Trennwirkung von Cellulose, einem Polysaccharid, wurde durch KOTAKE et al. entdeckt, als sie mittels Papierchromatographie racemische Aminosäurederivate auftrennten^[30]. Cellulose ist unverzweigt und besteht aus bis zu zehntausend β -1,4-D-Glucoseeinheiten. Jede einzelne Einheit besitzt fünf chirale Zentren und drei Hydroxylgruppen. Polysaccharid-CSPs bestehen aus einem chemisch modifizierten Polysaccharid (z.B. Ester, Ether, Nitrate oder Carbamate), der auf einem Kieselgelträger adsorbiert ist. Die Polysaccharidderivate können unter Umkehrphasen- oder Normalphasen Bedingungen genutzt werden. Sie sind besonders gut geeignet für starre, nicht planare Moleküle mit einer D_{2d} -Symmetrie. Des Weiteren sind sie in der Lage, Substrate mit einem Phosphoratom oder einer Carbonylgruppe nahe des chiralen Zentrums, polare und aromatische Racemate sowie Barbiturate aufzutrennen. Helicale Polymerphasen trennen trotz ihrer schlechten Stabilität, z.B. gegenüber Bürstenphasen, eine unerreicht große Bandbreite an Enantiomeren^[15;24;28].

4.5.3 Phasen mit chiralen Kavitäten (PCK)

Phasen mit chiralen Kavitäten müssen für eine Racematspaltung stereochemisch kontrolliert werden. Sie funktionieren nach dem Wirt-Gast-Prinzip und sind in unterschiedliche Gruppen unterteilt.

Cyclodextrine sind zyklische Oligosaccharide und bestehen aus bis zu 12 β -1,4-D-Glucoseeinheiten, welche der Form eines hohlen Kegelstumpfes entsprechen. Die Moleküle mit 6, 7 und 8 Glucoseeinheiten werden als α -, β - und γ -Cyclodextrine bezeichnet, wobei das β -Cyclodextrin aufgrund der Verfügbarkeit das meist verbreitetste ist. Die Kavität des Kegelstumpfes besitzt durch die Methylen- und Glucosidbrücken eine hohe Elektronendichte, wodurch sie lipophile Moleküle aufnehmen kann. Wichtig für die Racematspaltung sind die gleichgerichteten primären Hydroxylgruppen an der kleinen Öffnung sowie die gleichgerichteten sekundären Hydroxylgruppen der großen Öffnung. Cyclodextrin-Phasen werden im Umkehrphasen-Modus (reversed phase) betrieben. Sie bilden Einschlusskomplexe mit einem breiten Spektrum an Enantiomeren mittels hydrophober Wechselwirkungen, welche für die Retention von Verbindungen verantwortlich ist. Durch die Verwendung verschiedener Selektoren (α -, β - und γ -Cyclodextrine) zur gleichen Zeit können sogar komplexe Probengemische aufgelöst werden. Die Anwendbarkeit der Cyclodextrine ist leider durch die Kavität des Kegelstumpfes limitiert.

Kronenether werden durch große starre Moleküle wie z.B. Binaphthylen chiral angereichert, um eine optimale Wechselwirkung zwischen dem Gastmolekül und dem Wirt zu erzielen. Chirale Kronenether vom Typ 18-Krone-6 werden durch kovalente Bindung an Kieselgel oder Polystyrol zu einer CSP mit einer sehr hohen Enantioselektivität für primäre Amine und Aminosäuren. Die entscheidende Wechselwirkung für eine Trennung findet zwischen den Kronenether-Sauerstoffatomen und den Aminoprotonen statt^[15;28;31].

4.5.4 Proteinphasen (PP)

Proteinphasen können mit pharmakologisch aktiven Molekülen enantioselektiv wechselwirken. 1973 gelang es STEWART und DOHERTY das erste Mal mit Rinderalbumin (engl. Bovine Serum Albumin, BSA) DL-Tryptophan in einer Säule chromatographisch aufzutrennen^[32]. ALLENMARK et al. hat gezeigt, dass es möglich ist, das BSA kovalent auf Kieselgel zu binden und in der HPLC anzuwenden^[33]. Neben BSA bieten weitere Proteine wie Pepsin, Avidin, Ovomuroid, α -Säure-glucoprotein und Cellobiohydrolase I ein breites Spektrum an chiraler Erkennung an. Alle diese Proteine sind Polymere, die aus natürlichen chiralen Aminosäurebausteinen bestehen. Im Detail ist der Trennmechanismus nicht bekannt, beruht aber auf dem Prinzip der Bioaffinität. Entscheidend für eine Racematspaltung sind sterische Effekte, hydrophobe Wechselwirkungen und Wechselwirkungen von polaren Gruppen. Proteinphasen sind nicht leicht in der Handhabung und wegen ihrer geringen Kapazität nicht für präparative Zwecke geeignet^[15;28].

4.5.5 Ligandenaustauschphasen (LAP)

Ligandenaustauschphasen sind auf Kieselgel gebundene Kupfer(II)-Chelat-Komplexbildner, die von DAVANKOV et al. zum ersten Mal beschrieben wurden^[34]. Kovalent gebundene α -Aminosäuren (häufig Prolin) werden mit Schwermetallionen wie z.B. Kupfer oder Zink beladen und können so in wässriger Lösung mit anderen Aminosäuren stereoselektiv Komplexe bilden. Die Bildung von Übergangsmetall-Komplexen zwischen dem chiralen Selektor und dem Analyten ist ausschlaggebend für eine chirale Auflösung. Mit Ligandenaustauschphasen können Aminosäuren, β -Aminoalkohole und andere Moleküle, die mit Cu^+ -Ionen Chelatkomplexe bilden können, aufgetrennt werden. Aufgrund von wässriger Kupfer-Salz-Lösungen (z.B.: CuSO_4 -Lösungen) als mobile Phase ist die Ligandenaustausch-Chromatographie im präparativen Maßstab nicht einfach durchzuführen^[15;16;28;31].

In Tabelle 4.1 sind alle wichtigen Grundtypen an chiralen stationären Phasen mit ihren positiven sowie negativen Eigenschaften zusammengefasst. Hierbei wird deutlich, dass es nicht die eine universale CSP für jedes chirale Trennproblem gibt^[15;28].

Tabelle 4.1: Vergleich verschiedener CSPs^[28].

	Bürstenphase	HP	PCK		PP	LAP
			Cyclodextrine	Kronenether		
Trennt Enantiomere	++	++	+	+	++	+
Hohe Effizienz	++	+	-	+	+	+
Säulenstabilität	++	-	+	+	-	+
LM Kompatibilität	++	-	+	+	+	-
Hohe Kapazität	++	+	+	-	+	+
Analysezeit	+	-	-	-	-	+
Umkehr der Elutionsreihenfolge	ja	nein	nein	ja	nein	nein

4.6 Trägermaterialien stationärer Phasen

Das Substrat der stationären Phase hat neben dem chiralen Selektor einen großen Einfluss auf die chromatographische Eigenschaft einer Säule. In der Adsorptionschromatographie kann das Substrat direkt als adsorbierende stationäre Phase eingesetzt werden oder es dient als Trägermaterial in der Verteilungschromatographie, indem z.B. die Silanolgruppen der Oberfläche von Kieselgel chemisch modifiziert werden^[35].

Die Partikel für ein ideales Trägermaterial in der HPLC sollten eine enge Partikelgrößenverteilung aufweisen, um symmetrische Peaks zu erhalten. Die kleinen Partikel haben Einfluss auf die

Permeabilität und somit auf den Strömungswiderstand. Die großen Partikel beeinflussen die Bodenzahl und führen somit zur Bandenverbreiterung. Des Weiteren sollten die Partikel sphärisch sein, um ein homogenes Säulenbett zu erzielen, und eine große Oberfläche besitzen^[36]. Die Poren der Träger sollten einen entsprechenden Durchmesser besitzen, der zur Größe des Analyten passt. Für einen schnellen Massentransport der Analyten müssen die Poren ausreichend gut miteinander verbunden sein. Weiterhin sollte das Trägermaterial thermisch, mechanisch und chemisch stabil sein und dennoch eine Oberfläche besitzen, die energetisch homogen und chemisch modifizierbar ist^[37].

Ca. 80 % aller chromatographischen stationären Phasen basieren auf Kieselgel. Im Vergleich zu anderen Trägern, wie z. B. Phenyl- oder Polyphenyl- Harzen, ist Kieselgel durch dessen thermische, mechanische und chemische Stabilität diesen Materialien überlegen. Kieselgel basierte Phasen sind in einem pH-Bereich von 2-8 stabil. Des Weiteren unterliegen Kieselgelpartikel keiner Drucklimitierung und können ohne Probleme im Dauerbetrieb bei 400 bar und höher eingesetzt werden. Außerdem ist die Porenstruktur und die Oberfläche von Kieselgel kontrollierbar. Kieselgel ist stöchiometrisch aus SiO_2 zusammengesetzt, wobei die Sauerstoffatome dreidimensional verknüpft sind. Die Kieselgeloberfläche ist mit chemisch modifizierbaren Silanol- und Silandiolgruppen gesättigt^[38].

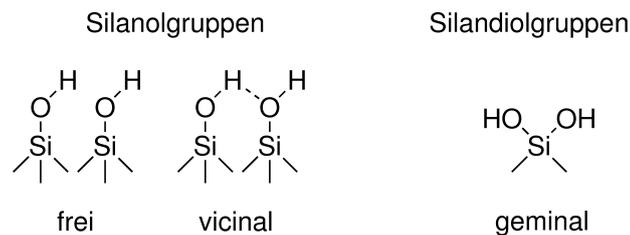


Abbildung 4.9: Anordnung der Hydroxylgruppen auf der Kieselgeloberfläche^[39].

Diese Gruppen können in drei verschiedene Typen mit unterschiedlichen Eigenschaften eingeteilt werden. Freie Hydroxylgruppen sind schwach sauer und können durch Wechselwirkungen mit basischen Analyten ein Tailing verursachen. Vicinale und geminale Hydroxylgruppen sind im Vergleich zu freien Hydroxylgruppen nicht sauer (Abb. 4.9)^[15].

Aufgrund der stark hydroxylierten Kieselgeloberfläche kann diese mittels kovalenter Bindungen mit funktionellen Gruppen (Ionischen Flüssigkeiten, Liganden, Evans-Auxiliaren usw.) modifiziert werden, um ganz spezifische Eigenschaften zu erhalten. Durch eine Modifizierung einer Kieselgeloberfläche, z. B. zu einer C18-Phase, wird diese meistens apolar. Apolare Phasen werden

als Umkehrphase (engl. reversed-phase) bezeichnet. Des Weiteren werden unter anderem Metalloxide, wie z. B. Magnesiumsilikat, Titandioxid, Aluminiumoxid oder auch Zirkondioxid, als Trägermaterialien verwendet^[15:40–42].

Aufgrund ihrer hohen spezifischen Oberfläche können metallorganische Gerüstverbindungen (engl. Metal-Organic Frameworks, MOFs) als stationäre Phase in der Chromatographie eingesetzt werden. Durch den modularen Aufbau, bestehend aus Übergangsmetallkomplexen (Cu, Zn, Ni oder Co) als Knotenpunkte und organischen Liganden (Linkern) als Verbindung, kann eine anwendungsspezifische Einstellung der gewünschten Porengrößen sowie der chemischen Beschaffenheit der Oberfläche erfolgen^[43]. Mittels Variation der organischen Linker in Kombination mit den Metallzentren können diese Materialien spezifischen Anforderungen angepasst werden^[44]. Dieses Baukasten-Prinzip macht die MOFs prinzipiell als stationäre Phase für enantioselektive Trennungen^[45], insbesondere in der Flüssig-Chromatographie, sehr attraktiv^[46].

Die Eignung der MOFs als stationäre Phase war Gegenstand eines institutsübergreifenden Projekts. In einer ersten Kollaboration zwischen der Gruppe um Prof. Dr. F. Glorius (Universität Münster) und der Gruppe um Prof. Dr. S. Kaskel (Universität Dresden) gelang die Darstellung eines chiral modifizierten UMCM-1. Dieser MOF besteht aus Zn_4O -Clustern, Terephtalsäure und 1,3,5-Tris(4-carboxyphenyl)benzol Linkern. Der Bn-chirUMCM-1 wurde mittels einer dreistufigen Synthese gemäß der Veröffentlichung von Padmanaban et al. dargestellt^[47]. Hierbei ist die Terephtalsäure statistisch mit einem (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on modifiziert, welches die chirale Information trägt. In einer zweiten Kollaboration mit dem Institut für Technische Chemie der Universität Stuttgart und der Gruppe um Prof. Kaskel wurde dieser MOF auf seine Einsatzmöglichkeit als CSP in der HPLC untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass an dem Bn-chirUMCM-1 unterschiedliche Wechselwirkungen mit den 1-Phenylethanol-Enantiomeren stattfinden^[5]. Aufgrund der sehr breiten Partikelgrößenverteilung konnte jedoch kein homogenes sowie reproduzierbares Säulenbett hergestellt werden. Die unregelmäßige Partikelform führt zudem zu einer geringen Bodenzahl. Des Weiteren zeigt sich das Material als nicht chemisch und thermisch sowie mechanisch stabil. Letztendlich konnte keine enantioselektive Trennung erzielt werden, womit sich dieses Material nicht als CSP für den Einsatz in der HPLC eignet.

Diese Resultate führten aufgrund der ungeeigneten Morphologie des MOFs zu den anschließenden Untersuchungen dieser Arbeit, eine CSP basierend auf Kieselgel modifiziert mit (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on zu synthetisieren und auf ihre Trenneigenschaften in der HPLC zu untersuchen.

4.7 Evans-Auxiliare

Chirale Auxiliare sind eine Gruppe kovalent gebundener Moleküle, die es ermöglichen, eine nicht stereochemische Reaktion so zu beeinflussen, dass dennoch ein bevorzugtes Enantiomer gebildet wird.

Die bekannteste Gruppe der chiralen Auxiliare sind die nach ihrem Entdecker benannten Evans-Auxiliare. Sie sind Oxazolidinone und lassen sich relativ einfach mit hohen Ausbeuten aus Aminosäuren (Chiral Pool) darstellen^[48]. Das benzylsubstituierte Evans-Auxiliar **3a** ist aus Phenylalanin zugänglich und das am meist Eingesetzte (Abb. 4.10).

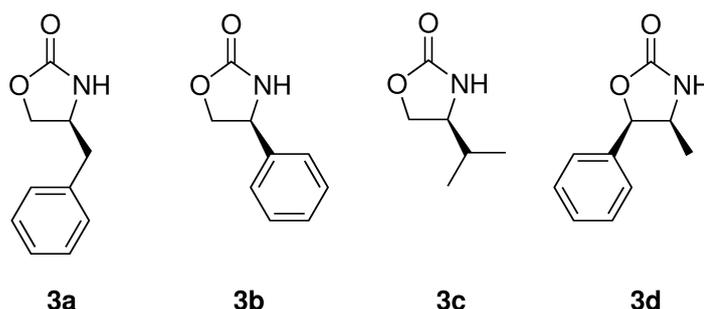


Abbildung 4.10: Evans-Auxiliare.

Als erstes wird die Aminosäure zum Aminoalkohol reduziert und mit einer darauf folgenden Kondensation zum Oxazolidinon umgesetzt^[49;50]. In Abbildung 4.11 ist die Synthese des (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a**, ausgehend von (*S*)-Phenylalanin **1a**, dargestellt.

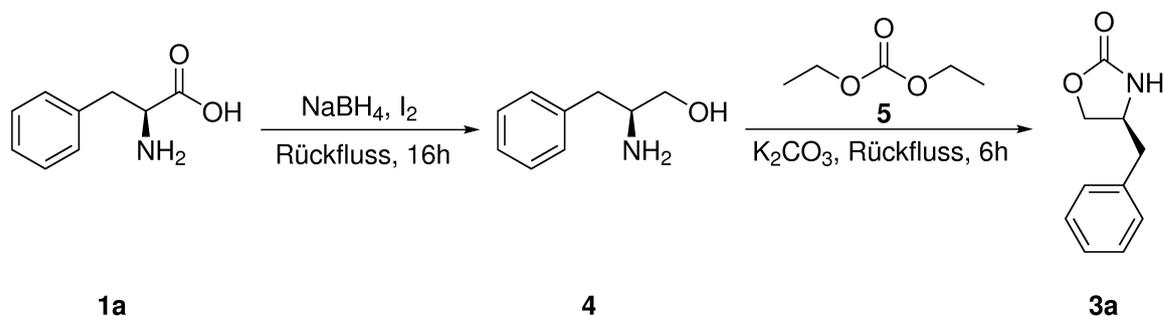


Abbildung 4.11: Synthese von (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a**.

Bei der Evans-Synthese wird die Funktionsweise von Evans-Auxiliaren deutlich. Hierbei werden Carbonsäurederivate mit einer besonders hohen Enantioselektivität in α -Position alkyliert^[48]. Durch das Anbringen einer chiralen Information in ein achirales Molekül verläuft die Reaktion immer diastereoselektiv. Aufgrund eines z.B. großen Substituenten des Oxazolidinons ist eine der beiden Halbseiten des Moleküls sterisch abgeschirmt und das Alkylierungsmittel kann entweder

nur von der Vorderseite oder von der Rückseite des Moleküls angreifen. Somit wird ein Diastereomer bevorzugt gebildet, welches durch die Abspaltung des Auxiliars und den gleichzeitigen Verlust des stereogenen Zentrums des Auxiliars in die Enantiomere überführt wird^[51].

Um Evans-Auxiliare kovalent auf Kieselgel binden zu können und somit eine chirale Pirkle-Phase herzustellen, müssen diese dementsprechend, z.B. durch Silane, funktionalisiert werden. Silan-Kupplungsreagenzien haben die Eigenschaft, eine stabile kovalente Bindung zwischen organischen Molekülen und anorganischen Materialien (Silizium, Aluminium, Titan, Zirkonium, Zinn und Nickel) auszubilden, wobei sogenannte Hybridmaterialien entstehen. Die Silan-Kupplungsreagenzien beinhalten typischerweise zwei Klassen von Funktionalitäten (Abb. 4.12). Einmal eine hydrolysierbare Gruppe (Alkoxy, Acyloxy, Halogene oder Amine), die z.B. mit den Silanolgruppen von Kieselgel kondensieren kann. Die zweite Klasse ist eine organische nicht hydrolysierbare Gruppe, welche dem Material ganz unterschiedliche Funktionalitäten verleihen kann^[52].

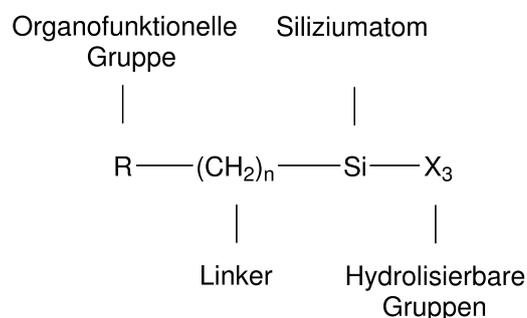


Abbildung 4.12: Kupplungsreagenz mit hydrolysierbaren Gruppen (Alkoxy, Acyloxy, Halogene oder Amine)^[52].

Ein wichtiger Faktor für die Eigenschaften eines Hybridmaterials ist der Linker zwischen der organischen Funktionalität und dem Siliziumatom. Die Linkerlänge hat Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften und die Reaktivität. Des Weiteren hat die funktionelle Gruppe bei einem langen Linker eine höhere Beweglichkeit und erstreckt sich weiter aus dem anorganischen Substrat heraus, was wichtig für chromatographische Wechselwirkungen ist. Die typische Linkerlänge beträgt drei Kohlenstoffatome, da die Propylgruppe leicht zugänglich ist und sie im Vergleich zu kürzeren Linkern eine hohe thermische Stabilität aufweist^[52].

4.8 Darstellung von Siliziumorganischen Verbindungen

In der organischen Synthese spielen siliziumorganische Verbindungen eine wichtige Rolle. Sie finden Anwendung als Schutzgruppen sowie in der regio- und stereoselektiven Knüpfung von C-C-Bindungen unter Verwendung von Allylsilanen (Hosomi-Sakurai-Reaktion), Silylenolethern

(Mukaiyama-Reaktion) und silylierten Lithiumorganylen bzw. Grignard-Reagenzien (Peterson-Olefinierung)^[53–55]. Organo-Silizium-Verbindungen können entweder über eine Direktsynthese (Müller-Rochow), Metathesereaktionen oder mittels eines Platinkatalysators über eine Hydrosilylierung (Speier-Verfahren) dargestellt werden^[56;57].

Im Folgenden wird erst auf die Allylierung eines sekundären Amines und anschließend auf die Hydrosilylierung der entstandenen Doppelbindung eingegangen.

4.8.1 Allylierung

Aufgrund ihrer Stabilität gegenüber sauren und basischen Bedingungen ist die Allyl-Gruppe eine der vielseitigsten Schutzgruppen in der organischen Chemie. Sie wird zum Schutz vieler unterschiedlicher funktioneller Gruppen wie z.B. Carbonsäuren, Phosphorsäuren, Phenolen, Alkoholen, Amidinen und Aminien eingesetzt^[58]. In den letzten Jahrzehnten wurden die Synthesen und das Entschützen dieser Verbindungen weiterentwickelt und umfangreich erforscht.

BUCHWALD et al. entwickelten 2003 eine milde und effiziente Vinylierung, basierend auf einem Kupfer-Katalysator, zur Kupplung von Amidinen und Carbamaten mit Vinylbromid/iodid^[59]. NGUYEN^[60] et al. haben 2008 erfolgreich BUCHWALDS Vinylierung zur Darstellung von Enamiden erweitert^[60]. Ausgehend von unsubstituierten Vinylbromiden/iodiden und Amidinen veröffentlichte er eine einstufige Synthese von Vinylamidinen.

Basierend auf den Ergebnissen von BUCHWALD und NGUYEN synthetisierten JESCHKE et al. 2013 das 3-Allyloxazolidin-2-on **8** (Abb. 4.13)^[61].

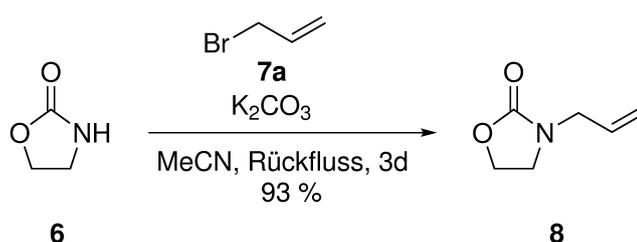


Abbildung 4.13: Allylierung des Oxazolidin-2-on **6** nach JESCHKE.

Der Wasserstoff des sekundären Amins wird durch das Kaliumcarbonat deprotoniert und anschließend mittels des Vinylbromids alkyliert.

4.8.2 Hydrosilylierung

Eine bewährte Synthesemethode von Alkylsilanen ist die Hydrosilylierung von Olefinen. Die Si–H-Bindungen an Alkene und Alkine folgt syn-stereoselektiv gemäß der Anti-Markovnikov-Regel. Im Allgemeinen unterliegen Additionsreaktionen von Silanen an Olefinen einer heterolytischen Si–H-Bindungsspaltung. SPEIER zeigte 1957 zum ersten Mal, dass diese Bindungsspaltung durch Lewis-Säuren wie AlCl_3 und vor allem durch Übergangsmetallkomplexe katalysiert wird^[62]. Vorwiegend werden Platinkatalysatoren eingesetzt, bei denen Pt^0 als aktive Spezies vorliegt. Der am häufigsten eingesetzte Katalysator für Si–H-Additionen an nichtaktivierten C–C-Doppelbindungen ist der Speier-Katalysator Hexachloroplatin(IV)-Säure $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[56;63].

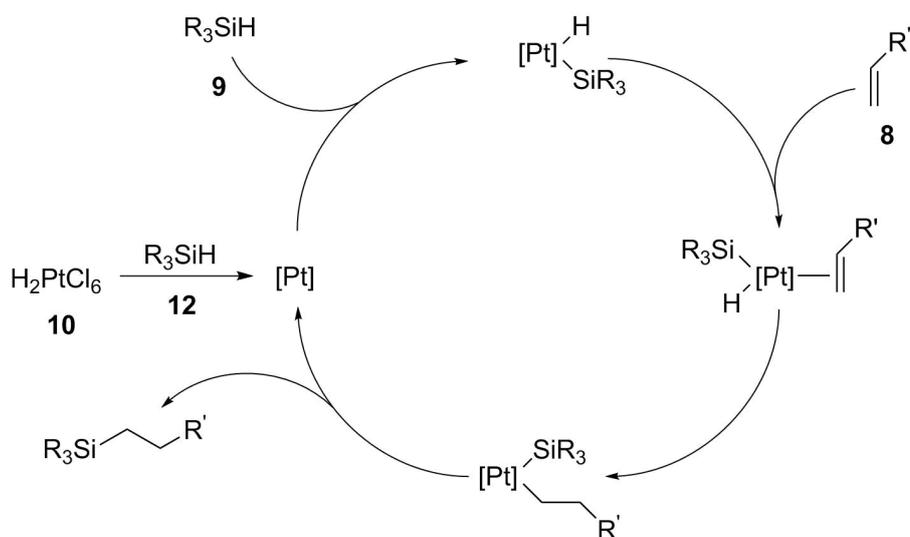


Abbildung 4.14: Postulierter Hydrosilylierungszyklus von Chalk und Harrod.

Der Mechanismus der platinkatalysierten Hydrosilylierung (Abb. 4.14) wurde von CHALK und HARROD vorgeschlagen^[64]. Bei Durchführung einer Hydrosilylierung wird die Induktionsperiode auf die Reduktion des Präkatalysators H_2PtCl_6 **10** durch R_3SiH **12** zur katalytisch aktiven Pt^0 -Spezies zurückgeführt. Auf die Induktion folgt eine oxidative Addition des Silans zu einem Hydrido(silyl)-platin(II)-Komplex. Anschließend kommt es zu einer Ligandsubstitution durch Koordination des Olefins an das Platin. In einem weiteren Schritt wird ein Alkyl(silyl)platin(II)-Komplex gebildet, indem das Olefin in die Pt–H-Bindung insertiert. Unter reduktiver C–Si-Eliminierung wird das erwünschte Alkylsilan erhalten und der Katalysatorkomplex zurückgewonnen^[56;63]. Dieser postulierte Katalysezyklus nach CHALK und HARROD wurde später durch quantenmechanische Berechnungen der Aktivierungsbarriere der Addition des Silans an Ethen gestützt^[62]. Neuere Studien weisen auf einen alternativen Reaktionsmechanismus hin, indem die Insertion in die Platin-Siliziumbindung erfolgt^[65].

Wird Hexachloroplatin(IV)-Säure mit Vinylsiloxan wie z.B. mit 1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-divinyl-disiloxan umgesetzt, entsteht ein weiterer bewährter Präkatalysator für die Hydrosilylierung, der Karstedt-Katalysator **11** (Abb. 4.15)^[66]. In Karstedt-Lösungen wurden ein dinuklearer Pt⁰-Komplex als auch kolloidales Platin nachgewiesen.

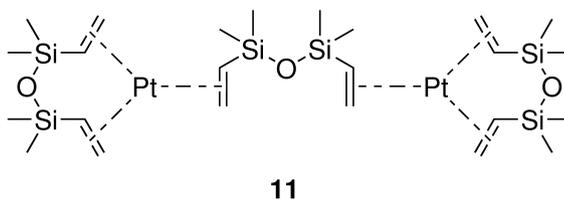


Abbildung 4.15: Karstedt-Katalysator 11.

Die Vorteile des Karstedt-Katalysators **11** gegenüber dem Speier-Katalysator sind, dass dieser schon bei Umgebungstemperatur aktiv ist und die Hydrosilylierung fast ausschließlich an terminalen Alkenen stattfindet.^[56] Der Katalysezyklus der Hydrosilylierung unter Verwendung des Karstedt-Katalysators **11** ist mechanistisch noch nicht vollständig geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Solvataion der verbrückende Divinylsiloxanligand abgespalten wird und sich dadurch eine reaktive Spezies bildet^[67].

Die Bandbreite an Hydrosilylierungskatalysatoren ist groß, neben dem Speier- und dem Karstedt-Katalysator können auch $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, $(\text{R}_3\text{P})_2(\text{CO})\text{RhX}$ und andere Rh^I- und Rh^{III}-Komplexe eingesetzt werden^[56;62].

4.9 Modifizierung von Kieselgel

Die Kombination aus enormer funktioneller Vielfalt der organischen Chemie und thermisch stabiler sowie robuster anorganischer Substrate machen die organisch modifizierten Kieselgele so interessant. Anfang der 90er Jahre wurden erstmals mesoporöse anorganische Materialien organisch modifiziert^[68;69]. Die Synthese dieser mesoporösen Hybridmaterialien wird heutzutage als “post-synthesis-grafting“ bezeichnet (Abb. 4.16)^[70].

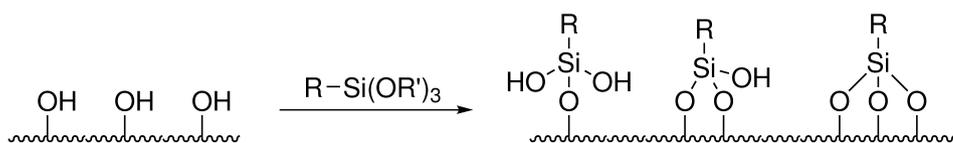


Abbildung 4.16: Post-Synthesis-Grafting für eine organische Modifizierung von porösem Kieselgel mit terminalem Organosilan des Typs $(R'O)_3SiR$. R entspricht einer funktionellen organischen Gruppe^[71].

Hierbei wird ein vorgefertigter mesoporöser Träger, z. B. Kieselgel, mit organischen Molekülen funktionalisiert. Üblicherweise erfolgt das Grafting durch eine Kondensationsreaktion von Chlor- bzw. Alkoxyalkylsilanen an den freien und geminalen Silanolgruppen der Kieselgeloberfläche. Kurzkettige Alkohole wie z.B. Methanol und Ethanol oder Chlorwasserstoffsäure entstehen hierbei als Abspaltungsprodukte^[71–73]. Die eingesetzten Alkylsilane können unter anderem mit Aminen^[74], Nitrilgruppen^[75] und Epoxiden^[76] funktionalisiert werden und dem Trägermaterial somit verschiedene Eigenschaften verleihen.

PURSCH et al. zeigten den Einfluss verschiedener Synthesestrategien von organisch modifiziertem Kieselgel anhand von Umkehrphasenmaterialien (Abb. 4.17)^[77].

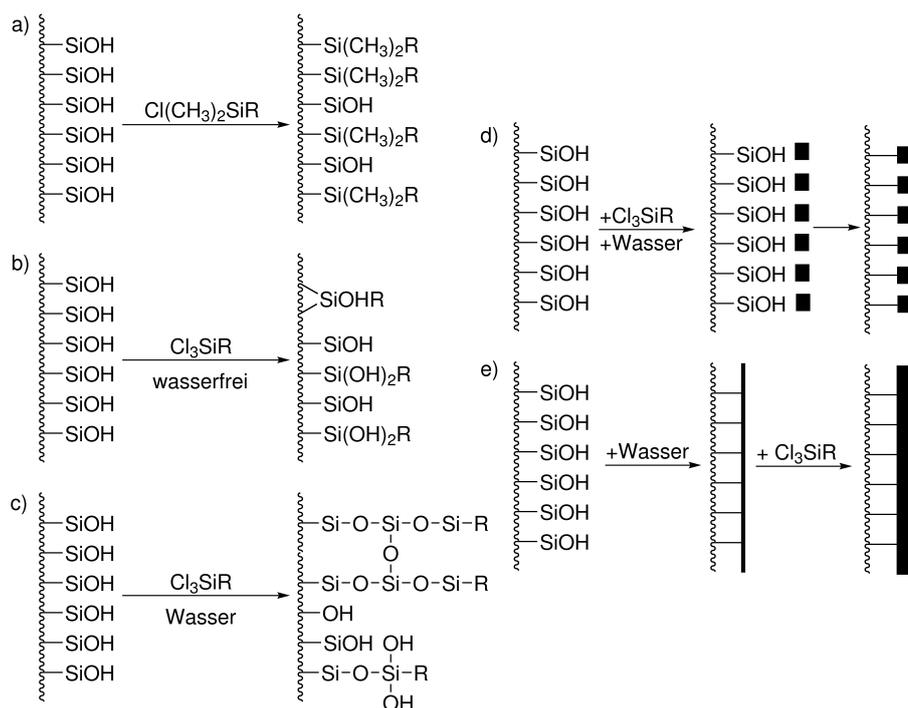


Abbildung 4.17: Verschiedene Synthesestrategien zur Modifizierung von Kieselgel mit a) monofunktionalem Silan, b) trifunktionalem Silan, c) trifunktionalem Silan in der Gegenwart von Wasser, d) Polymerisation in der Lösung und e) Oberflächenpolymerisation^[77].

Unter Verwendung von monofunktionalen Silanen wie Chloro- oder Alkoxysilanen entstehen monomere stationäre Phasen (Abb. 4.17a). Werden di- oder trifunktionale Silane eingesetzt, sind diese in der Lage, durch die Ausbildung von zwei oder mehr Bindungen polymere stationäre Phasen zu bilden. Bei der Reaktion von di- oder trifunktionalen Silanen mit Kieselgel ohne Wasser zeigen diese Phasen ähnliche Eigenschaften wie Phasen, die mit monofunktionalen Silanen modifiziert wurden (Abb. 4.17b). In der Gegenwart von Wasser kann allerdings eine Silan-Polymerisation in Lösung eintreten und durch eine nachträgliche Bindungsbildung an dem Kieselgel zu einer polymeren stationären Phase führen (Abb. 4.17c). Diese Phasen weisen eine viel höhere Bindungsdichte auf als monomere stationäre Phasen und unterscheiden sich zudem deutlich in ihren Eigenschaften. Eine weitere Möglichkeit eine polymere stationäre Phase mit einer hohen Bindungsdichte herzustellen, bietet die Verwendung von selbstorganisierenden Monolagen. Hierbei wird Kieselgel eingesetzt, welches eine Monolage Wasser adsorbiert hat (Abb. 4.17d und e). Durch diese Monolage werden die di- oder trifunktionalen Silane gezwungen, direkt an der Kieselgeloberfläche zu polymerisieren^[78;79]. Durch mögliche Variationen der Synthesestrategien sind die Eigenschaften der stationären Phasen in einer großen Bandbreite einstellbar^[77].

4.9.1 Endcapping der Kieselgeloberfläche

Kieselgel trägt, wie bereits in Kapitel 4.6 beschrieben, an der Oberfläche chemisch veränderbare Silanolgruppen. Die Anzahl der Silanolgruppen von vollständig hydroxyliertem Kieselgel beträgt $4,9 \pm 0,5$ pro nm^2 (arithmetisches Mittel)^[80;81]. Sogar bei einer vollständigen Belegung der Kieselgeloberfläche durch ein organisches Selektormolekül werden aufgrund der sterischen Hinderung maximal 50 % der vorhandenen Silanolgruppen umgesetzt^[39]. Die übrig gebliebenen Silanolgruppen bleiben erhalten und verleihen der Kieselgeloberfläche auch bei unpolaren Modifizierungen polare Eigenschaften. NAHUM et al. und BIJ et al. zeigten, dass bei Octadecylsilan Phasen (ODS), welche extrem unpolar sind, die restlichen Silanolgruppen durch "silanophile" Wechselwirkungen einen Einfluss auf die Retention von Analyten haben^[82;83]. Die restlichen Silanolgruppen können aufgrund der silanophilen Wechselwirkungen in manchen Fällen sogar eine hohe Selektivität aufweisen, welche zu einem adäquaten Trennergebnis führt^[84]. Die Verwendung solcher stationärer Phasen in der HPLC führt jedoch durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen der Silanolgruppen zu Peak tailing, schlechten Reproduzierbarkeiten und unerwartet langen Retentionszeiten von basischen Analyten. Die unerwünschten Wechselwirkungen zwischen basischen Analyten und den restlichen Silanolgruppen können durch zwei Verfahren vermieden werden. Einmal durch die Zugabe von Modifikatoren zur mobilen Phase und durch das sogenannte "End-Capping" der stationären Phase^[85].

Die restlichen Silanolgruppen werden beim End-Capping mit kurzkettigen Silanen, wie z. B. Trimethylchlorsilan (TMCS), umgesetzt. Diese kleinen Silane sind in der Lage, die restlichen sterisch abgeschirmten Silanolgruppen unpolar abzudecken (Abb. 4.18). Dadurch werden die hydropho-

ben Eigenschaften der stationären Phase verstärkt.

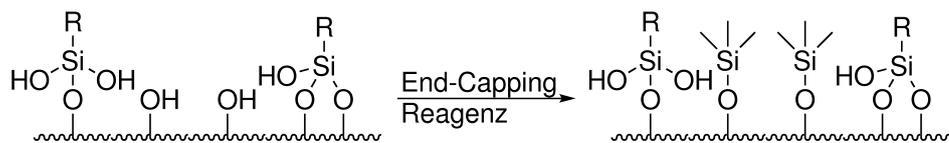


Abbildung 4.18: End-Capping von modifiziertem Kieselgel mit TMCS oder HMDS.

Ein weiteres End-Capping-Reagenz ist Hexamethyldisilazan (HMDS)^[86]. Mit HMDS wird aufgrund der höheren Reaktivität im Vergleich zu TMCS beim End-Capping eine homogenere Kieselgeloberfläche erzielt. Untersuchungen mit substituierten Pyridinen zeigten, dass das End-Capping mit HMDS besser geeignet ist, um basische Analyten aufzutrennen, wobei mit TMCS bei sauren und neutralen Analyten ein besseres Trennergebnis erzielt wird^[87].

4.10 Festkörper-NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektroskopie ist eine der wichtigsten Methoden, um die Struktur unbekannter chemischer Substanzen aufklären zu können. Durch die Einführung der Fourier-Transformations-Methode in den 1960er Jahren wurde es möglich, hochaufgelöste NMR-Spektren zu erhalten^[88]. In der Festkörper-NMR-Spektroskopie ist es aus verschiedenen Gründen nicht einfach, ein Spektrum mit ähnlich guter Qualität wie in der Flüssig-NMR-Spektroskopie zu erzielen. Quadrupolare, dipolare und anisotrope-Wechselwirkungen besitzen richtungsabhängige Terme, welche zu starken Linienverbreiterungen und somit zu einer Überlagerung der Signale führen. In Flüssigkeiten werden diese Terme aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung herausgemittelt. Hingegen ist die Brown'sche Molekularbewegung im Festkörper stark eingeschränkt und kann sich nicht herausmitteln. Des Weiteren kommt es bei amorphen und polykristallinen Feststoffen durch die großen Verschiebungsanisotropien im Festkörper zu einer Linienverbreiterung. Die dipolaren Kopplungen durch den Raum stellen allerdings die größte Schwierigkeit dar. Um hochaufgelöste Festkörper-NMR-Spektren zu erhalten, sind modernste Techniken notwendig, um die oben genannten Wechselwirkungen einzuschränken oder sogar zu eliminieren. Eine Lösung des Problems ist die Verwendung des "magischen Winkels" (engl. magic angle spinning, MAS) von $\theta = 54,74^\circ$ der rotierenden Probe zum externen Magnetfeld in Kombination mit einer entsprechend hohen Rotationsfrequenz. Dabei können verschiedene Kernspin-Wechselwirkungen unterdrückt werden, wie zum Beispiel Quadrupol- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen. Somit entspricht der Verschiebungstensor dem Wert für eine Flüssigmessung und es wird ein hochaufgelöstes MAS-NMR-Spektrum erhalten. Um das Signal/Rausch-Verhältnis zu verbessern und lange Spin-Gitter-Relaxationszeiten zu vermeiden, wird zudem die Kreuzpolarisationstechnik (engl. cross polarization, CP) verwendet^[89]. Hierbei wird die Magnetisierung von Kernen mit hoher Empfindlichkeit und kurzen longitudinalen Relaxationszeiten auf die entsprechenden Heterokerne übertragen.

In den frühen 1980er-Jahren berichteten Maciel und Sindorf erstmals über Festkörper-NMR-Spektren von Kieselgel und RP-Materialien^[90;91].

Die ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektroskopie ist sehr gut geeignet, um die Kieselgeloberfläche nach einer Modifizierung mit Organosilanen zu charakterisieren. Diese Methode gibt Aufschluss über die Struktur des Kieselgel-Trägermaterials und über die Art der Funktionalisierung sowie über den Quervernetzungsgrad der verwendeten Silane^[92;93].

Abb. 4.19 zeigt die häufigsten Oberflächenspezies bei der Umsetzung von Kieselgel mit mono- und trifunktionalen Organosilanen und deren charakteristische chemische Verschiebungen. Eine Unterscheidung der einzelnen Strukturelemente im ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum ist möglich, da die chemische Verschiebung der Siliziumkerne von der Anzahl der benachbarten Gittersauerstoffatome abhängt. Die Hochfeldverschiebung der NMR-Signale von Siliziumkernen steigt mit der Zunahme an benachbarten Gittersauerstoffatomen an. Bei nicht modifiziertem Kieselgel werden drei Signale detektiert, die Silandiolgruppen (Q² = -92 ppm), die Silanolgruppen (Q³ = -101 ppm) und die Siloxangruppen (Q⁴ = -110 ppm).

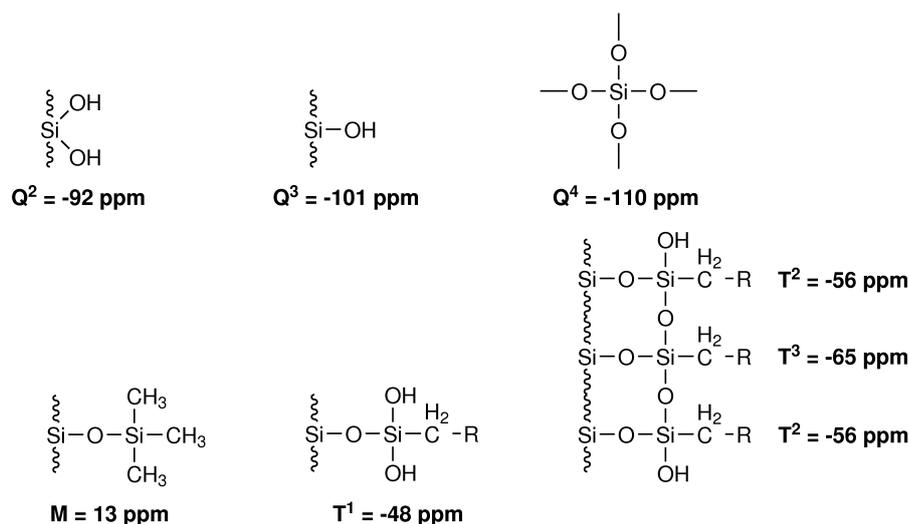


Abbildung 4.19: Oberflächenspezies von Kieselgel und modifiziertem Kieselgel mit mono- und trifunktionalen Organosilanen.

Das Signal von monofunktionalen Silanen (M) auf der Kieselgeloberfläche, wie z.B. nach dem End-Capping mit HMDS oder TMCS liegt zwischen 15 ppm und 0 ppm. Die Signale trifunktionaler Silane (T¹, T² und T³) treten in einem Bereich von -45 ppm bis -70 ppm auf^[77].

5.1 Verwendete Chemikalien

Die Firmen Acros Organics, AkzoNobel, Fluka, Macherey-Nagel, Merck, Serva, Deutero, Sigma-Aldrich und VWR Chemicals lieferten die Chemikalien für die Synthesen, Analytenvorbereitung und das Laufmittel für die chromatographischen Messungen. Eine Zusammenstellung aller Chemikalien befindet sich in Tabelle 5.1.

Alle Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Lösungsmittel wurden aus kommerziellen Quellen trocken bezogen und unverändert eingesetzt. Empfindliche Chemikalien wurden entsprechend des Sicherheitsdatenblattes gelagert und genutzt.

Tabelle 5.1: Liste der verwendeten Chemikalien.

Chemikalie	Hersteller	Reinheit	LOT
(R)-4-Benzyloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich		S85122
(R)-4-Phenylloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich		01316AJ
(R)-(+)-Phenylethanol	Sigma-Aldrich		MKBV1247V
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	Sigma-Aldrich		1453085V
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	Sigma-Aldrich		MKBL7845V
(4R,5S)-(+)-cis-4-5-Diphenylloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich		39698MJ
(R)-Campher	Alfa Aesar		10141755
(R)-Carvon	Alfa Aesar		10174715
(R)-Citronellol	Sigma-Aldrich		04827PAV
(R)-Limonen	Alfa Aesar		61001191
(S)-4-Benzyloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich	99 %	BCBF1069V
(S)-4-Phenylloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich		1419166

Tabelle 5.1 Liste der verwendeten Chemikalien.

Chemikalie	Hersteller	Reinheit	LOT
(S)-(-)-Phenylethanol	Sigma-Aldrich		MKBQ8620V
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	Sigma-Aldrich		060939/1
(S)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	Sigma-Aldrich		MKBC2891V
(S)-(-)-4-Isopropylloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich	99 %	MKBR4414V
(4S,5R)-(-)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich	99 %	13821KH
(4S,5R)-(-)-cis-4-5-Diphenyloxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich		07622CH
(S)-Campher	Alfa Aesar		LF003354
(S)-Carvon	Alfa Aesar		10174333
(S)-Citronellol	Sigma-Aldrich		MKBF5170V
(S)-Limonen	Alfa Aesar		10169490
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	Sigma-Aldrich		R010277/1V
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	Alfa Aesar		10174163
1,3,5-Tri-tert-butylbenzene	Sigma-Aldrich		MKBB9469V
2-Propanol	Fluka	99 %	SZBE181BV
2,2,2-Trifluoro-1-phenyl-ethanol	Alfa Aesar		10144465
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	Fluka		267912589
3-(Brompropyl)-trimethoxysilan	Sigma-Aldrich	97 %	BCBM6097V
3-(Iodopropyl)-trimethoxysilan	Sigma-Aldrich	95 %	BCBL7426V
3-Brompropen	Sigma-Aldrich	99 %	STBD5264V
3-Iodpropen	Sigma-Aldrich	98 %	MKBN5266V
Acetonitril	Sigma-Aldrich	99,8 %	STBF2605V
CDCl ₃	Sigma-Aldrich	99,8%	STBF0148V
Chloroform	Sigma-Aldrich	99 %	SZBF0512V
Chloroform-d1	Deutero	99,95 %	B
Chlortrimethylsilan	Fluka	99 %	1328195
Cyclohexan	Acros Organics	99,5 %	1277579
Davisil LC 150, 10 μm	Grace		1000228928000
Dichlormethan	Sigma-Aldrich	99,8 %	STBD9715V
Dimethylformamid	VWR-Chemicals	99,9 %	12Z1694
Ethanol	Sigma-Aldrich	99,8 %	SZBF0910V
Ethylacetat	VWR-Chemicals	99,9 %	15D200513
H ₂ PtCl ₆	Sigma-Aldrich		MKBS5395V
Hexamethyldisilazan (HMDS)	Serva	99 %	24634
Kaliumcarbonat	Merck	99 %	A0240828049
Kaliumhydroxid	Sigma-Aldrich	85 %	SZBD0360V
Kromasil 100 Å, 5 μm	AkzoNobel		17857

Tabelle 5.1 Liste der verwendeten Chemikalien.

Chemikalie	Hersteller	Reinheit	LOT
L-Phenylalanin	Sigma-Aldrich	98 %	BCBM2088V
Methanol	Sigma-Aldrich	99,9 %	STBF5144V
Morpholin	Fluka	99 %	451008/1
rac-Naproxen	Sigma-Aldrich		SLBL4983V
n-Heptan	Merck		1783390524
N,N'-Dimethyldiamin	Sigma-Aldrich	99,8 %	STBF1802V
Nucleosil 100-5	Macherey-Nagel		20402033
Oxazolidin-2-on	Sigma-Aldrich	96 %	MKBL4924V
Pt(dvs) in Xylol, Pt \approx 2 %	Sigma-Aldrich		MKBV1885V
Stilbenoxid	Sigma-Aldrich		1451387V
Tetrahydrofuran	Sigma-Aldrich	99,9 %	STBF2597V
Toluol	Sigma-Aldrich	99,8 %	STBC5710V
Trimethoxysilan	Sigma-Aldrich	98 %	MKBH2196V
rac-Tröger's Base	Sigma-Aldrich		07813DCV

5.2 Verwendetes Kieselgel und Säulenmaterial

Es wurden drei verschiedene Kieselgele als Trägermaterialien verwendet. Mit Davisil LC150 (150 Å, 10 µm) von Grace (LOT: 1000228928000) und Nucleosil 100-5 (150 Å, 10 µm) von Macherey-Nagel (LOT: 20402033) wurde die Synthesestrategie für das Endcapping ausgearbeitet. Auf Kromasil 100 Å (100 Å, 10 µm) von AkzoNobel (LOT: 0000017857) wurde die Synthesestrategie für die Verankerung des chiralen Selektors untersucht. Alle chiral verankerten und endcappten stationären Phasen wurden auf Nucleosil 100-5 (150 Å, 10 µm) von Macherey-Nagel (LOT: 20402033) durchgeführt und von der Firma Dr. Maisch GmbH in Säulen mit den Dimensionen 250 x 4,6 mm gepackt.

5.3 Synthesen der chiralen Selektoren sowie der stationären Phasen

Jede Reaktion wurde in ausgeheizten Glasgeräten mittels der Schlenk- und Gloveboxtechnik unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt und magnetisch gerührt oder auf einer Rüttelplatte gerüttelt.

Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄ von Macherey-Nagel durchgeführt und durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht mit der Wellenlänge 254 nm oder durch Anfärben mit Cerammoniummolybdat/Schwefelsäure sichtbar gemacht. Die Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 60 Dm mit der Korngröße 30-40 µm unter Verwendung von Lösungsmitteln technischer Qualität nach vorheriger Destillation von Petrolether durchgeführt.

5.3.1 Kalzinierung des Kieselgels

Das Kieselgel wurde für 20 Stunden bei 300 °C unter vermindertem Druck kalziniert. Anschließend wurde das Kieselgel unter einer Inertgasatmosphäre gelagert.

5.3.2 Allylierung der Evans-Auxiliare

Die Evans-Auxiliare (0,5 - 1,7 g, 2,5 - 13,8 mmol, 3,5 Äq) wurden mit K₂CO₃ (1,2 - 6,4 g, 8,8 - 46,1 mmol, 3,5 Äq) in MeCN (20 - 40 ml) gelöst bzw. suspendiert. 3-Brompropen (0,5 - 2,3 ml, 0,6 - 2,8 g, 5,0 - 26,3 mmol, 2 Äq) wurde zur Reaktionslösung hinzugegeben und für 7 Tage bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde das überschüssige 3-Brompropen unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in MeCN suspendiert und abfiltriert. Der Rückstand wurde mit MeCN gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie.

5.3.3 Hydrosilylierung der allylierten Evans-Auxiliare

Die allylierten Evans-Auxiliare (0,2 - 1,3 g, 0,7 - 6,4 mmol, 1 Äq), der Karstedt Katalysator (11,2 - 38,6 µL, 13,1 - 45,1 µg, 34,3 - 118,3 µmol, $1 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-5}$) und das Trimethoxysilan (0,7 - 1,2 ml, 0,6 - 1,1 g, 5,6 - 9,1 mmol, 1,1 - 13,1 Äq) wurden für 2 Tage bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Trimethoxysilan unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde quantitativ als Öl erhalten.

5.3.4 Immobilisierung auf Kieselgel

Das Kieselgel Nucleosil 100-5 (3,2 g, 53,2 mmol, 1 Äq) wurde in Toluol (8 ml) suspendiert und das hydrosilylierte Evans-Auxiliar (0,1 - 2,2 ml, 0,4 - 6,5 mmol, 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 110 °C auf einer Rüttelplatte geschüttelt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen und über Nacht getrocknet.

5.3.5 Endcapping des immobilisierten Kieselgels

Das modifizierte Kieselgel (3,4 - 3,5 g) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und HMDS (1,1 - 1,3 ml, 0,9 - 1,0 g, 5,3 - 6,3 mmol, 0,3 Ä) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei

110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen und über Nacht getrocknet.

5.4 Charakterisierung der chiralen Selektoren und der stationären Phasen

5.4.1 ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die Strukturaufklärung der synthetisierten Moleküle erfolgte mittels der NMR-Spektroskopie. Die Messungen der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren erfolgten an den Geräten Bruker Avance 250 MHz und Bruker Avance 300 MHz jeweils bei 296 K durch den NMR-Service der Universität Stuttgart. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und die *J*-Kopplungen in Hz. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte auf das Lösungsmittel-Referenzsignal von CHCl₃: 7,26 ppm für ¹H und 77 ppm für ¹³C. Die Abkürzungen für die Multiplizitäten werden wie folgt angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplett), br (breites Signal).

5.4.2 Festkörper-CP/MAS-NMR-Spektroskopie

Die Charakterisierung der modifizierten Kieselgeloberflächen sowie die Art der Verankerung wurde mittels der Festkörper-NMR-Spektroskopie bestimmt. Die ¹³C- und ²⁹Si Festkörper-NMR-Spektren der stationären Phasen wurden mittels Kreuzpolarisation (CP) während der Rotation um den "magischen Winkel" (MAS) an einem Bruker Avance III 400 WB-Spektrometer mit Zirkonioxidrotoren mit einem Durchmesser von 4 mm bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 8 bis 10 kHz gemessen. Die Spektren wurden mit der Bruker-Software TopSpin, WINFIT und WINNMR ausgewertet. Alle Messungen wurden durch die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Hunger ausgeführt.

5.4.3 EI- und ESI-Massenspektroskopie

Zur vollständigen Charakterisierung der synthetisierten Moleküle wurde die Masse sowie die Feinmasse mit Hilfe der Massenspektrometrie bestimmt. Die Messungen wurden durch den MS-Service der Universität Stuttgart an einem Finnigan MAT95 durchgeführt. Bei hochaufgelösten Massen werden zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des jeweiligen Moleküls angegeben.

5.4.4 FT-IR-Spektroskopie

Die Identifikation und Strukturaufklärung der synthetisierten Moleküle erfolgte an einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer (FT-IR-Spektrometer). Die Messungen wurden an einem Nicolet 6700 FT-IR-Spektrometer durchgeführt und die Signale in Wellenzahlen cm⁻¹ angegeben. Die

Intensitäten der Banden werden durch vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und s (schwach) beschrieben.

5.4.5 C-, H-, N-Elementaranalyse

Der Kohlenstoffgehalt der modifizierten Kieselgele wurde mit Hilfe der Elementaranalyse bestimmt. Von jeder Probe wurden ca. 20 mg eingewogen und bei 950 °C unter Sauerstoffzufuhr verbrannt. Mittels Helium wurden die entstanden Verbrennungsgase nacheinander einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor zugeführt und quantifiziert. Als Referenz wurde Acetanilid verwendet. Alle Messungen wurden von Frau Gehring an einem vario EL von Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt. Die Kohlenstoff- und Stickstoff-Gehalte der synthetisierten stationären Phasen können genutzt werden, um den Bedeckungsgrad (BG) in $\mu\text{mol m}^{-2}$ berechnen zu können. Mit der Formel 5.1 wurde der Kohlenstoff- und Stickstoff-Bedeckungsgrad der synthetisierten Phasen bestimmt.

$$BG_x = \frac{\frac{1 \cdot N_x}{M_x}}{a_s \left(1 - \frac{1 \cdot N_x \cdot M_{\text{Molekül}}}{M_x \cdot Z_x} \right)} \quad (5.1)$$

(BG_x : Molekül- bzw. Atom-Bedeckungsgrad, N_x : Gewichtsprozent der CHN-Analyse von gemessenem Kohlenstoff bzw. Stickstoff, Z_x : Anzahl der gebundenen Atome, a_s : Spezifische BET-Oberfläche, $M_{\text{Molekül}}$: Molare Masse Molekül, M_x : Molare Masse Atom)

5.4.6 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Um die Form und Größe der Kieselgel Trägermaterialien zu ermitteln, wurden REM-Aufnahmen aller synthetisierten stationärer Phasen an einem Hitachi Cam Scan 44 Rasterelektronenmikroskop angefertigt. Die Proben wurden zunächst an einem Emitech K550 System im Plasma mit einer dünnen Goldschicht überzogen. In Abhängigkeit von der Auflösung wurden zur Aufnahme der Bilder unterschiedliche Beschleunigungsspannungen im Bereich von 5 kV bis 25 kV angelegt. Die Trägermaterialien liegen in einer homogenen Partikelgrößenverteilung vor, wobei sich die Größe der Partikel auf einen repräsentativen Partikel mittlerer Größe bezieht.

5.4.7 N₂-Physisorptionsmessung

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Kieselgel Trägermaterialien erfolgte durch die N₂-Physisorption. Die Messungen wurden mit einer Autosorb-3B von Quantachrom durchgeführt. Mit Hilfe der ASiQwin (Version 3.01) Software konnten die Messungen ausgewertet werden. Die Proben wurden vor der N₂-Physisorption unter Vakuum für 16 Stunden bei 40 °C ausgeheizt. Die BET-Oberfläche wurde innerhalb eines Relativdruckbereichs von $p/p_0 = 0,1 - 0,3$ bestimmt. Das

Porenvolumen wurde bei $p/p_0 > 0,99$ erhalten. Die Messungen sowie die Auswertungen wurden von Dennis Kopljar und Moritz Heuchel durchgeführt.

5.4.8 Thermogravimetrische Analyse

Die Massenänderung der dargestellten stationären Phasen wurde mittels thermogravimetrischer Analyse bestimmt. Etwa 15 bis 20 mg der zu vermessenden Probe wurden in einem Korundbecher eingewogen. Unter Sauerstoff wurde die Probe erhitzt und währenddessen der Massenverlust aufgezeichnet. Die Analysen wurden von Barbara Gehring und Dennis Beierlein durchgeführt. Folgendes Temperaturprogramm wurde durchgeführt:

$$25\text{ °C} \xrightarrow{10\text{ Kmin}^{-1}} 1200\text{ °C}.$$

5.4.9 Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Die chromatographischen Untersuchungen wurden an einer HPLC-Apparatur der Firma Hewlett-Packard (1100 Series) und einer zweiten Anlage der Firma Agilent Technologies (1260) durchgeführt. Beide Anlagen bestehen aus folgenden Modulen (Tab. 5.2):

Tabelle 5.2: Liste der eingesetzten HPLC Module

Modul	Modelnummer (HP (1100 Series))	Modelnummer (Agilent (1260))
Lösungsmittelentgaser	G 1322 A	G 1379 B
Binärpumpe	G 1312 A	G 1312 C
Autosampler	G 1313 A	G 1329 B
Säulenmodul	G 1316 A	G 1316 A
Diodenarray-Detektor (DAD)	G 1315 A	G 1315 D
Brechungsindex-Detektor (RID)	G 1362 A	G 1362 A

5.4.9.1 Methodenentwicklung

Die Methodenentwicklung dient dazu, das ideale chromatographische System für ein bestimmtes Trennproblem herauszufinden. Die Entwicklung einer Methode ist in den meisten Fällen analyteorientiert. Je mehr Informationen über die Probe bekannt sind, desto eher wird man das richtige Phasensystem sowie den richtigen Detektor wählen.

5.4.9.2 Standardbedingungen

Die gewählten Standardbedingungen sind abhängig vom Säuleninnendurchmesser und wurden dementsprechend gewählt (Tab. 5.3).

Tabelle 5.3: Standardbedingungen der HPLC-Messungen

$ID_{S\ddot{a}ule} / \text{mm}$	$T_{S\ddot{a}ule} / ^\circ\text{C}$	Lösungsmittel / nHp/Ipa	$\dot{V} / \text{ml/min}^{-1}$	$T_{RID} / ^\circ\text{C}$
4,6	10	95/5	0,5	40

Sämtliche HPLC-Messungen wurden unter den obigen Standardbedingungen durchgeführt, soweit bei den einzelnen Messungen nichts anderes angegeben wurde.

Um die Reproduzierbarkeit der Messungen gewährleisten zu können, wurden diese mehrfach wiederholt. Innerhalb der jeweiligen Messreihen bei gleichen Messbedingungen (Temperatur, Volumenstrom, Eluent), zeigten sich keine oder nur geringe Abweichungen.

6.1 Darstellung des Evans-Auxiliars (*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on 3a

Anders als bei den Synthesen chiraler Verbindungen, bei denen oft ein racemisches Gemisch entsteht, liegt eine Vielzahl kostengünstiger enantiomerenreiner Verbindungen in der Natur vor. Der Einsatz von Edukten aus dem "chiral pool" für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen ist somit eine attraktive Alternative zur asymmetrischen Synthese oder auch zur Auftrennung von racemischen Gemischen. Die im "chiral pool" vorliegenden enantiomerenreinen Verbindungen sind unter anderem Alkaloide, Terpene, D-Kohlenhydrate und L-Aminosäuren, wobei sich aus letzteren Evans-Auxiliare herleiten lassen. Die Ergebnisse der Kapitel 6.1.1 bis 6.4.2 wurden im Rahmen der Masterarbeit von Susann Hänisch unter meiner Betreuung erzielt^[94].

6.1.1 Darstellung von (*S*)-Phenylalaninol 4

Die Darstellung chiraler Aminoalkohole erfolgt durch die veröffentlichte Vorschrift von MCKENNON und MEYERS^[49]. *S*-Phenylalaninol **4** wird hierbei durch die Reduktion der essentiellen Aminosäure *S*-Phenylalanin **1a** synthetisiert (Abb. 6.1).

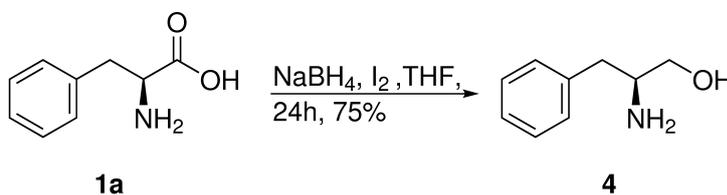


Abbildung 6.1: Synthese von *S*-Phenylalaninol **4**^[49].

Zu einer Suspension aus Phenylalanin, Natriumborhydrid und Tetrahydrofuran (THF) wird bei 0 °C über 1,5 h eine Lösung aus Iod und THF hinzugegeben. Durch die Zugabe von Iod entsteht

bei dieser Reaktion in situ in der Gegenwart von Natriumborhydrid ein Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (Abb. 6.2). Dieser reduziert die Aminosäure zum primären Aminoalkohol.

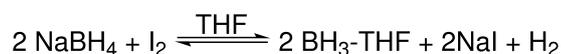
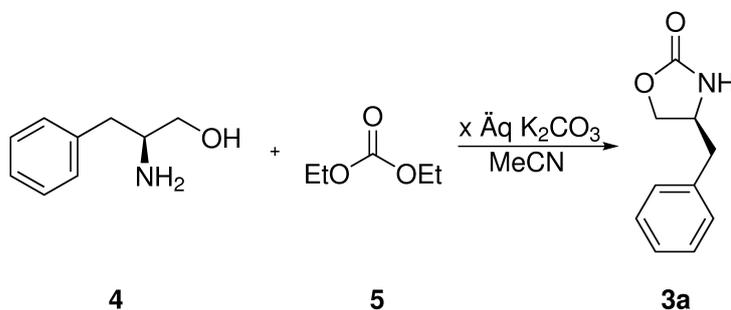


Abbildung 6.2: Schematische Darstellung des Boran-Tetrahydrofuran-Komplexes.

Nach der anschließenden Hydrolyse des intermediär gebildeten Borsäureesters mit Methanol und der wässrigen Aufarbeitung wird das Rohprodukt in Toluol umkristallisiert. Zur Charakterisierung und Bestimmung der Reinheit des *S*-Phenylalaninols **4** wird ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Das Produkt wird als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

6.1.2 Darstellung von (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a**

Die Synthese des (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a** erfolgt nach der Methode von Yamamoto (Abb. 6.3)^[50].



*Abbildung 6.3: Synthese von (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a**^[50].*

Das synthetisierte *S*-Phenylalaninol **4** wird zusammen mit Kaliumcarbonat und Diethylcarbonat **5** für 6 h unter Rückfluss gerührt. Durch eine Cyclisierung wird anschließend das Evans-Auxiliar (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a** erhalten. Das entstehende Ethanol wird währenddessen kontinuierlich über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie die Reinheit sowie die Ausbeute bestimmt. Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten und nicht weiter charakterisiert, da die chemischen Verschiebungen des ¹H-NMR-Spektrums mit den Literaturwerten^[50] übereinstimmen.

6.2 Funktionalisierung von Evans-Auxiliaren

Um das Evans-Auxiliar (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on **3a** als CSP in der HPLC einsetzen zu können, muss dieses auf einem Trägermaterial wie z.B. Kieselgel verankert werden. Hierzu muss das Evans-Auxiliar mit einer Trialkoxygruppe funktionalisiert werden, um anschließend mittels einer Kondensationsreaktion kovalent an die Hydroxygruppen des Kieselgels gebunden werden zu können. Frau Andrea Nunez konnte während ihrer Masterarbeit am Institut für Technische Chemie erste Erfolge erzielen^[95]. Mittels Kaliumcarbonat wird **3a** deprotoniert und anschließend durch eine nukleophile Substitution mit 3-(Iodpropyl)trimethoxysilan **15a** alkyliert. Im ¹H-NMR-Spektrum kann die Verbindung (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** nachgewiesen werden. Der unvollständige Umsatz sowie die Entstehung von Nebenprodukten machen die Isolierung des Zielmoleküls nicht möglich. Diese Vorversuche führen zu weiteren Untersuchungen mit dem kostengünstigeren Oxazolidin-2-on **6**.

6.2.1 Vorversuche mit Oxazolidin-2-on und (Halogenalkyl)trimethoxysilanen

Um die optimalen Reaktionsbedingungen herauszufinden werden erste Versuche mit Oxazolidin-2-on **6** durchgeführt.

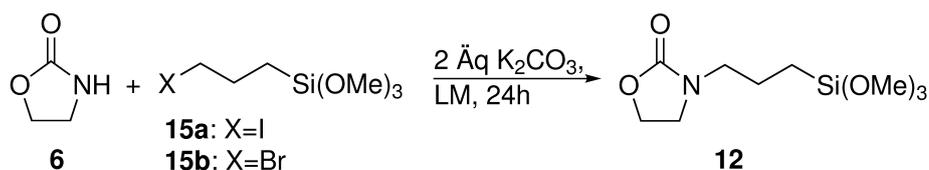


Abbildung 6.4: Untersuchung der optimalen Reaktionsbedingungen zur Synthese von 3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12**.

Das Oxazolidin-2-on **6** wird hierbei mit Kaliumcarbonat als Base und den (3-Iodpropyl) **15a** bzw. (3-Brompropyl)trimethoxysilanen **15b** umgesetzt. Dabei werden die Temperatur und die Lösungsmittel variiert (Tab. 6.1). Die Umsatzgrade werden mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die Reaktionen mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan **15a** als Substrat erreichen im Vergleich zu den Reaktionen mit (3-Brompropyl)trimethoxysilan **15b** einen höheren Umsatzgrad in einem Bereich von ca. 2 % - 23 %. Dies kann auf die unterschiedlichen Bindungsenergien der C-I-Bindung und der C-Br-Bindung zurückgeführt werden. Je größer ein Atom ist, desto schwächer ist die kovalente Bindung, da die Überlappung des bindenden Orbitals abnimmt. Des Weiteren sind die Abgangsgruppen oft negativ geladen und große Atome können diese Ladung oft besser stabilisieren. Unter den Halogenen ist Iod somit eine bessere Abgangsgruppe als Chlor. Bei einer Erhöhung der Temperatur von RT auf 70 °C wird ebenfalls eine Erhöhung des Umsatzgrades beobachtet.

Tabelle 6.1: Untersuchung der optimalen Reaktionsbedingungen zur Synthese von 3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12**.

#	Substrat	T [°C]	LM	Umsatzgrad [%]
1	15a	RT	THF	12,7
2	15a	RT	MeCN	44,1
3	15a	RT	DMF	-
4	15a	70	THF	14,9
5	15a	70	MeCN	51,5
6	15a	70	DMF	17,2
7	15b	RT	THF	10,8
8	15b	RT	MeCN	20,4
9	15b	RT	DMF	-
10	15b	70	THF	11,1
11	15b	70	MeCN	49,9
12	15b	70	DMF	16,7

Bei den eben beschriebenen Reaktionen handelt es sich um eine S_N2 -Reaktion, für welche sich polare aprotische Lösungsmittel am besten eignen, da keine positiv polarisierten Wasserstoffatome vorhanden sind. Diese Lösungsmittel können keine Solvathülle ausbilden und dadurch die Bildung des Übergangszustandes, in dem das Nucleophil angreift und die Abgangsgruppe austritt, verhindern. Acetonitril zeigt von den verwendeten Lösungsmitteln den höchsten Umsatzgrad. Der deutlich niedrigere Umsatzgrad in dem ebenfalls apolar aprotischem Lösungsmittel Dimethylformamid (DMF) wird auf die schwierige Aufarbeitung zurückgeführt. DMF lässt sich nur sehr schwer von Wasser trennen und durch den erhöhten Siedepunkt auch nicht durch den Rotationsverdampfer vollständig aus der Reaktionslösung entfernen.

Die Synthese von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** wird aufgrund der vorherigen Ergebnisse im Folgenden mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan **15a** als Substrat und in Acetonitril unter Rückfluss durchgeführt.

6.2.2 Darstellung von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** durch nukleophile Substitution mit 3-(Iodpropyl)trimethoxysilan **15a**

Das Evans-Auxiliar (*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on **3a** wird zusammen mit K_2CO_3 in Acetonitril suspendiert und mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan **15a** als Substrat umgesetzt (Abb. 6.5). Nach wässriger Aufarbeitung werden die Produkte mittels 1H -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die entsprechenden Reaktionsbedingungen werden in Tabelle 6.2 aufgeführt.

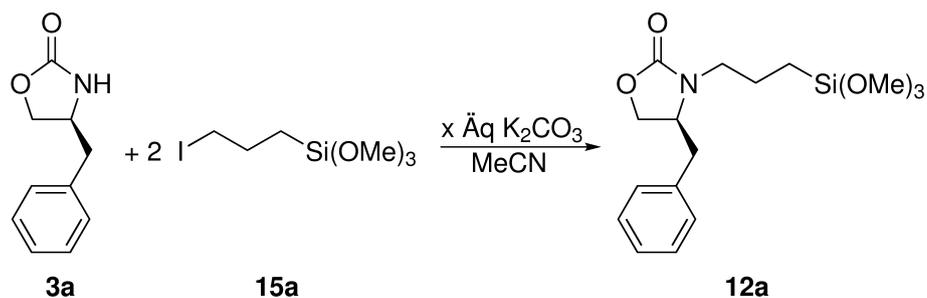


Abbildung 6.5: Synthese von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan **15a** als Substrat.

Tabelle 6.2: Reaktionsbedingungen der (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** Synthese mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan **15a** als Substrat.

#	x Äq K_2CO_3	T [°C]	t [d]
1	1	90	3
2	2,2	90	3
3	2,2	50 - 80	8

Mit einem Äq K_2CO_3 wird die Reaktion zunächst bei 90 °C für 3 d durchgeführt und nach der Aufarbeitung ein gelbes Öl als Rohprodukt erhalten. Neben den Eduktsignalen zeigt das 1H -NMR-Spektrum neue Signale bei 0,59; 1,65; 2,60; 3,04; 3,41 und 3,95 ppm. Zusätzlich wird bei 3,50 ppm eine Aufspaltung des Singulets beobachtet. Eine säulenchromatographische Aufreinigung ist aufgrund des Trimethoxysilyl-Rests nicht möglich, da es zu einer Kondensationsreaktion zwischen dem Trimethoxysilyl-Rest von **12a** und den Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche kommt.

Durch eine Erhöhung der Basenkonzentration wird versucht, das (*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on vollständig umzusetzen. Bei der Reaktion mit 2,2 Äq K_2CO_3 für 3 d bei 90 °C wird anschließend das überschüssige Silan **15a** mit Hilfe einer Kugelrohrdestille entfernt und ein vollständiger Umsatz erzielt. Die Aufspaltung des Singulets bei 3,50 ppm im 1H -NMR-Spektrum wird weiterhin beobachtet. Diese Aufspaltung ist ein Hinweis darauf, dass durch die mesomere Grenzstruktur des deprotonierten (*S*)-4-Benzylloxazolidin-2-on **3a** zwei nukleophile Positionen entstehen (Abb. 6.6), wodurch die Alkylierung sowohl am Stickstoff als auch am Carbonylsauerstoff stattfinden kann.

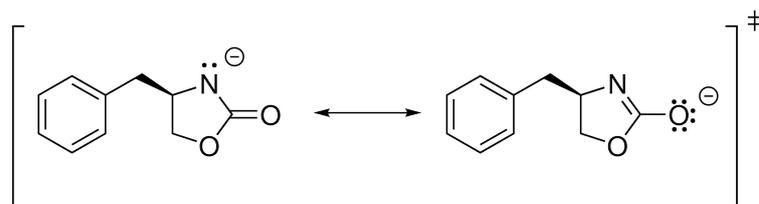


Abbildung 6.6: Mesomergrenzstruktur des deprotonierten Evans-Auxiliars.

Durch eine Verringerung der Reaktionstemperatur wird versucht, die Nebenreaktion zu unterdrücken. Dabei wird die Reaktion zunächst für 5 d bei 50 °C gerührt und anschließend eine entnommene Probe aufgearbeitet. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird ein geringer Umsatz beobachtet. Dies führt zu einer täglichen Erhöhung der Reaktionstemperatur um 10 °C mit jeweiliger Probennahme. Jede Probennahme zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Aufspaltung des Singuletts bei 3,50 ppm, und somit die Bildung des unerwünschten Nebenprodukts.

Bisher ist keine geeignete Methode zur quantitativen Isolierung von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on gefunden worden, deshalb wird im Folgenden eine zweistufige Synthese untersucht. Hierbei wird als erstes das Evans-Auxiliar **3a** am Stickstoff allyliert und danach mit einer anschließenden Hydrosilylierung der Doppelbindung zum (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** funktionalisiert.

6.2.3 Darstellung von (*S*)-3-Allyl-4-Benzyloxazolidin-2-on **8a**

Die Arbeiten von ULLMANN und SPONAGEL^[96], GOLDBERG^[97] und HURTLEY^[98] ermöglichten die Entwicklung von Kupfer basierenden Kupplungsreaktionen und führten zu einer großen Vielfalt an Kupfer-katalysierten Synthesen. Diese Vorarbeiten sind die Basis für die Entwicklung von milden und allgemein anwendbaren Verfahren zu Kupferiodid/Diamin-katalysierten Synthese von Enamiden und Carbamaten^[99]. FELTENBERGER et al. gelang durch eine weitere Entwicklung eine Vinylierung von Oxazolidinonen mittels Kupferiodid, *N,N'*-Dimethylethyldiamin und Kaliumcarbonat^[100]. Diese Untersuchung liefert die Grundlage für die analoge Synthese von (*S*)-3-Allyl-4-Benzyloxazolidin-2-on (Abb. 6.7).

Das Evans-Auxiliar **3a** wird mit Kupferiodid, *N,N'*-Dimethylethyldiamin (DMEDA) und Kaliumcarbonat in THF mit 3-Brompropen **7a** bzw. 3-Iodpropen **7b** über Nacht unter Rückfluss umgesetzt. Die Reaktionslösung färbte sich von farblos zu türkis, was auf die Bildung eines Kupfer(II)-Komplexes hindeutet. Durch die Aufarbeitung mittels Filtration über Celite und die Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck werden die Produkte als gelbes Öl erhalten.

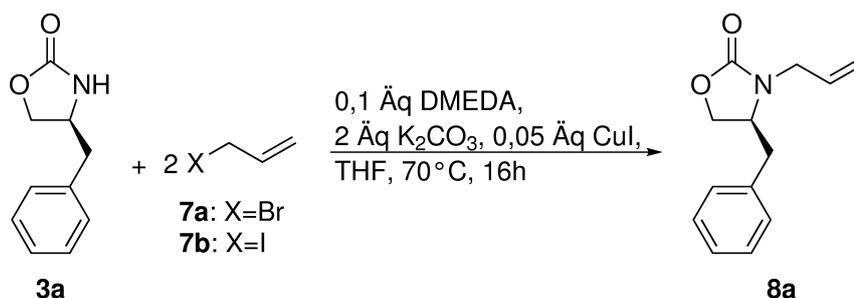


Abbildung 6.7: Allylierung von **3a** nach Feltenberger^[100].

Die Umsetzung mit 3-Iodpropen **7b** zeigt im ¹H-NMR-Spektrum neben den Eduktsignalen des nicht vollständig umgesetzten Evans-Auxiliars **3a** neue Signale bei 5,92; 5,73; 5,20; 4,66; 4,25; 3,58; 3,06; und 2,58 ppm. Im ¹H-NMR-Spektrum der 3-Brompropen **7a** Reaktion werden ausschließlich Produktsignale und keine Eduktsignale mehr gefunden. Dies deutet auf eine vollständige Umsetzung des Evans-Auxiliars hin. Das Signal bei 5,92 bzw. 5,73 ppm muss dem Proton an folgender Position NCH₂CHCH₂ zugeordnet werden. Die Aufspaltung in zwei Multipletts mit sich gleichendem Kopplungsmuster ist ein Hinweis auf die Entstehung zweier Produkte aufgrund der mesomeren Grenzstruktur (Abb. 6.6).

Die Arbeiten von JESCHKE^[61] mit zyklischen und azyklischen Carbamaten führten unter der Verwendung von 3-Brompropen **7a** und Kaliumcarbonat zur erfolgreichen *N*-Alkylierung von Oxazolidin-2-on. Diese Vorarbeiten führten zu dem Versuch, (*S*)-3-Allyl-4-Benzylloxazolidin-2-on **8a** durch den Einsatz von Kaliumcarbonat darzustellen.

Zunächst wird das Evans-Auxiliar **3a** nach der Methode von JESCHKE^[61] mit 3-Brompropen und Kaliumcarbonat unter Rückfluss (82 °C) für 3d umgesetzt. Neben dem vorhandenen Edukt **3a** sind im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes auch Signale des gewünschten Produktes **8a** zu erkennen. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie wird das Produkt **8a** mit einer Ausbeute von 26 % als farbloses Öl erhalten.

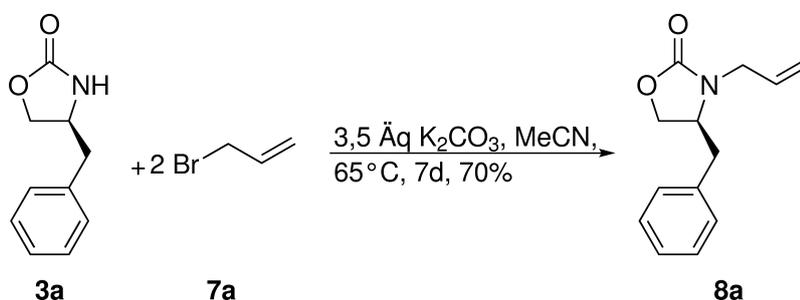


Abbildung 6.8: Allylierung von **3a** nach Jeschke^[61].

Durch tägliche Probennahme mit anschließender Untersuchung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wird versucht, die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen. Der Siedepunkt von 3-Brompropen ist bei $71\text{ }^\circ\text{C}$ und liegt, unter der verwendeten Rückflusstemperatur des Acetonitrils, größtenteils in der Gasphase vor. Die darauffolgende Reduzierung der Temperatur auf $65\text{ }^\circ\text{C}$ und die Erhöhung der Reaktionszeit auf 7d führen zu einer deutlich höheren Ausbeute von 70 % (Abb. 6.8). Das nicht umgesetzte Evans-Auxiliar **3a** wird bei der anschließenden Aufreinigung mittels Säulenchromatographie zurückgewonnen und kann für weitere Ansätze verwendet werden.

6.2.4 Darstellung von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on mittels Hydrosilylierung **12a**

Nachdem die Darstellung des (*S*)-3-Allyl-4-Benzyloxazolidin-2-on **8a** erfolgreich durchgeführt wurde, wird in diesem Kapitel auf die Hydrosilylierung der Allylgruppe eingegangen. Hierbei handelt es sich um eine Addition der Si-H-Bindung an eine C-C-Mehrfachbindung. Dieser Reaktionstyp wird mit Trimethoxysilan und dem Speier- **10** bzw. Karstedt-Katalysator **11** untersucht.

6.2.4.1 Hydrosilylierung mit Hilfe des Speier-Katalysators **10**

Als erstes wird die Hydrosilylierung von **8a** nach einer Methode von Speier untersucht (Abb. 6.9)^[101].

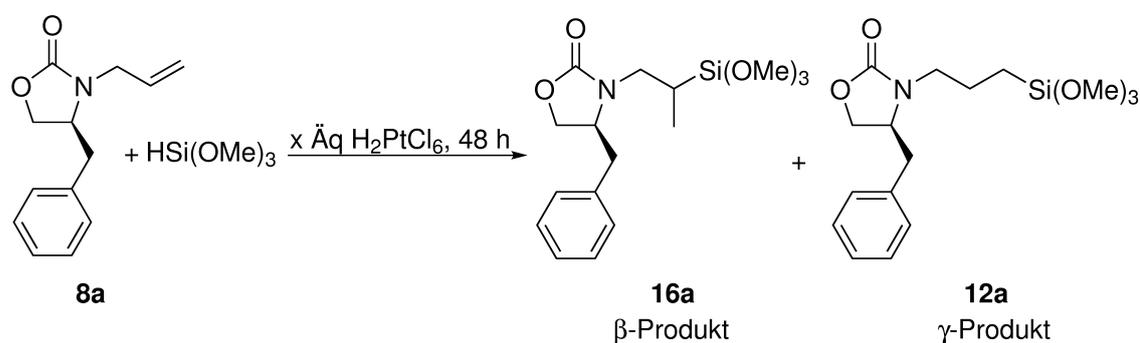


Abbildung 6.9: Hydrosilylierung von **8a** mit dem Speier-Katalysator **10**.

Das zuvor dargestellte allylierte Evans-Auxiliar **8a** wird mit Trimethoxysilan und einer katalytischen Menge des Speier-Katalysators **10** ($[\text{H}_2\text{PtCl}_6] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in IPA) bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ für 5d umgesetzt. Die Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weisen auf einen vollständigen Umsatzgrad hin, wobei neben dem gewünschten γ -Produkt (terminale Silylgruppe) das β -Produkt (interne Silylgruppe) im Überschuss (1:4) gebildet wird. Die platinkatalysierte Si-H-Addition an Olefinen verläuft in der Regel nach Anti-Markownikoff. In einer klassischen organischen Betrachtungsweise wird die Si-H-Bindung elektrophil an die C-C-Doppelbindung addiert. Dabei entsteht das Regioisomer, welches das Carbokation besser stabilisiert (γ -Produkt). Die Hydrosilylierung von **8a** führt jedoch,

entgegen der Erwartungen, bevorzugt zur Bildung des β -Produktes nach Markownikoff.

Table 6.3: Hydrosilylierung von **8a** mit dem Speier-Katalysator **10**. Das β/γ -Verhältnis wurde über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie des isolierten Produktes bestimmt.

#	x Äq H_2PtCl_6	T [°C]	Umsatzgrad [%]	Verhältnis ($\beta : \gamma$)
1	$0,41 \cdot 10^{-3}$	40	100	4 : 1
2	$0,83 \cdot 10^{-3}$	40	100	35 : 1
3	$1,24 \cdot 10^{-3}$	40	100	37 : 1
4	$1,65 \cdot 10^{-3}$	40	100	24 : 1
5	$2,06 \cdot 10^{-3}$	40	100	32 : 1
6	$0,41 \cdot 10^{-3}$	RT	100	4 : 1
7	$0,41 \cdot 10^{-3}$	70	100	2 : 1

Um die Regioselektivität der Hydrosilylierung von **8a** auf die Seite des γ -Produktes zu lenken, wird der Einfluss der Temperatur und der Katalysatorkonzentration in weiteren Reaktionen untersucht (Tab. 6.3). Durch die Erhöhung der Katalysatorkonzentration wird eine 6 - 9-fache Erhöhung der Selektivität zum β -Produkt beobachtet. Mit einer niedrigen Katalysatorkonzentration und einer Temperatur von 70 °C wird ein β/γ -Verhältnis von 2 : 1 erzielt. Mit dem Speier-Katalysator ist es unter diesen Reaktionsbedingungen nicht möglich die Selektivität auf die Seite des γ -Produktes zu verschieben.

Die beobachteten Selektivitäten sprechen dafür, dass in diesem Fall die Hydrosilylierung nicht nach dem von Chalk und Harrod postulierten Mechanismus, in dem die Alkeninsertion in die Platin-Wassertstoffbindung erfolgt, verläuft^[64]. In dem in Kapitel 4.8.2 beschriebenen alternativen Mechanismus findet die Insertion des Alkens in die Platin-Siliziumbindung mit anschließender β -Hydrideliminierung statt. Die Hydrosilylierung nach diesem Mechanismus ist stark abhängig von den gewählten Substituenten am Substrat. Durch den sterisch anspruchsvollen Substituenten an der Doppelbindung in **8a** verläuft die Reaktion bevorzugt nach dem alternativen Mechanismus. Infolgedessen muss im Intermediat die sterische Hinderung zwischen dem Platinkatalysator und der Silylgruppe betrachtet werden. Das Kohlenstoffatom in der β -Position wird durch den Phenyl-Rest des Evans-Auxiliars **8a** sterisch abgeschirmt. Dies führt zur bevorzugten Addition des Platinatoms an das Kohlenstoffatom in γ -Position und somit zur Bildung des β -Produktes^[65].

6.2.4.2 Hydrosilylierung mit Hilfe des Karstedt-Katalysators **11**

Die vorangegangenen Ergebnisse des Speier-Katalysators führen zu Untersuchungen der Hydrosilylierung unter Verwendung des Karstedt-Katalysators. Dieser Katalysator ist schon bei niedrigen

Temperaturen aktiv und weist praktisch keine interne Hydrosilylierung auf^[102].

Die Induktionsphase des Karstedt-Katalysators (Abb. 6.10) ist für den Unterschied verantwortlich. Hierbei können Olefine freie Koordinationszentren am Metall besetzen, welche durch die Hydrosilylierung der Liganden entstanden sind^[103]. Durch die Substituenten am Siliziumatom und durch den Katalysator kann die Regioselektivität der Hydrosilylierung beeinflusst werden^[104]. Mit Hilfe einer zusätzlichen oxidativen Addition eines Silans am Platinkomplex und einer darauffolgenden Hydrosilylierung des Olefins kann ein allgemein bevorzugtes Anti-Markownikoff Produkt erhalten werden.

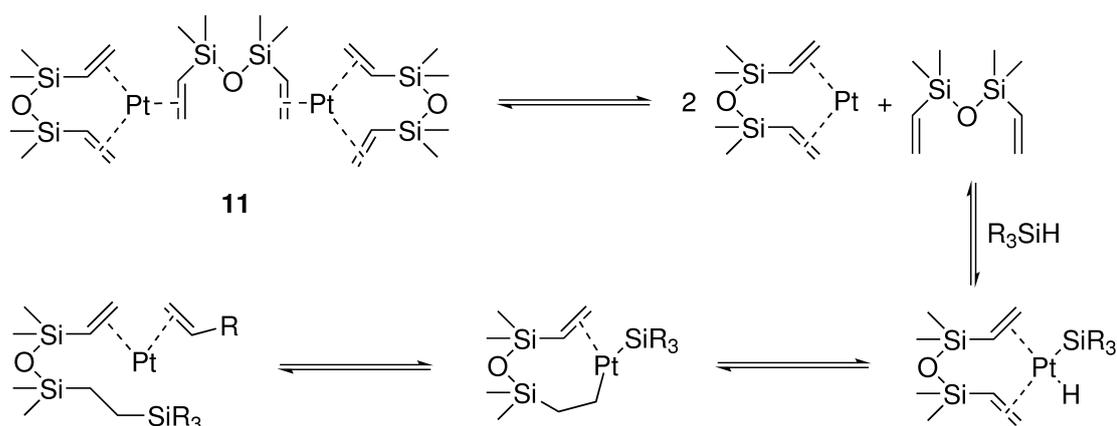


Abbildung 6.10: Induktionsphase des Karstedt Katalysators **11** Pt(dvs).

Um die Regioselektivität des γ -Produktes zu erhöhen, wird die Synthese nach der publizierten Vorschrift von DOWNING durchgeführt^[105]. Hierbei wird das allylierte Evans-Auxiliar **8a** mit Trimethoxysilan und einer katalytischen Menge des Karstedt-Katalysators **11** bei 40 °C für 48 h umgesetzt (Abb. 6.11).

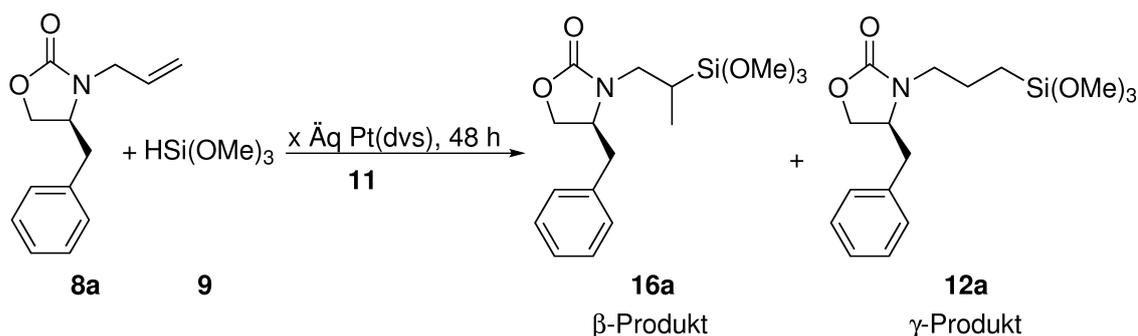


Abbildung 6.11: Hydrosilylierung von **8a** mit dem Karstedt Katalysator **11** Pt(dvs).

Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kann ein vollständiger Umsatzgrad der Reaktion beobachtet wer-

den. Auch bei dieser Reaktion ist neben dem γ -Produkt das β -Produkt entstanden. Allerdings hat sich das β/γ -Verhältnis signifikant in Richtung des γ -Produktes verschoben, zu einem Verhältnis von 0,04 : 1.

Des Weiteren konnte eine erhöhte Hydrolyseempfindlichkeit des Produktes mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen werden. Es kommt zu einer Polymerisationsreaktion in Gegenwart von Wasser. Unter der Abspaltung von Methanol wird der Trimethoxysilyl-Rest erst hydrolysiert und anschließend durch eine Kondensationsreaktion der entstanden Trihydroxysilyl-Reste polymerisiert.

Als nächstes wird der Einfluss verschiedener Temperaturen und der eines Lösungsmittels auf die Regioselektivität des Karstedt-Katalysators untersucht. Es werden Reaktionen für 48 h in einem Temperaturbereich von 0 - 70 °C umgesetzt (Tab. 6.4). Bei allen Reaktionen ohne Lösungsmittel ist nach 48 h ein vollständiger Umsatzgrad zu beobachten. Die Reaktion in THF verläuft unvollständig (94 %) und weist nach 48 h nicht umgesetztes Edukt **8a** auf. Die Temperaturunterschiede sowie der Einsatz von THF haben keinen Einfluss auf die Regioselektivität der Reaktion.

Tabelle 6.4: Hydrosilylierung von **8a** mit dem Karstedt-Katalysator **11 Pt (dvs)** nach 48 h. Das β/γ -Verhältnis wurde über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie des isolierten Produktes bestimmt.

#	x Äq Pt(dvs)	LM	T [°C]	Umsatzgrad [%]	Verhältnis (β : γ)
1	$7,3 \cdot 10^{-3}$	-	0	100	0,04 : 1
2	$7,3 \cdot 10^{-3}$	-	RT	100	0,05 : 1
3	$7,3 \cdot 10^{-3}$	-	40	100	0,04 : 1
4	$7,3 \cdot 10^{-3}$	-	70	100	0,05 : 1
5	$7,3 \cdot 10^{-3}$	THF	70	94	0,04 : 1

Für die anschließende Verankerung auf Kieselgel wird die Hydrosilylierung des allylierten Evans-Auxiliars **8a** für einen 5 g Ansatz durchgeführt. Auch bei dieser Reaktion werden 2 % β -Produkt erhalten, wobei diese für die nachfolgende Umsetzung vernachlässigt werden.

Im Folgenden wird die Funktionalisierung weiterer Evans-Auxiliar Derivate diskutiert. Es werden (*S*)-4-Phenyloxazolidin-2-on **3b**, (*S*)-4-Isopropyloxazolidin-2-on **3c** und (4*R*,5*S*)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on **3d** mit der entwickelten Syntheseroute, Allylierung mit anschließender Hydrosilylierung, umgesetzt.

6.2.5 Synthese weiterer Evans-Auxiliar Derivate

6.2.5.1 (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12b**

Das allylierte (*S*)-4-Phenylloxazolidin-2-on **8b** wird nach der beschriebenen Synthesevorschrift aus Kapitel 6.2.3 synthetisiert (Abb. 6.12).

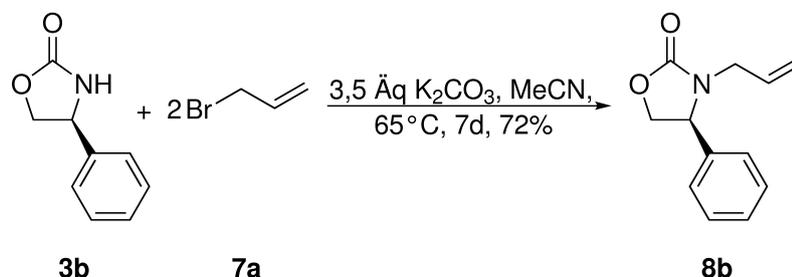


Abbildung 6.12: Synthese von (*S*)-3-Allyl-4-phenyloxazolidin-2-on **8b**.

Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung wird ein gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 72 % erhalten.

Analog zur beschriebenen Synthesevorschrift aus Kapitel 6.2.4.2 wird die anschließende Hydro-silylierung des (*S*)-3-Allyl-4-phenyloxazolidin-2-on **8b** durchgeführt (Abb. 6.13).

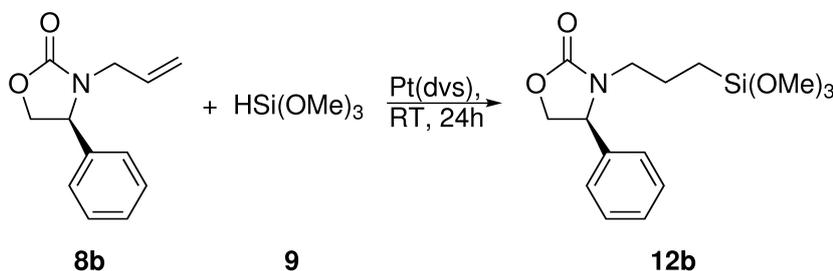


Abbildung 6.13: Synthese von (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12b**.

Mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie wird ein vollständiger Umsatzgrad nach 48 h bei Raumtemperatur beobachtet. Auch bei dieser Reaktion entsteht das β-Produkt. Die Reaktion weist ein β/γ-Verhältnis von 0,05 : 1 auf. Der etwas größere β-Produktanteil kann auf die sterische Abschirmung des Phenyl-Rests zur β-Position der Doppelbindung zurückgeführt werden.

6.2.5.2 (*S*)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12c**

Das allylierte (*S*)-4-Isopropylloxazolidin-2-on **8c** wird nach der beschriebenen Synthesevorschrift aus Kapitel 6.2.3 synthetisiert (Abb. 6.14).

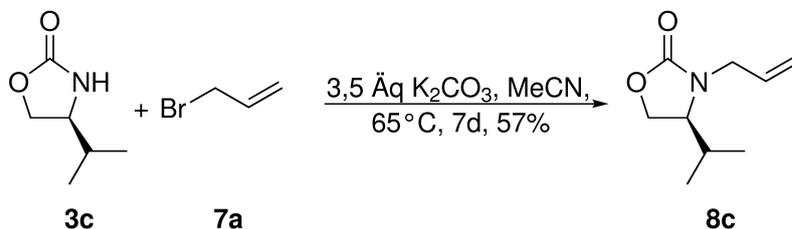


Abbildung 6.14: Synthese von (S)-3-Allyl-4-isopropylloxazolidin-2-on 8c.

Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde eine Ausbeute von 57 % erzielt. Die etwas geringere Ausbeute im Vergleich zu den anderen Substraten kann durch die sterische Abschirmung des Amidstickstoffs durch den Isopropyl-Rest verursacht werden.

Analog zur beschriebenen Synthesevorschrift aus Kapitel 6.2.4.2 wird die anschließende Hydrosilylierung des (*S*)-3-Allyl-4-isopropylloxazolidin-2-on **8c** durchgeführt (Abb. 6.15).

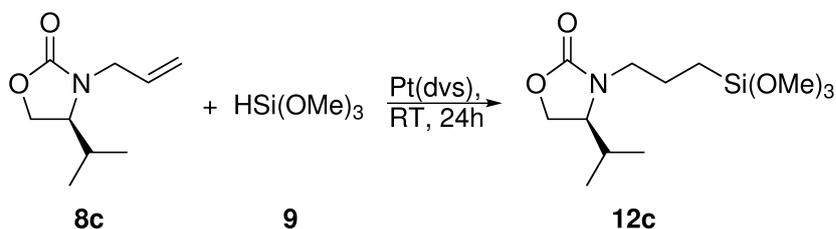


Abbildung 6.15: Synthese von (S)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c.

Mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie wird ein vollständiger Umsatzgrad nach 48 h bei Raumtemperatur beobachtet. Auch bei dieser Reaktion entsteht das β-Produkt. Die Reaktion weist ein β/γ-Verhältnis von 0,02 : 1 auf. Der etwas kleinere β-Produktanteil kann auf die geringere sterische Hinderung des Isopropyl-Rests zur β-Position der Doppelbindung zurückgeführt werden.

6.2.5.3 (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d

Das allylierte (4*R*,5*S*)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on **8d** wird nach der beschriebenen Synthesevorschrift aus Kapitel 6.2.3 synthetisiert (Abb. 6.16).

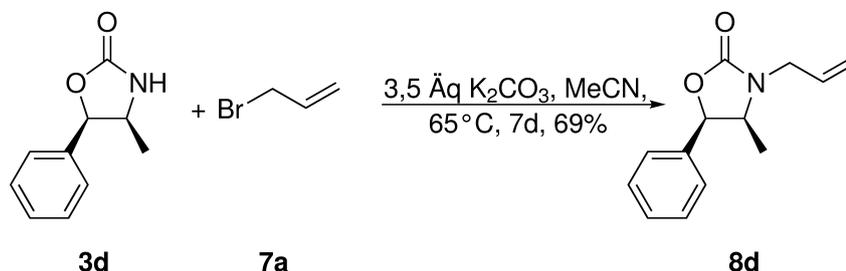


Abbildung 6.16: Synthese von (4*R*,5*S*)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on **8d**.

Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde ein gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 69 % erzielt.

Analog zur beschriebenen Synthesevorschrift aus Kapitel 6.2.4.2 wird die anschließende Hydrosilylierung des (4*R*,5*S*)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on durchgeführt (Abb. 6.17).

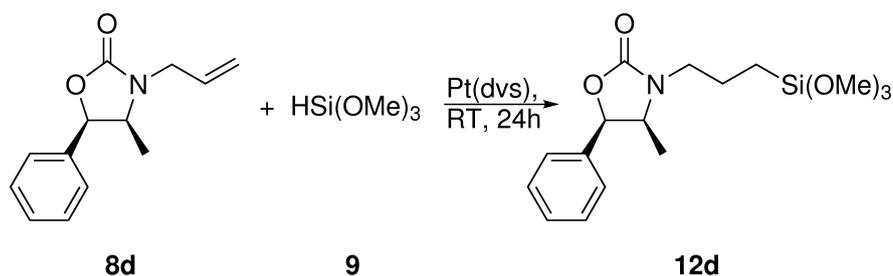


Abbildung 6.17: Synthese von (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12d**.

Mittels der ¹H-NMR-Spektroskopie wird ein vollständiger Umsatzgrad nach 48 h bei Raumtemperatur beobachtet. Auch bei dieser Reaktion entsteht das β-Produkt. Die Reaktion weist ein β/γ-Verhältnis von 0,04 : 1 auf.

Die Tabelle 6.5 zeigt die Allylierung verschiedener Evans-Auxiliar Derivate unter den jeweils gleichen Reaktionsbedingungen. Der Umsatzgrad liegt bei drei von vier Molekülen bei ca. 70 %. Der um ca. 10 % geringere Umsatzgrad von Molekül **8c** kann durch die sterische Hinderung des Amidstickstoffs durch den frei drehbaren Isopropyl-Rest erklärt werden.

Table 6.5: Umsatzgrad der isolierten allylierten Evans-Auxiliar Derivate.

#	Molekül	Umsatzgrad [%]
1	8a	70
2	8b	72
3	8c	57
4	8d	69

In Tabelle 6.6 wird die Hydrosilylierung der zuvor allylierten Evans-Auxiliar Derivate unter den jeweils gleichen Bedingungen gezeigt. In allen vier Fällen ist die Reaktion vollständig zum silylierten Produkt verlaufen. Allerdings sind bei jeder Hydrosilylierung zwischen 1 - 2,5 % des β -Produkts entstanden.

Table 6.6: Umsatzgrad und β/γ -Verhältnis der isolierten Produkte nach der Hydrosilylierung.

#	Molekül	Umsatzgrad [%]	Verhältnis ($\beta : \gamma$)
1	12a	100	0,05 : 1
2	12b	100	0,05 : 1
3	12c	100	0,02 : 1
4	12d	100	0,04 : 1

6.3 Immobilisierung der Kieselgeloberfläche

Ca. 80 % aller stationären Phasen für die HPLC basieren heutzutage auf Kieselgel. Dieses Trägermaterial ist aufgrund seiner thermischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften unverzichtbar.^[106] Die einfache Syntheschemie mit der die freien Hydroxygruppen auf der Kieselgeloberfläche mit funktionellen Gruppen modifiziert werden können, ist ein weiterer Grund für die Wichtigkeit dieses Materials.

Mittels einer Kondensationsreaktion zwischen den Trimethoxysilyl-Gruppen von Molekül **12a** und den Hydroxygruppen der Kieselgeloberfläche wird die Darstellung von organisch/anorganischem Hybridmaterial untersucht.

6.3.1 Verankerung von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** auf Kieselgel

Die ersten Versuche der Verankerung des chiralen Selektors **12a** auf Kieselgel wurden mit dem kostengünstigen Kromasil 100 Å durchgeführt. Die Eigenschaften der Kieselgelpartikel haben

einen großen Einfluss auf das Säulenbett und somit auch auf die Selektivität chiraler stationärer Phasen. Die REM-Aufnahmen (Abb. 6.18) von Kromasil 100 Å zeigen sphärische Kieselgelpartikel mit einer homogenen Partikelgrößenverteilung. Kromasil 100 Å weist eine durchschnittliche Partikelgröße von $10\ \mu\text{m}$ auf, mit einer spezifischen Oberfläche von $338\ \text{m}^2\text{g}^{-1}$ und einem $0,96\ \text{cm}^3\text{g}^{-1}$ großen Porenvolumen.

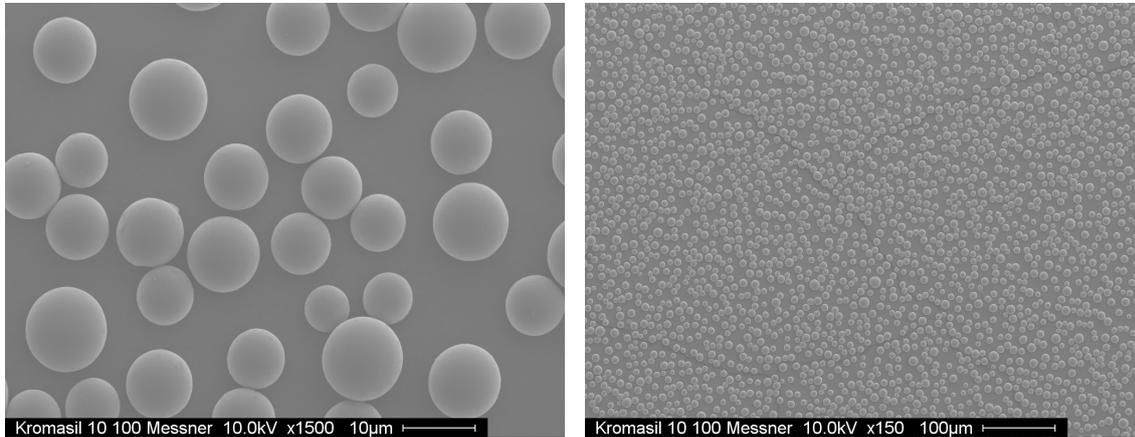


Abbildung 6.18: REM-Aufnahmen von unmodifiziertem Kromasil 100 Å.

Die Abbildung 6.19 zeigt die Aufnahme eines ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrums von Kromasil 100 Å. Das Spektrum zeigt die erwarteten Signale der Silandiolgruppen Q^2 - (-91ppm), der Silanolgruppen Q^3 - (-100ppm) und der Siloxangruppen Q^4 - (-110ppm) für unmodifiziertes Kieselgel.

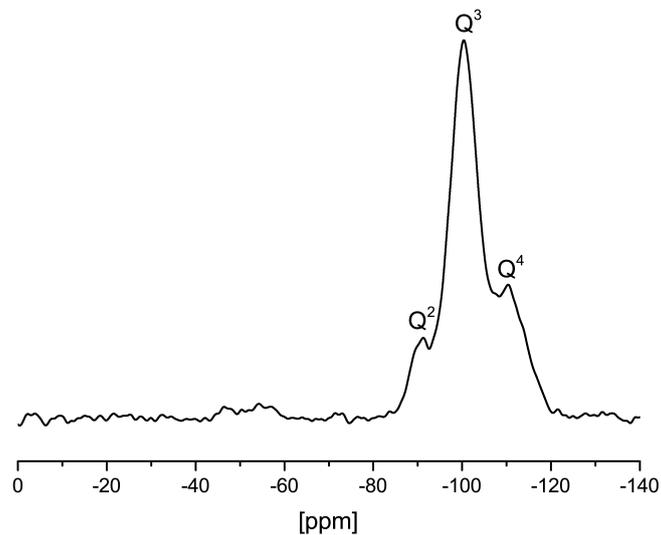


Abbildung 6.19: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von Kromasil 100 Å.

Vor der Modifizierung wird das Kieselgel für 20 h bei 300 °C kalziniert, um das adsorbierte Wasser von der Kieselgeloberfläche zu entfernen. Das kalzinierte Kieselgel wird anschließend unter Schutzgas abgewogen und gelagert.

Unter der Abspaltung von Methanol wird das Kieselgel durch eine Kondensationsreaktion mit dem Molekül **12a** kovalent verankert (Abb. 6.20).

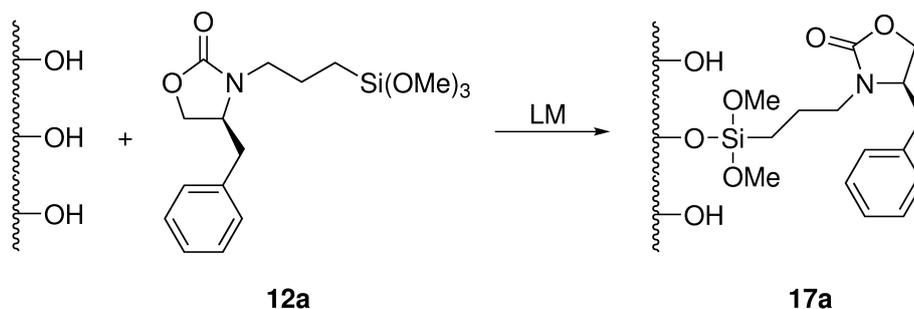


Abbildung 6.20: Synthese von oberflächenmodifiziertem Kieselgel mit Molekül **12a**.

Es werden Ansätze mit 0,04 ml, 0,08 ml und 0,17 ml funktionalisiertem Evans-Auxiliar **12a** pro 250 mg Kieselgel durchgeführt (Tab. 6.7). Hierbei soll die Belegungsdichte in Abhängigkeit des Lösungsmittels via C,H,N-Elementaranalyse untersucht werden.

Tabelle 6.7: C,H,N-Elementaranalyse von modifiziertem Kieselgel mit Molekül **12a** unter dem Einfluss verschiedener Lösungsmittel.

#	12a [ml]	LM	T [°C]	N [Gew %]	C [Gew %]	H [Gew %]
Kromasil	-	-	-	0,06	0,05	0,43
1	0,08	EtOH _{aq}	RT	0,11	1,19	0,68
2	0,08	EtOH _{aq}	RT	0,19	3,24	1,08
3	0,08	CDCl ₃	60	0,12	1,99	0,98
4	0,17	CDCl ₃	60	0,26	2,99	0,78
5	0,04	Toluol	110	0,34	4,43	0,96
6	0,08	Toluol	110	0,49	5,67	1,08
7	0,17	Toluol	110	0,57	6,81	1,16

Analog zu den durchgeführten Syntheserouten von PURSCH et al. werden erste Untersuchungen durchgeführt^[77]. Das funktionalisierte Evans-Auxiliar **12a** wird bei der 1. Reaktion direkt zum Kieselgel hinzugefügt und anschließend für 24 h in einer ethanolischen Lösung gerührt. Bei der 2. Reaktion wird das Evans-Auxiliar **12a** erst in der ethanolischen Lösung für 1 h gerührt und anschließend das Kieselgel dazu gegeben und für weitere 24 h gerührt. Analog zur 1. Reaktion

werden die Reaktionen 3-7 unter wasserfreien Bedingungen in Chloroform und Toluol durchgeführt. Die C,H,N-Elementaranalyse zeigt einen Anstieg des Kohlenstoffgehalts zwischen der 1. und 2. Reaktion von 1,2 % auf 3,2 %. Die Reaktionen mit vergleichbaren Eduktkonzentrationen in Chloroform und Toluol weisen einen Kohlenstoffgehalt von 2,0 % und 5,7 % auf. Die Reaktion konnte in Toluol durch die Verdopplung der Konzentration von Substrat **12a** sogar ein Kohlenstoffgehalt von 6,8 % erzielen. PURSCH et al. prognostizierten einen positiven Einfluss des Wassers auf die Reaktion^[77], welcher nicht bestätigt werden konnte.

Die Resultate der N₂-Physisorptions- und TGA-Messungen (Tab. 6.8) des modifizierten Kieselgels zeigen, dass mit zunehmender Belegungsdichte eine Abnahme der spezifischen Oberfläche von 338 m²g⁻¹ auf 290 m²g⁻¹ und des Porenvolumens von 0,96 cm³g⁻¹ auf 0,74 cm³g⁻¹ sowie eine Zunahme der Massenänderung von 3,1 % auf 13,3 % stattfindet.

Tabelle 6.8: N₂-Physisorption und TGA von modifiziertem Kieselgel.

#	12a [ml]	LM	a [m ² g ⁻¹]	V _p [cm ³ g ⁻¹]	TGA [%]
Kromasil	-	-	338	0,96	-3,1
1	0,08	EtOH _{aq}	311	0,91	-6,7
2	0,08	EtOH _{aq}	319	0,86	-11,0
3	0,08	CDCl ₃	332	0,94	-8,5
4	0,17	CDCl ₃	296	0,82	-8,8
5	0,04	Toluol	299	0,81	-10,3
6	0,08	Toluol	295	0,75	-13,2
7	0,17	Toluol	290	0,74	-13,3

Im Rasterelektronenmikroskop kann nachgewiesen werden, dass die Kieselgelpartikel der Reaktionen 1-7 durch die mechanische Beanspruchung des Rührfisches teilweise gemahlen werden (Abb. 6.21).

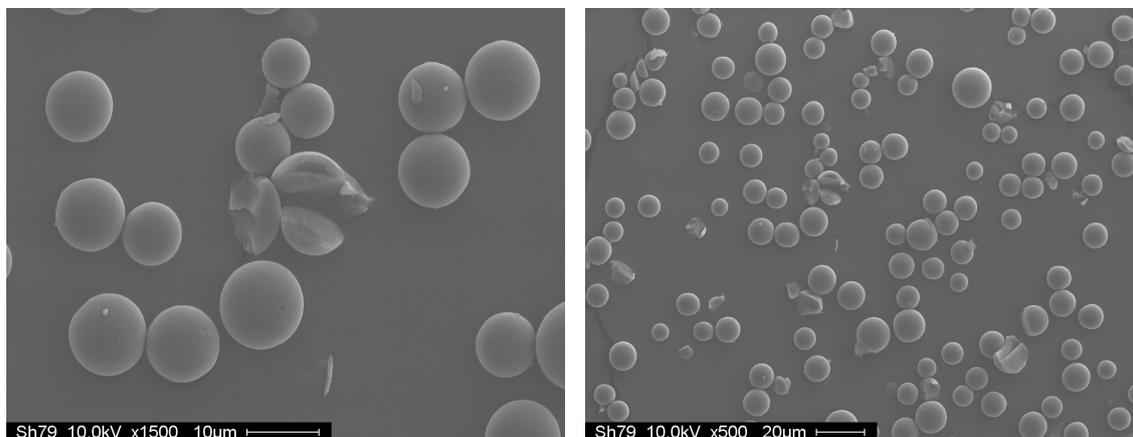


Abbildung 6.21: REM-Aufnahmen von modifiziertem Kromasil 100 Å mit zermahlenden Partikeln.

Aufgrund der mechanischen Beanspruchung der Kieselgelpartikel werden die Reaktionen 5-7 in Toluol wiederholt und zusätzliche Reaktionen für 48 h angesetzt. Um eine kontinuierliche Durchmischung der Reaktionslösung zu gewährleisten, wird diese auf einer Rüttelplatte gerüttelt. Mittels der C,H,N-Elementaranalyse wird bei einer Verdopplung der Reaktionszeit ein Anstieg des Kohlenstoffgehalts von 7,1 % auf 7,7 % beobachtet (Tab. 6.9).

Tabelle 6.9: C,H,N-Elementaranalyse von modifiziertem Kieselgel (Reaktionen gerüttelt).

#	12a [ml]	LM	T [°C]	t [h]	N [Gew. %]	C [Gew. %]	H [Gew. %]
Kromasil	-	-	-	-	0,06	0,05	0,43
8	0,08	Toluol	110	24	0,51	5,96	0,98
9	0,17	Toluol	110	24	0,61	7,11	1,09
10	0,08	Toluol	110	48	0,63	7,41	1,11
11	0,17	Toluol	110	48	0,65	7,73	1,13

Die REM-Aufnahmen der gerüttelten Reaktionen weisen keine zerbrochenen Kieselgelpartikel auf (Abb. 6.22).

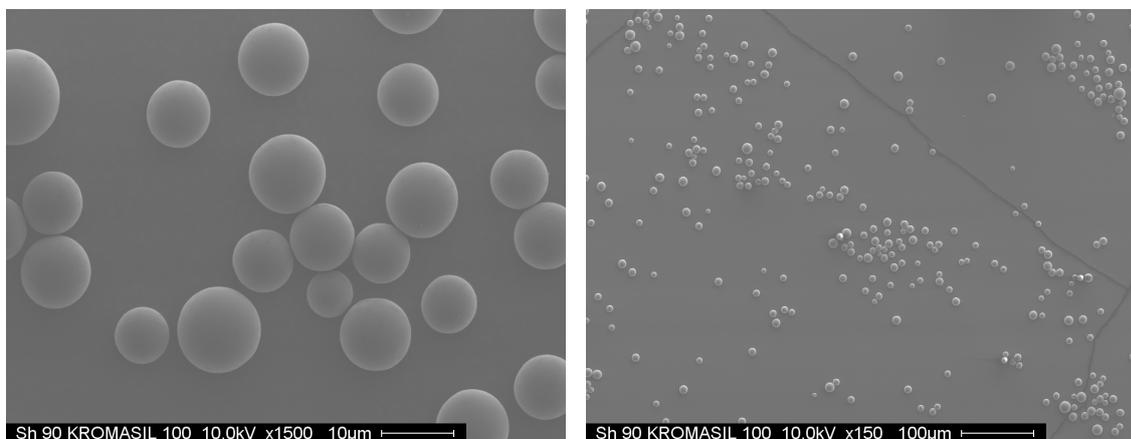


Abbildung 6.22: REM-Aufnahmen von modifiziertem Kromasil 100 Å (Reaktionen gerüttelt).

Die Resultate der N_2 -Physisorption (Tab. 6.10) zeigen, dass mit zunehmender Belegungsichte die spezifische Oberfläche von $290 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ auf $278 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ und das Porenvolumen von $0,75 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ auf $0,71 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ abnimmt. Auf der Kieselgeloberfläche entsteht durch die Kondensationsreaktion eine zusätzliche Siliziumoxidschicht, welche die begrenzte Diffusion der ursprünglich 100 Å großen Poren noch stärker einschränkt.

Tabelle 6.10: N_2 -Physisorption und TGA von modifiziertem Kieselgel (Reaktion gerüttelt).

#	12a	LM [ml]	a [m^2g^{-1}]	V_p [cm^3g^{-1}]	TGA [%]
Kromasil	-	-	338	0,96	-3,1
8	0,08	Toluol	290	0,74	-13,3
9	0,17	Toluol	288	0,75	-11,9
10	0,08	Toluol	287	0,72	-14,1
11	0,17	Toluol	278	0,71	-13,2

Der Kondensationsreaktion zur Folge können Polymerisationsprodukte entstehen, welche im ungünstigen Fall die Matrix verstopfen können. Dadurch kann das Kieselgel zwei seiner herausragendsten Eigenschaften verlieren, die definierten Porenradien und die hohe spezifische Oberfläche. Ein zu hoher Belegungsgrad kann zusätzlich zu einem eingeschränkten Zugang der funktionellen Gruppen führen und somit zu einer reduzierten Trennleistung der CSP. Die Schwierigkeit besteht also darin, das optimale Verhältnis zwischen dem höchsten Belegungsgrad und der spezifischen Oberfläche bzw. dem Porenvolumen zu finden, um eine möglichst hohe Trennleistung der CSP zu erzielen.

Mittels der ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie kann in Abbildung 6.23 die Abnahme des Q^2 -Signals (Silandiolgruppen) sowie die Abnahme des Q^3 -Signals (Silanolgruppen) und die Entstehung des T^1 -Signals beobachtet werden.

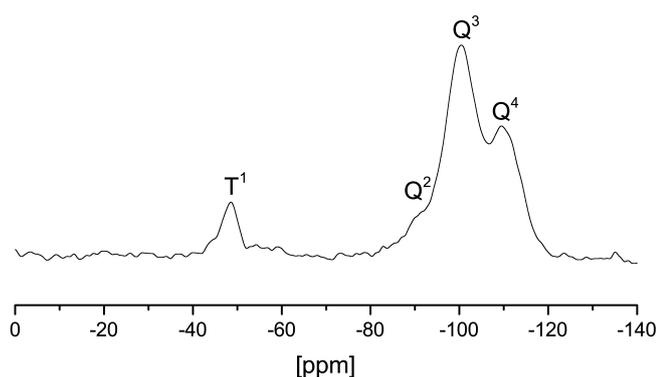


Abbildung 6.23: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von verankertem **12a** auf Kromasil 100 Å.

Bei allen weiteren Reaktionen wird die ausschließliche Entstehung von T^1 - und T^2 -Signalen (Tab. 6.11) bei zunehmender Belegungsdichte beobachtet. Diese Signale sind ein Indiz für die Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen den Silanolgruppen der Kieselgeloberfläche und den trifunktionellen Silanen der chiralen Selektoren. Die T^1 - und T^2 -Signale sind ein Hinweis darauf, dass die chiralen Selektoren monofunktionell auf dem Kieselgel verankert sind und keine Quervernetzung (T^3 -Signal) stattgefunden hat.

Tabelle 6.11: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie der synthetisierten Phasen.

#	Q^4	Q^3	Q^2	T^3	T^2	T^1
Kromasil	-111	-102	-92	-	-	-
1	-110	-100	-91	-	-	-
3	-110	-101	-91	-	-	-
4	-110	-100	-91	-	-56	-48
6	-109	-100	-91	-	-	-49
8	-110	-101	-	-	-56	-49
9	-110	-101	-	-	-55	-48
10	-110	-101	-	-	-56	-49
11	-109	-100	-	-	-56	-49

Mit Hilfe der ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektroskopie kann die Molekülstruktur des verankerten Moleküls **12a** nachgewiesen werden (Abb. 6.24). Die Signale 1-C, 2-C und 4-C (8,14 ppm; 21,16 ppm; 44,93 ppm) sind charakteristisch für die Propylgruppen zwischen dem Stickstoff- und dem Siliziumatom. Das 5-C Signal bei 51,12 ppm ist ein Nachweis für Methoxygruppen und des Weiteren ein Beweis dafür, dass die Moleküle monofunktionell verankert sind und keine Quervernetzung stattgefunden hat. Die Signale 8-C-11-C (126,01 ppm; 128,94 ppm; 136,42 ppm) sowie 12-C (160,52 ppm) können dem Benzylring und der Carbonylgruppe des Oxazolidinonrings zugeordnet werden. Alle Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Festkörperspektrums werden mit einer maximalen chemischen Verschiebung von 2 ppm auch im ^{13}C -NMR-Flüssigspektrum von **12a** beobachtet. Die geringe chemische Verschiebung wird durch die unterschiedliche chemische Umgebung des Festkörpers (Silanolgruppen) verursacht.

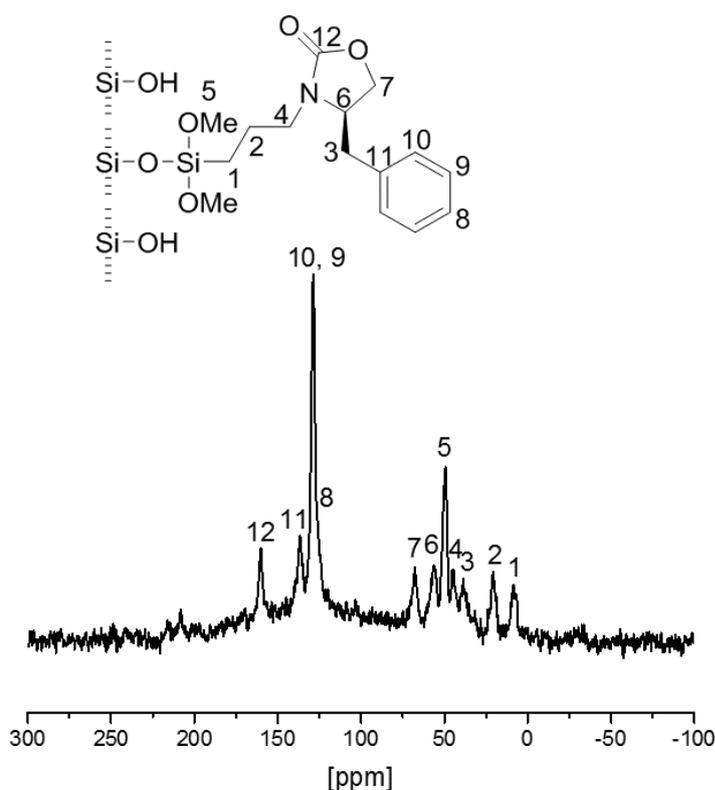


Abbildung 6.24: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von verankertem **12a** auf Kromasil 100 Å.

6.4 Endcapping der Kieselgeloberfläche

Bei einer unpolar modifizierten Kieselgeloberfläche, wie bereits in Kapitel 4.9.1 erwähnt, können aufgrund der Sterik maximal 50 % aller freien Silanolgruppen belegt werden. Die restlichen Silanolgruppen der Kieselgeloberfläche können durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit den Analytmolekülen wechselwirken. Der Einsatz solcher stationärer Phasen in der HPLC führt aufgrund der Wechselwirkungen zu Peak tailing, schlechten Reproduzierbarkeiten und langen Retentionszeiten. Die sterisch gehinderten Silanolgruppen können mit kurzkettigen Silanen endcappt und die unerwünschten Wechselwirkungen somit vermieden werden.

Es werden Endcapping-Versuche mit Trimethylchlorsilan **13** (TMCS) und Hexamethyldisilazan **14** (HMDS) durchgeführt, um eine optimale Methode für das Endcapping der modifizierten Kieselgele zu entwickeln. Für diese Untersuchung wird das kostengünstige Kieselgel Davisil LC150 Å verwendet. Im Gegensatz zu Nucleosil 100-5 zeigt die REM-Aufnahme (Abb. 6.25), dass Davisil LC150 Å ein nicht sphärisches Kieselgel ist.

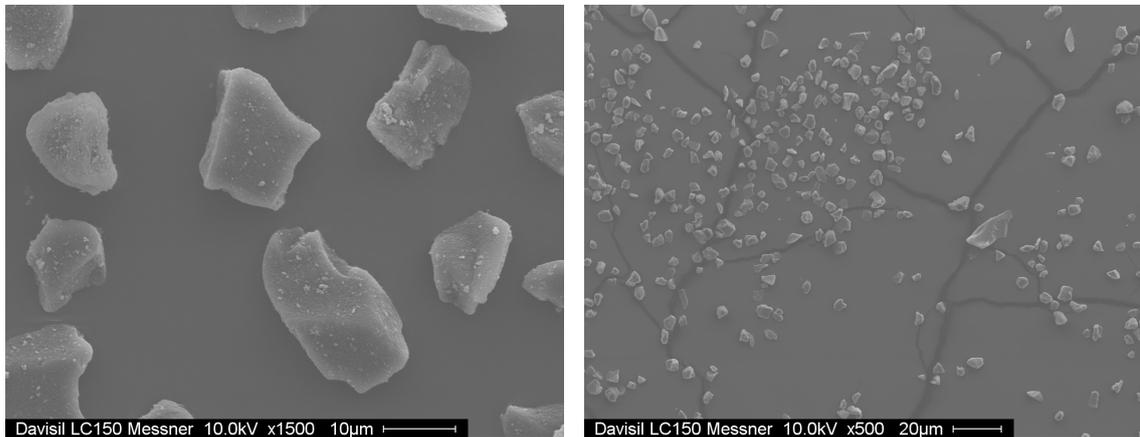


Abbildung 6.25: REM-Aufnahmen von unmodifiziertem Davisil LC150 Å.

6.4.1 Trimethylchlorsilan 13 (TMCS) als Endcappingreagenz

In ersten Versuchen wird das Endcappingreagenz TMCS **13** bei verschiedenen Konzentrationen und der Einfluss des Aktivators Morpholin (M) untersucht. Die Ansätze werden mit 250 mg Kieselgel für 6 h bei 110 °C gerührt (Abb. 6.26).

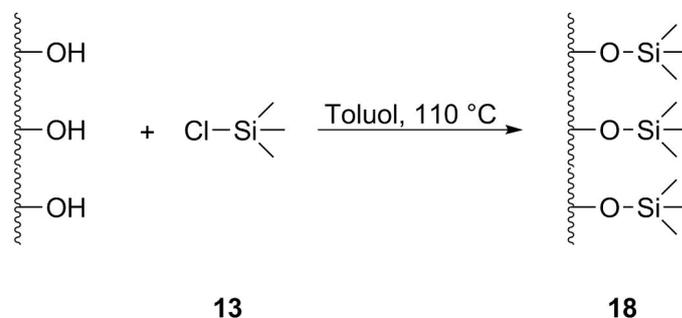


Abbildung 6.26: Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit TMCS **13** als Endcappingreagenz.

Die Ergebnisse der C,H,N-Elementaranalyse (Tab. 6.12) zeigen, dass bei den Reaktionen ohne Morpholin ein maximaler Kohlenstoffgehalt von 2,5 % und bei den Reaktionen mit dem Aktivator ein Kohlenstoffgehalt von bis zu 6,1 % auf dem Trägermaterial erzielt wird. Ab einer Konzentration von 0,86 mmol an TMCS **13** wird bei dieser Reaktionsmethode, sowohl mit Morpholin als auch ohne Morpholin, eine Sättigung des Kohlenstoffgehalts erreicht. Bei den Reaktionen in Anwesenheit von Morpholin kommt es zu einem Anstieg des Stickstoffgehalts. Dass neben TMCS **13** auch Morpholin an der Kieselgeloberfläche gebunden ist oder sich dieses in die Poren einlagert, kann ein Hinweis für diese Beobachtung sein.

Tabelle 6.12: Ergebnisse der C,H,N-Elementaranalyse vom Endcapping mit TMCS **13** und Morpholin (M) als Aktivator.

#	TMCS [mmol]	M [mmol]	N [Gew. %]	C [Gew. %]	H [Gew. %]
1	-	-	0,06	0,29	0,78
2	0,43	0,86	0,10	3,12	1,15
3	0,86	0,86	0,71	6,11	1,79
4	1,28	0,86	0,34	5,09	1,51
5	1,71	0,86	0,66	6,07	1,80
6	3,42	0,86	0,80	5,78	1,78
7	0,43	-	0,08	2,24	1,02
8	0,86	-	0,09	2,46	1,07
9	1,28	-	0,09	2,49	1,06
10	1,71	-	0,09	2,46	1,04

6.4.2 Hexamethyldisilazan **14** (HMDS) als Endcappingreagenz

Die Reaktion mit HMDS **14** benötigt keinen Aktivator, um die Kieselgeloberfläche mit einer Trimethylsilylgruppe zu funktionalisieren. Das bei dieser Reaktion entstehende Nebenprodukt NH_3 kann das Reaktionssystem verlassen.

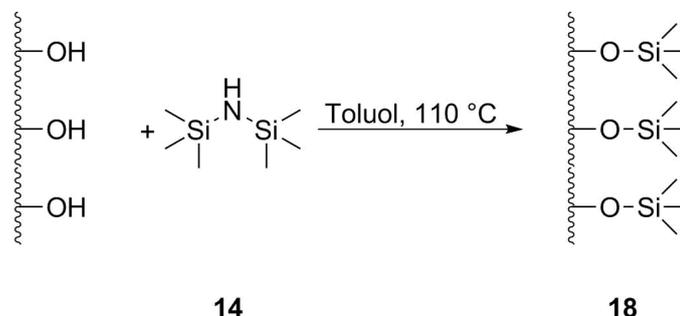


Abbildung 6.27: Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit HMDS als Endcappingreagenz.

Die C,H,N-Elementaranalyse (Tab. 6.13) zeigt, dass der Kohlenstoffgehalt der Endcapping Methode mit HMDS **14** (4,5 %) zwischen den Werten der TMCS Methode mit Morpholin (6,1 %) und der TMCS Methode ohne Morpholin (2,5 %) liegt (Tab. 6.12).

*Tabelle 6.13: Ergebnisse der C,H,N-Elementaranalyse vom Endcapping mit HMDS **14**.*

#	HMDS [mmol]	N [Gew. %]	C [Gew. %]	H [Gew. %]
1	-	0,06	0,29	0,78
2	0,24	0,08	3,85	1,24
3	0,36	0,09	4,01	1,27
4	0,48	0,10	4,21	1,33
5	0,97	0,10	4,23	1,31
6	1,93	0,12	4,47	1,37

Die N_2 -Physisorptions-Messungen (Tab. 6.14) zeigen, dass die spezifische Oberfläche und auch das Porenvolumen unter Verwendung des Aktivators am stärksten verringert wird. Die Reaktionen mit HMDS und TMCS ohne Aktivator weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Der höhere Belegungsgrad der Kieselgeloberfläche durch die Reaktion mit HMDS **14** erklärt die etwas geringere spezifische Oberfläche.

Mit Hilfe der Thermogravimetrie-Messungen (TGA) werden die Ergebnisse der N_2 -Physisorptions-Messungen bestätigt. Der hohe Wert von -12 % lässt die Vermutung zu, dass sich das Morpholin in die Poren des Trägermaterials einlagert und somit die niedrigere spezifische Oberfläche verursacht. Das unmodifizierte Davisil weist einen höheren Gewichtsverlust auf, als die modifizierten Kieselgele mit TMCS **13** und HMDS **14**. Dieser hohe Wert wird durch adsorbiertes Wasser an der Kieselgeloberfläche verursacht.

Tabelle 6.14: N_2 -Physisorption und TGA-Ergebnisse der verschiedenen Endcapping Methoden.

#	a	V_p	TGA
	$[m^2 g^{-1}]$	$[cm^3 g^{-1}]$	$[\%]$
Davisil	335	1,14	-7,3
Davisil+TMCS+M	250	0,87	-12,0
Davisil+TMCS	301	1,00	-5,8
Davisil+HMDS	290	1,00	-5,5

Tabelle 6.15: Charakterisierung von endcapptem Kieselgel mittels ^{29}Si -CP/MAS- und ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektroskopie (in ppm).

	^{29}Si				^{13}C
	Q ⁴	Q ³	Q ²	M	CH ₃
Davisil	-111	-102	-92	-	-
Davisil+TMCS+M	-109	-102	-	13	0,2
Davisil+TMCS	-109	-101	-	13	-1,0
Davisil+HMDS	-110	-101	-	13	0,6

Die modifizierten Kieselgele aus Tabelle 6.15 zeigen sowohl im ^{29}Si -CP/MAS- als auch im ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum die charakteristischen Signale für monofunktionelle Silane (Abb. 6.28 und 6.29). Im ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum bei 13 ppm (M) und im ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum in einem Bereich von ca. -1,0 - 0,6 ppm. Des Weiteren ist bei allen drei Reaktionen das Q²-Signal nicht mehr zu beobachten. Die Silandiolgruppen der Kieselgeloberfläche reagieren bei einer Modifizierung des Kieselgels als Erstes. Dies führt bei einem zunehmenden Belegungsgrad schließlich dazu, dass das Q²-Signal im Spektrum verschwindet.

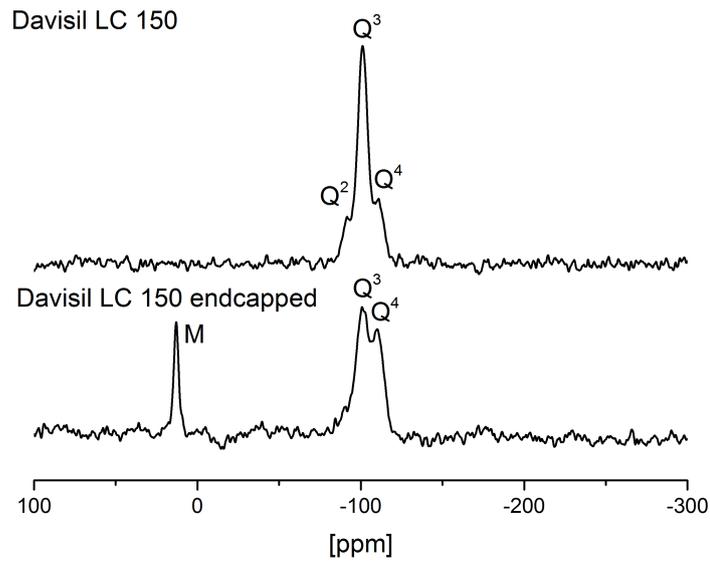


Abbildung 6.28: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem und endcapptem Davisil LC 150.

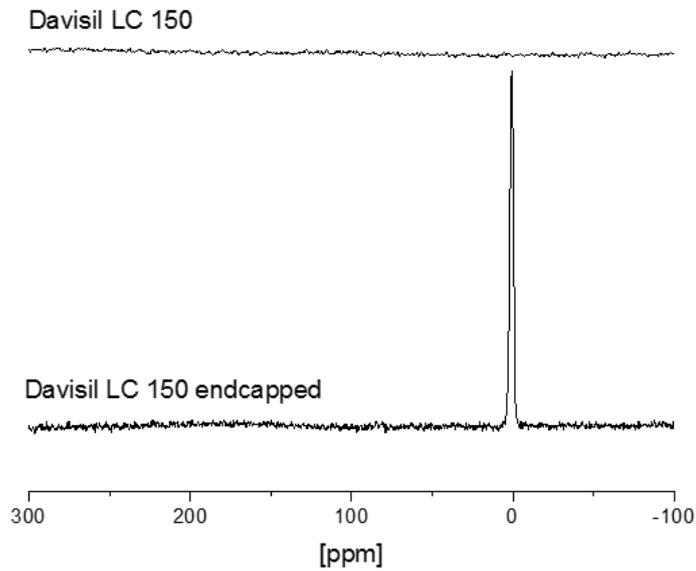


Abbildung 6.29: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem und endcapptem Davisil LC 150.

Aufgrund der vorangegangenen Untersuchungen und Ergebnissen ist HMDS das geeignete Reagenz für das darauffolgende Endcapping der modifizierten Kieselgele.

6.5 Präparation der CSP

Jede CSP wird nach dem selben Verfahren synthetisiert. Als erstes wird das Kieselgel mit dem jeweiligen chiralen Selektor verankert (siehe Kapitel 6.3.1), anschließend mit HMDS endcappt (siehe Kapitel 6.4.2) und vollständig charakterisiert.

Alle Säulen werden von der Firma Dr. Maisch GmbH HPLC mittels eines Flüssigpackverfahrens gepackt. Jede Säule besitzt eine Länge von 250 mm und einen Innendurchmesser von 4,6 mm.

Für alle Säulen wird Nucleosil 100-5 als Trägermaterial verwendet. Dieses Kieselgel hat eine Partikelgröße von 5 μm und 100 \AA große Poren. Im Vergleich zu 10 μm Partikeln wird mit den kostspieligeren 5 μm großen Partikeln eine höhere Bodenzahl und somit ein besseres Trennergebnis erzielt.

6.5.1 Präparation der Säule mit Nucleosil 100-5

Für eine Benchmark-Säule wird unmodifiziertes Nucleosil 100-5 von Macherey-Nagel (Abb. 6.30) erst vollständig charakterisiert und anschließend in eine Säule gepackt. Unbehandeltes Nucleosil 100-5 weist einen Kohlenstoffgehalt von 0,23 %, eine spezifische Oberfläche von 365 m^2g^{-1} und ein Porenvolumen von 1,12 cm^3g^{-1} auf (Tab. 6.16).

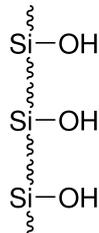


Abbildung 6.30: Unmodifiziertes Kieselgel.

Tabelle 6.16: C,H,N-Elementaranalyse, N_2 -Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von unmodifiziertem Kieselgel Nucleosil 100-5.

#	N [Gew. %]	C [Gew. %]	H [Gew. %]	a [m^2g^{-1}]	V_p [cm^3g^{-1}]	TGA [%]
Nucleosil 100-5	0,14	0,23	0,87	365	1,12	-6,54

Im ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum sind ausschließlich die charakteristischen Q-Signale für unmodifiziertes Kieselgel und keine zusätzlichen Signale zu beobachten. Des Weiteren sind im ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem Nucleosil 100-5 wie erwartet keine Signale zu sehen (Abb. 6.31).

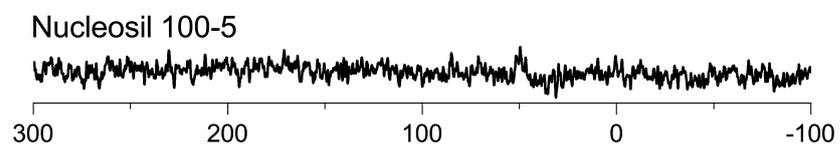
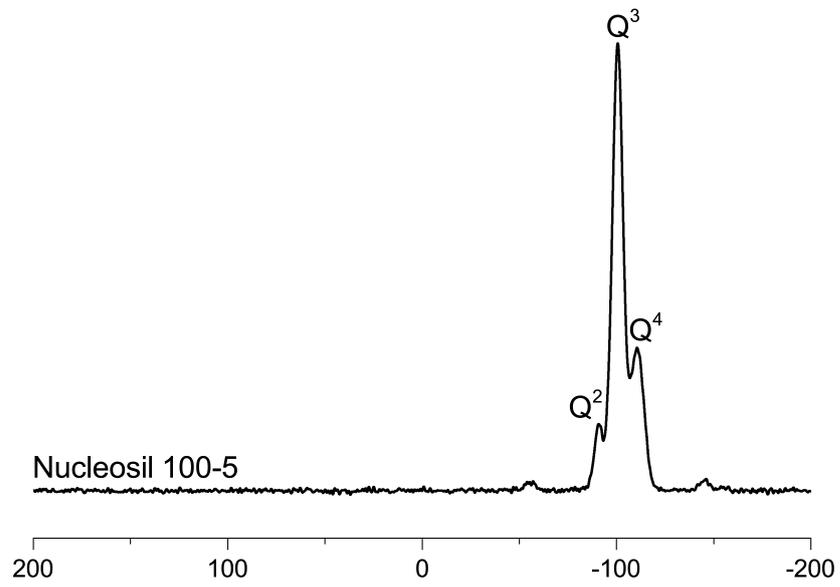


Abbildung 6.31: ^{29}Si -CP/MAS-NMR- und ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem Nucleosil 100-5.

6.5.2 Präparation der Säulen CSP 1 und CSP 2 mit (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** auf Kieselgel als chiraler Selektor ohne und mit anschließendem Endcapping

Für die Präparation einer Säule für die HPLC wird als erstes die chirale stationäre Phase (CSP) dargestellt (Abb. 6.32). Hierzu wird das Kieselgel in Toluol suspendiert, **12a** zur Reaktionslösung hinzugegeben und für 48 h bei 110 °C umgesetzt. Der Kohlenstoffgehalt des modifizierten Kieselgels beträgt 10,7 % mit einer spezifischen Oberfläche von $272 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ und einem Porenvolumen von $0,82 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$. Bei der modifizierten Phase **17a** wird ein Stickstoff-Bedeckungsgrad von $3,32 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ und ein Kohlenstoff-Bedeckungsgrad von $40,19 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ erzielt (Tab. 6.17). Bezogen auf den Stickstoff-Bedeckungsgrad entspricht dies 2,0 Molekülen pro nm^2 sowie 2,7 Molekülen pro nm^2 beziehend auf den Kohlenstoff-Bedeckungsgrad.

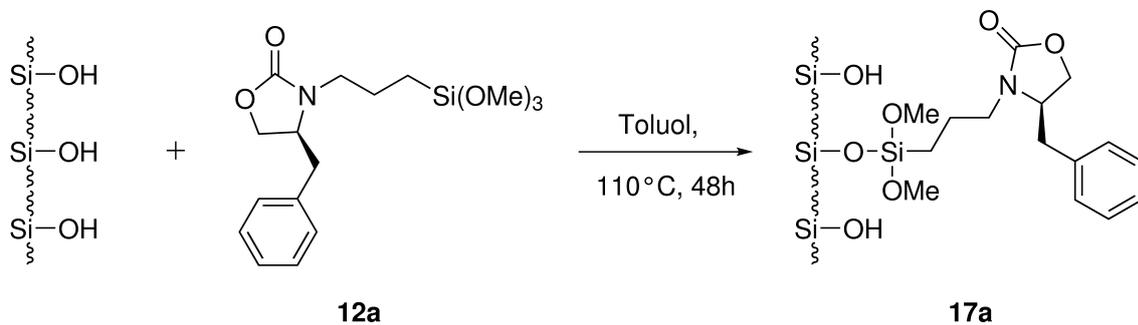


Abbildung 6.32: Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit **12a**.

Das Kieselgel **17a** wird für das anschließende Endcapping in Toluol suspendiert, HMDS **14** hinzugegeben und für 6 h bei 110 °C umgesetzt (Abb. 6.33). Die modifizierte und endcappede chirale Kieselgelphase **19a** hat einen Kohlenstoffgehalt von 11,8 % bei einer spezifischen Oberfläche von $262 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ und ein Porenvolumen von $0,74 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ (Tab. 6.17).

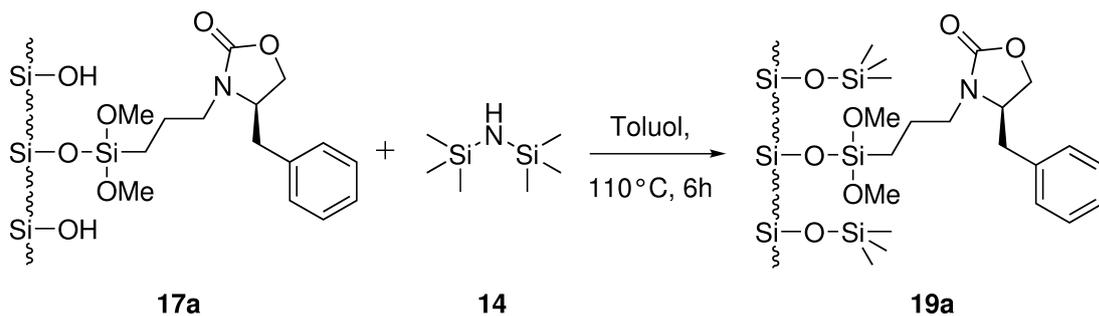


Abbildung 6.33: Endcapping mit HMDS **14** von modifiziertem Kieselgel **17a**.

Tabelle 6.17: C,H,N-Elementaranalyse, N₂-Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.

#	N [Gew. %]	C [Gew. %]	BG _N [μmol m ⁻²]	BG _C [μmol m ⁻²]	a [m ² g ⁻¹]	V _p [cm ³ g ⁻¹]	TGA [%]
Nucleosil	0,14	0,23	-	-	365	1,12	-6,54
17a	0,99	10,72	3,32	40,19	272	0,82	-17,65
19a	0,95	11,77	-	-	262	0,74	-17,76

Im Vergleich zu unmodifiziertem Kieselgel zeigt das ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum (Abb. 6.34) von modifiziertem Kieselgel mit Verbindung **17a** zwei neue Signale bei -48 ppm (T¹) und -56 ppm (T²). Die Anwesenheit der T-Signale zeigt, dass die kovalente Silanbindung auf der Kieselgeloberfläche gelungen ist. Es liegen sowohl einfach als auch mehrfach gebundene Silane auf der Kieselgeloberfläche vor. Die Abwesenheit des T³-Signals lässt darauf schließen, dass keine Quervernetzung stattgefunden hat.

Nach dem Endcapping können zwei weitere Signale bei 14 ppm (M) und bei -66 ppm (T³) beobachtet werden. Das M-Signal bestätigt, dass monofunktionelle Silane auf der Kieselgeloberfläche gebunden sind und das Endcapping erfolgreich war. Die Signale, welche bei einer chemischen Verschiebung von -66 ppm detektiert werden, weisen darauf hin, dass Siliziumatome von drei Sauerstoffatomen und einem organischen Rest substituiert sind (siehe Abb. 4.19). Für die Entstehung dieser Signale sind mehrere Wege denkbar. Einerseits können durch die Kondensation benachbarter trifunktioneller T¹-Silane zwei T²-Silane oder zwei T²-Silane und ein T³-Silan entstehen, was eine Quervernetzung zur Folge hat. Alternativ können die freien OH-Gruppen an den T¹- und T²-Silanen mit HMDS umgesetzt werden. Die hier entstehenden Si-O-Si(CH₃)₃ Fragmente weisen NMR-spektroskopisch ebenfalls T³-Signale auf. Allein durch die Festkörper NMR-Daten ist es nicht möglich, die Ursache der entstehenden T³-Signale aufzuklären. Hierfür wären weitere analytische Untersuchungen der Reaktionslösung notwendig.

Durch die erfolgreiche kovalente Silanbindung bei der Modifizierung sowie des Endcappings verschwindet das Q²-Signal restlos und das Verhältnis des Q³-Signals zum Q⁴-Signal nimmt mit jedem weiteren Modifizierungsschritt ab.

Die ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektroskopie ist eine geeignete Methode, um Aussagen über die Oberflächeneigenschaften nach einer Kieselgelmodifizierung treffen zu können.

Mit der ¹³C-CP/MAS-NMR-Spektroskopie ist es möglich, die Struktur der organischen Selektoren aufzuklären.

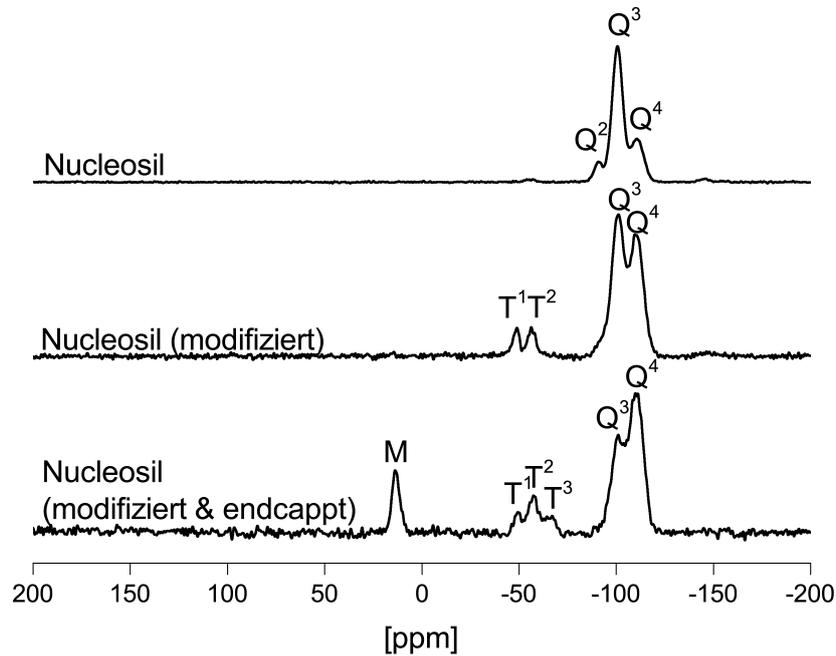
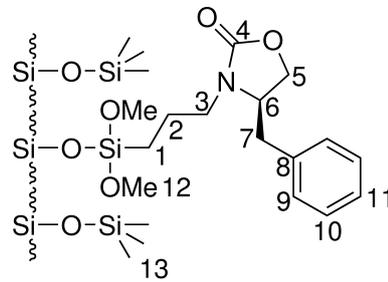


Abbildung 6.34: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.



19a

Abbildung 6.35: Nummerierung der C-Atome von **19a**.

Die Molekülstruktur des Moleküls **19a** (Abb. 6.35) kann im dazugehörigen ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum (Abb. 6.36) aufgeklärt werden. Die Signale 1-C, 2-C und 3-C (8,14 ppm; 21,16 ppm; 44,93 ppm) sind charakteristisch für die Propylgruppen zwischen dem Stickstoff- und Siliziumatom. Signal 7-C (38,42 ppm) kann der phenylsubstituierten Methylgruppe zugeordnet werden. Das 12-C Signal bei 51,12 ppm ist ein Nachweis für Methoxygruppen und des Weiteren ein Beweis dafür, dass die Moleküle monofunktionell verankert sind und nicht quervernetzt. Die Signale

8-C-11-C (136,42 ppm; 128,94 ppm; 126,01 ppm) sowie 4-C (160,52 ppm) können dem Benzylring und der Carbonylgruppe des Oxazolidinonrings zugeordnet werden. Somit liegen alle Signale im Erwartungsbereich.

Die Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Festkörperspektrums von Molekül **19a** werden mit einer maximalen chemischen Verschiebung von ± 2 ppm auch im ^{13}C -NMR-Flüssigspektrum von **12a** beobachtet. Die geringen Unterschiede werden durch die chemische Umgebung des Festkörpers (Silanolgruppen) verursacht.

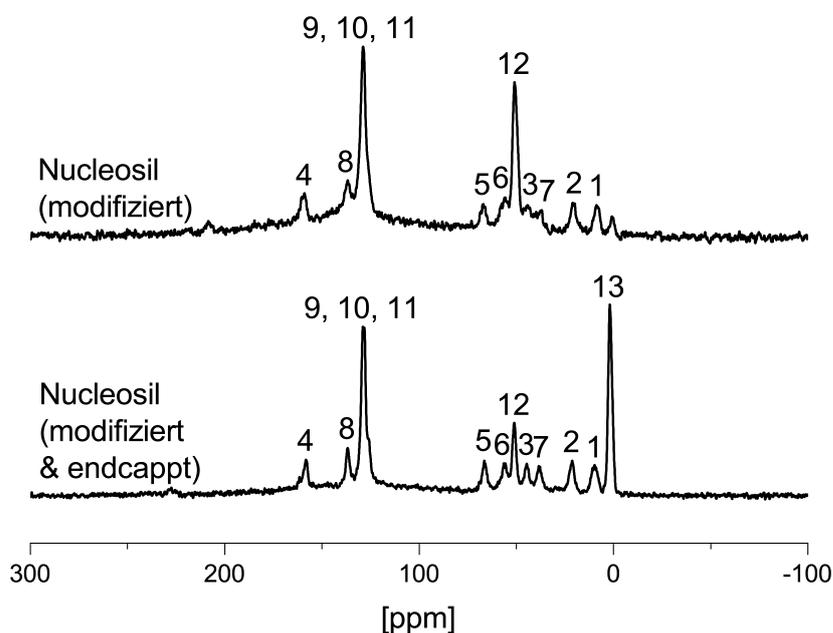


Abbildung 6.36: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.

6.5.3 Präparation der Säule CSP 3 mit

(S)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Die Präparation der CSP 3 erfolgt gemäß der Syntheseroute aus Kapitel 6.5.2. Die Ausgangsverbindung neben dem Kieselgel ist das Molekül **12b**, welches phenylsubstituiert ist (Abb. 6.37). Der Kohlenstoffgehalt des modifizierten Kieselgels beträgt 10,1 % mit einer spezifischen Oberfläche von $282 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ und einem Porenvolumen von $0,84 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. Die modifizierte Phase **17b** weist einen Stickstoff-Bedeckungsgrad von $2,77 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ und einen Kohlenstoff-Bedeckungsgrad von $36,23 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ auf (Tab. 6.18). Bezogen auf den Stickstoff-Bedeckungsgrad entspricht dies 1,7 Molekülen pro nm^2 und 2,4 Molekülen pro nm^2 für den Kohlenstoff-Bedeckungsgrad.

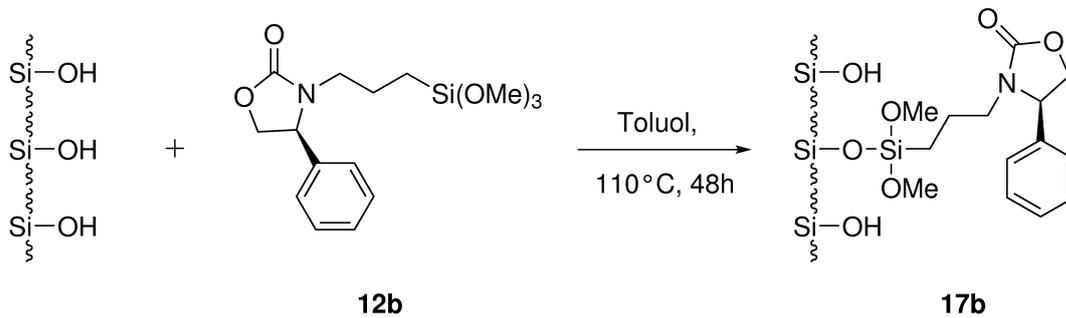


Abbildung 6.37: Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12b.

Das Endcapping des modifizierten Kieselgels **17b** mit HMDS **14** wird, wie in Kapitel 6.5.2 beschrieben, durchgeführt (Abb. 6.38). Die modifizierte und endcappede chirale Kieselgelphase **19b** weist einen Kohlenstoffgehalt von 11,0 % mit einer spezifischen Oberfläche von $278 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ bei einem Porenvolumen von $0,78 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ auf (Tab. 6.18).

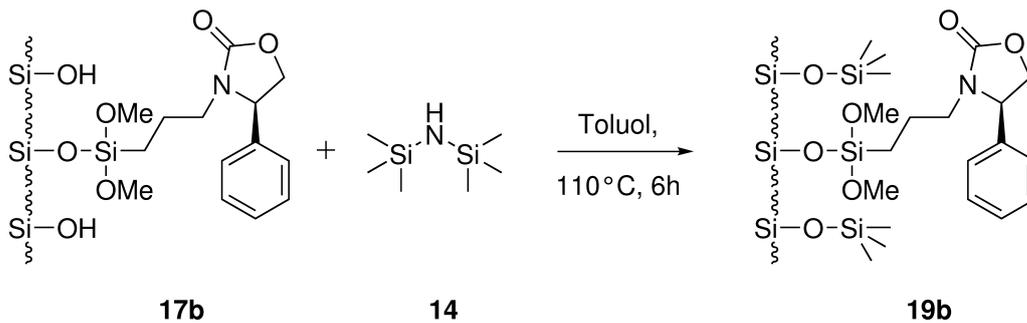


Abbildung 6.38: Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17b.

Tabelle 6.18: C,H,N-Elementaranalyse, N₂-Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.

#	N [Gew. %]	C [Gew. %]	BG _N [μmol m ⁻²]	BG _C [μmol m ⁻²]	a [m ² g ⁻¹]	V _p [cm ³ g ⁻¹]	TGA [%]
Nucleosil	0,14	0,23	-	-	365	1,12	-6,54
17b	0,89	10,10	2,77	36,23	282	0,84	-16,67
19b	0,98	10,95	-	-	278	0,78	-16,40

Die spektroskopischen Daten des ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrums der Verbindungen **17b** und **19b** sind vergleichbar mit den spektroskopischen Daten der Verbindungen **17a** und **19a** (siehe Kapitel 6.5.2). Ebenfalls zeigt das ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum (Abb. 6.39) von modifiziertem Kieselgel mit **17b**, im Vergleich zu unmodifiziertem, zwei neue Signale bei -49 ppm (T¹) und -56 ppm (T²). Die Anwesenheit der T-Signale zeigt, dass die kovalente Silanbindung auf der Kieselgeloberfläche erfolgreich verlief. Es liegen sowohl einfach als auch mehrfach gebundene Silane auf der Kieselgeloberfläche vor. Die Abwesenheit des T³-Signals lässt darauf schließen, dass keine Quervernetzung stattgefunden hat.

Wie in Kapitel 6.5.2 können nach dem Endcapping zwei weitere Signale bei 14 ppm (M) und bei -66 ppm (T³) beobachtet werden. Das M-Signal ist ein Beweis dafür, dass das Endcapping erfolgreich durchgeführt wurde.

Durch die erfolgreiche kovalente Silanbindung bei der Modifizierung sowie des Endcappings verschwindet das Q²-Signal vollständig und das Verhältnis des Q³-Signals zum Q⁴-Signal nimmt mit jeder weiteren Modifikation ab.

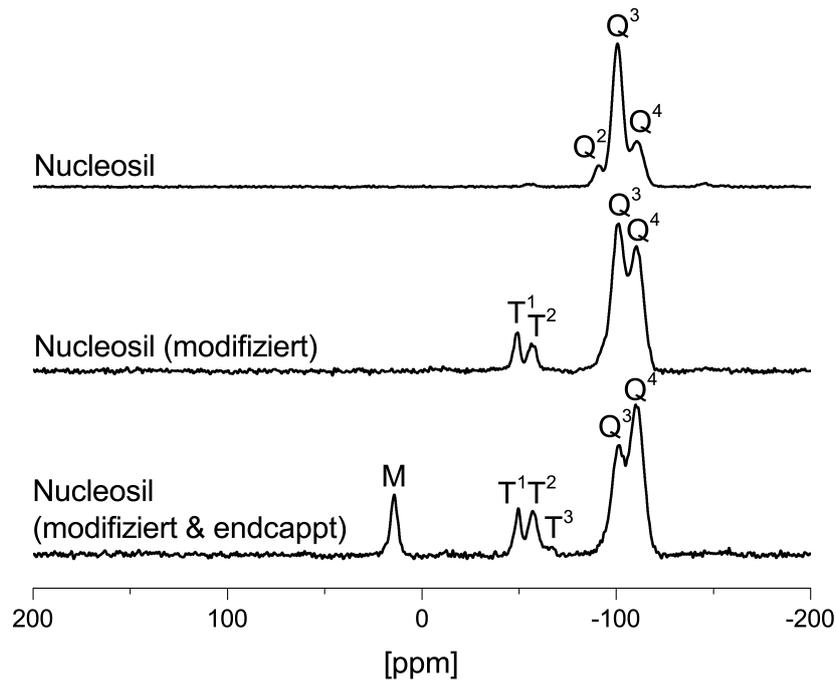


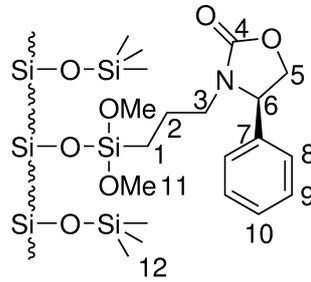
Abbildung 6.39: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcapptem Nucleosil 100-5Å.

Die Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrums der Verbindungen **17b** und **19b** weisen, mit einer maximalen Änderung von 3 ppm, die selben chemischen Verschiebungen auf wie die Verbindungen **17a** und **19a**. Der Unterschied liegt in der Abwesenheit der Methylgruppe (38,42 ppm) des Benzylsubstituenten (siehe Kapitel 6.5.2). Die Molekülstruktur des verankerten Moleküls **17b** (Abb. 6.40) kann im dazugehörigen ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum (Abb. 6.41) aufgeklärt werden. Die Signale 1-C, 2-C und 3-C (7,88 ppm; 20,49 ppm; 44,93 ppm) sind charakteristisch für die Propylgruppen zwischen dem Stickstoff- und Siliziumatom. Das 11-C Signal bei 50,70 ppm bestätigt die Anwesenheit von Methoxygruppen und des Weiteren, dass die Moleküle monofunktionell verankert sind und nur teilweise quervernetzt. Die Signale 7-C-10-C (139,81 ppm; 128,56 ppm; 127,31 ppm) sowie 4-C (158,89 ppm) können dem Phenylring und der Carbonylgruppe des Oxazolidinonrings zugeordnet werden. Somit liegen alle Signale im Erwartungsbereich.

Im ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum des modifizierten Nucleosil können zwei Peaks bei 65,62 ppm und 14,30 ppm nicht dem verankerten Molekül zugeordnet werden. Diese Peaks sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Diethyletherpeaks.

Die Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Festkörperspektrums der Verbindung **19b** werden mit einer maximalen chemischen Verschiebung von ± 2 ppm auch im ^{13}C -NMR-Flüssigspektrum von **12b** beobachtet. Die geringen Unterschiede werden durch die chemische Umgebung des Festkörpers

(Silanolgruppen) verursacht.



19b

Abbildung 6.40: Nummerierung der C-Atome von 19b.

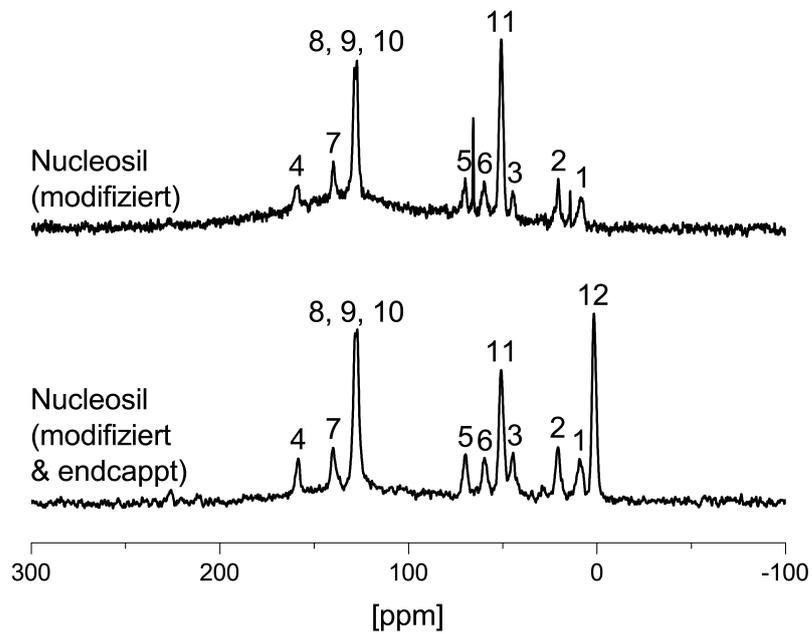


Abbildung 6.41: ¹³C-CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcapp-ten Nucleosil 100-5Å.

6.5.4 Präparation der Säule CSP 4 mit

(S)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Die CSP 4 wird nach der Syntheseroute, beschrieben in Kapitel 6.5.2, präpariert. Die Ausgangs-
verbindung **12c** ist mit einer Isopropylgruppe substituiert (Abb. 6.42). Der Kohlenstoffgehalt des
modifizierten Kieselgels beträgt 8,3 % bei einer spezifischen Oberfläche von $282 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ und
einem Porenvolumen von $0,92 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$. Bei der modifizierten Phase **17c** wird ein Stickstoff-
Bedeckungsgrad von $2,92 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ und ein Kohlenstoff-Bedeckungsgrad von $29,09 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$
erhalten (Tab. 6.19). Bezugnehmend auf den Stickstoff-Bedeckungsgrad entspricht dies 1,8 Mole-
külen pro nm^2 und 1,9 Molekülen pro nm^2 für den Kohlenstoff-Bedeckungsgrad.

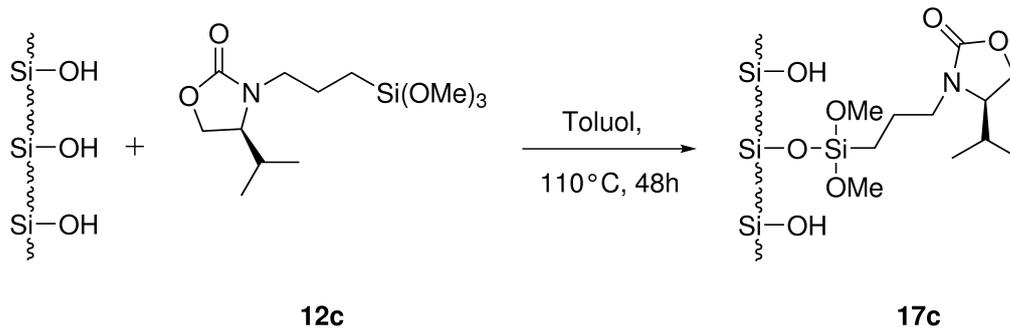


Abbildung 6.42: Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12c.

Anschließend wird das modifizierte Kieselgel **17c** mit HMDS **14**, gemäß der beschriebenen Me-
thode aus Kapitel 6.5.2, endcappt (Abb. 6.43). Die modifizierte und endcappte chirale Kiesel-
gelphase **19c** weist einen Kohlenstoffgehalt von 9,1 % bei einer spezifischen Oberfläche von
 $275 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ und einem Porenvolumen von $0,83 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ auf (Tab. 6.19).

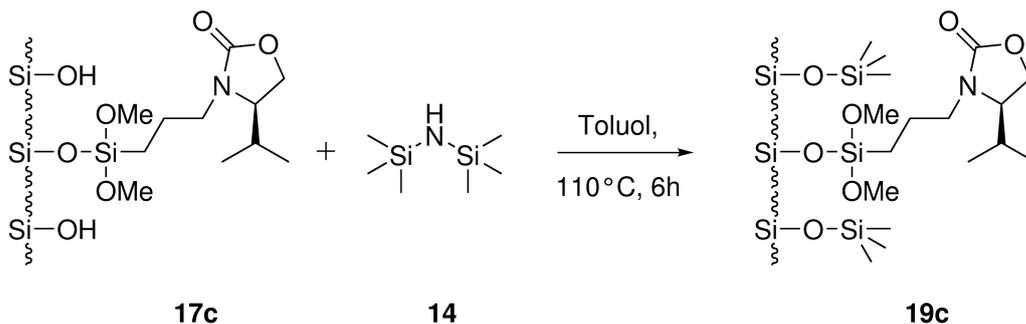


Abbildung 6.43: Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17c.

Tabelle 6.19: C,H,N-Elementaranalyse, N₂-Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.

#	N [Gew. %]	C [Gew. %]	BG _N [μmol m ⁻²]	BG _C [μmol m ⁻²]	a [m ² g ⁻¹]	V _p [cm ³ g ⁻¹]	TGA [%]
Nucleosil	0,14	0,23	-	-	365	1,12	-6,54
17c	0,95	8,25	2,92	29,09	282	0,92	-15,06
19c	1,04	9,07	-	-	275	0,83	-16,37

Die Signale des ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrums (Abb. 6.44) der Verbindungen **17c** und **19c** sind vergleichbar mit den Verbindungen **17a** und **19a** aus Kapitel 6.5.2. Auch hier zeigt das modifizierte Kieselgel **17c** zwei neue Signale bei -48 ppm (T¹) und -57 ppm (T²). Die T-Signale belegen, dass die kovalente Silanbindung auf der Kieselgeloberfläche erfolgreich abgelaufen ist. Es liegen sowohl einfach als auch mehrfach gebundene Silane auf der Kieselgeloberfläche vor. Die Abwesenheit des T³-Signals bestätigt, dass keine Quervernetzung stattgefunden hat.

Ebenfalls können nach dem Endcapping, wie in Kapitel 6.5.2, zwei weitere Signale bei 14 ppm (M) und bei -65 ppm (T³) beobachtet werden. Das M-Signal zeigt, dass monofunktionelle Silane auf der Kieselgeloberfläche gebunden sind und das Endcapping erfolgreich war. Das entstandene T³-Signal lässt keinen eindeutigen Schluss zu, ob eine teilweise Quervernetzung der Silane stattgefunden hat, oder ob die freien OH-Gruppen der T²-Silane mit HMDS umgesetzt worden sind. Durch die erfolgreiche kovalente Silanbindung bei der Modifizierung sowie des Endcappings verschwindet das Q²-Signal vollständig und das Verhältnis des Q³-Signals zum Q⁴-Signal sinkt mit jeder weiteren Modifizierung.

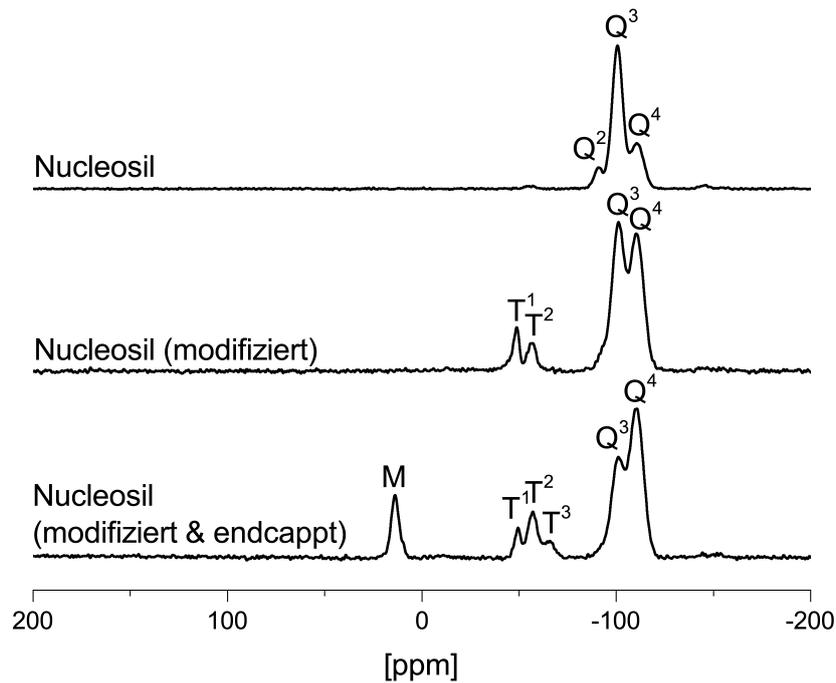


Abbildung 6.44: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.

Mit dem Unterschied der Isopropylgruppe weist das ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum (Abb. 6.46) der Verbindung **19c** (Abb. 6.45) die selben chemischen Verschiebungen auf wie Verbindung **19a** aus Kapitel 6.5.2. Die maximale Abweichung der chemischen Verschiebung beträgt 4 ppm. Die Signale 1-C, 2-C und 3-C (9,03 ppm; 20,81 ppm; 44,31 ppm) sind charakteristisch für die Propylgruppen zwischen dem Stickstoff- und Siliziumatom. Das 10-C Signal bei 51,12 ppm ist nicht nur ein Beleg der Methoxygruppen, sondern auch dafür, dass die Moleküle monofunktionell verankert sind und nicht quervernetzt. Die Signale 8-C und 9-C (15,76 ppm; 12,27 ppm) sowie 4-C (158,50 ppm) können der Isopropyl- und Carbonylgruppe des Oxazolidinonrings zugeordnet werden. Somit liegen alle Signale im Erwartungsbereich.

Die Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Festkörperspektrums von Verbindung **19c** werden mit einer maximalen chemischen Verschiebung von ± 5 ppm auch im ^{13}C -NMR-Flüssigspektrum von **12c** beobachtet. Die geringen Unterschiede werden durch die chemische Umgebung des Festkörpers (Silanolgruppen) verursacht.

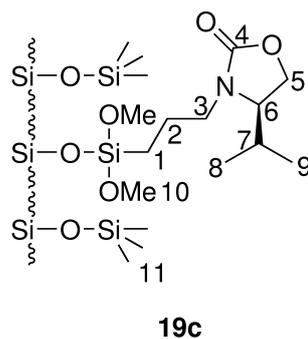


Abbildung 6.45: Nummerierung der C-Atome von **19c**.

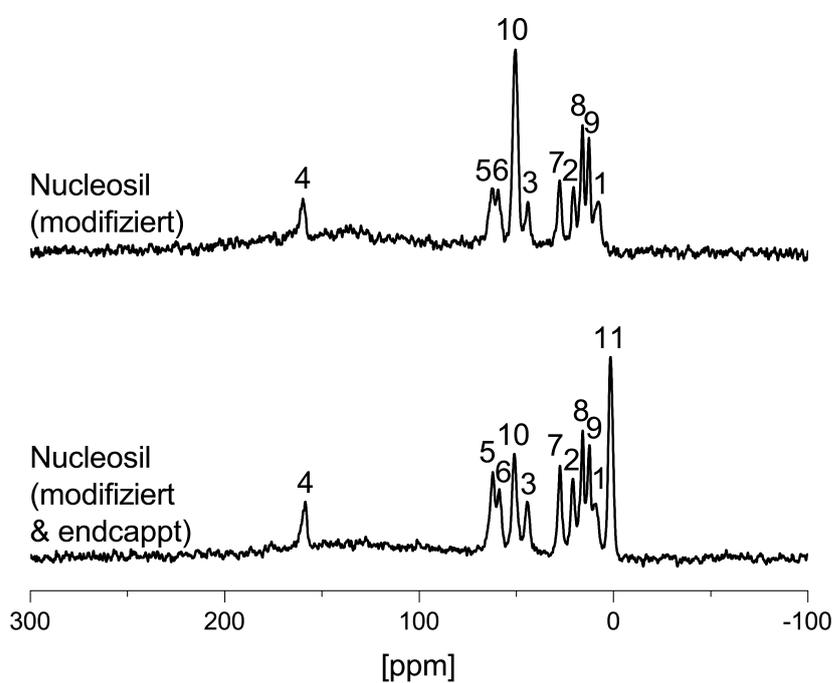


Abbildung 6.46: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcapp-ten Nucleosil 100-5Å.

6.5.5 Präparation der Säule CSP 5 mit

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Die Präparation der CSP 5 wird, wie in Kapitel 6.5.2 beschrieben, durchgeführt (Abb. 6.47). Die Ausgangsverbindung **12d**, neben dem Kieselgel, ist mit einer Phenyl- und Methylgruppe substituiert. Der Kohlenstoffgehalt des modifizierten Kieselgels beträgt 11,2 % mit einer spezifischen Oberfläche von $272 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ und einem Porenvolumen von $0,82 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$. Bei der modifizierten Phase **17d** wird ein Stickstoff-Bedeckungsgrad von $3,20 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ und ein Kohlenstoff-Bedeckungsgrad von $42,18 \text{ } \mu\text{mol m}^{-2}$ erzielt (Tab. 6.20). Für den Stickstoff-Bedeckungsgrad entspricht dies 1,9 Molekülen pro nm^2 und 2,8 Molekülen pro nm^2 bezogen auf den Kohlenstoff-Bedeckungsgrad.

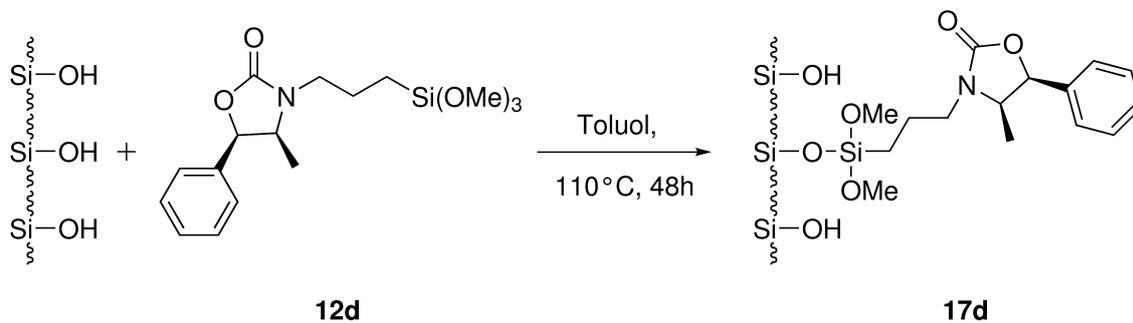


Abbildung 6.47: Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12d.

Anschließend wird das Endcapping mit HMDS **14** des modifizierten Kieselgels **17d**, wie in Kapitel 6.5.2 beschrieben, durchgeführt (Abb. 6.48). Die modifizierte und endcappte chirale Kieselgelphase **19d** weist einen Kohlenstoffgehalt von 12,0 % bei einer spezifischen Oberfläche von $260 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ und einem Porenvolumen von $0,75 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ auf (Tab. 6.20).

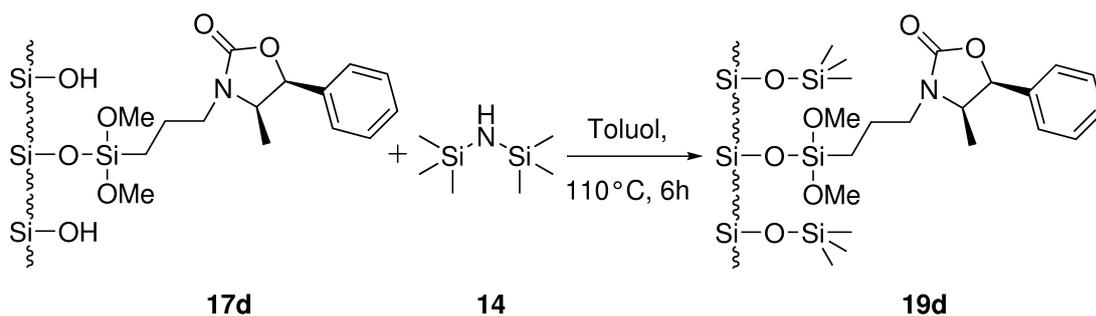


Abbildung 6.48: Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17d.

Tabelle 6.20: C,H,N-Elementaranalyse, N₂-Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.

#	N [Gew. %]	C [Gew. %]	BG _N [$\mu\text{mol m}^{-2}$]	BG _C [$\mu\text{mol m}^{-2}$]	a [m^2g^{-1}]	V _p [cm^3g^{-1}]	TGA [%]
Nucleosil	0,14	0,23	-	-	365	1,12	-6,54
17d	0,96	11,15	3,20	42,18	272	0,82	-18,21
19d	0,97	12,01	-	-	260	0,75	-17,71

Die spektroskopischen Daten des ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrums (Abb. 6.49) der Verbindungen **17d** und **19d** sind vergleichbar mit denen der Verbindungen **17a** und **19a** aus Kapitel 6.5.2. Das ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum zeigt zwei neue Signale bei -48 ppm (T¹) und -56 ppm (T²). Die Anwesenheit der T-Signale beweist, dass die kovalente Silanbindung auf der Kieselgeloberfläche gelungen ist. Es liegen sowohl einfach als auch mehrfach gebundene Silane auf der Kieselgeloberfläche vor. Die Abwesenheit des T³-Signals lässt darauf schließen, dass keine Quervernetzung stattgefunden hat.

Wie in Kapitel 6.5.2 beschrieben, können ebenfalls nach dem Endcapping zwei weitere Signale bei 14 ppm (M) und bei -66 ppm (T³) beobachtet werden. Das M-Signal ist ein Beweis dafür, dass monofunktionelle Silane auf der Kieselgeloberfläche gebunden sind und das Endcapping erfolgreich war. Das gebildete T³-Signal kann zwei Ursachen haben. Entweder eine teilweise Quervernetzung der Silane oder die Umsetzung der freien OH-Gruppen der T²-Silane mit HMDS.

Durch die erfolgreiche kovalente Silanbindung bei der Modifizierung sowie des Endcappings verschwindet das Q²-Signal vollständig und das Verhältnis des Q³-Signals zum Q⁴-Signal nimmt ab.

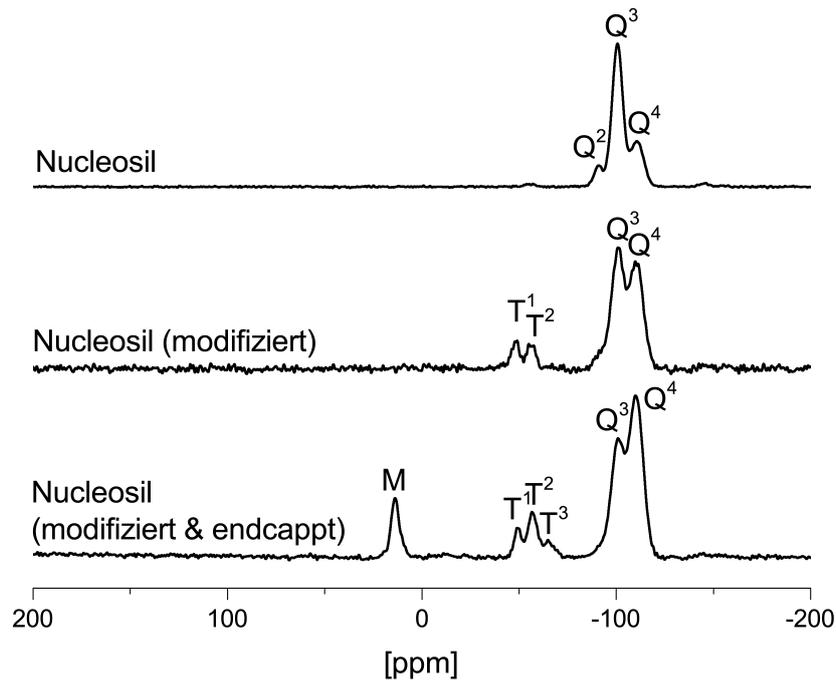
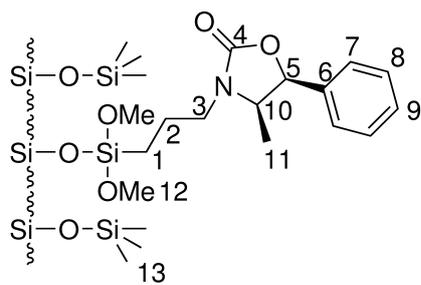


Abbildung 6.49: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.

Die Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrums der Verbindungen **17d** und **19d** weisen, mit einer maximalen Änderung von 2 ppm, die selben chemischen Verschiebungen auf wie die Verbindungen **17a** und **19a** aus Kapitel 6.5.2. Die Molekülstruktur der Verbindung **19d** (Abb. 6.50) wird im dazugehörigen ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum (Abb. 6.51) aufgeklärt. Die Signale 1-C, 2-C und 3-C (8,60 ppm; 21,33 ppm; 44,10 ppm) sind charakteristisch für die Propylgruppen zwischen dem Stickstoff- und Siliziumatom. Das 12-C Signal bei 50,99 ppm ist ein Nachweis für Methoxygruppen und des Weiteren ein Beleg dafür, dass die Moleküle ausschließlich monofunktionell verankert sind. Die Signale 6-C-9-C (136,81 ppm; 126,72 ppm) sowie 4-C (157,46 ppm) können dem Phenylring und der Carbonylgruppe des Oxazolidinonrings zugeordnet werden. Das 11-C Signal bei 11,49 ppm entspricht der chemischen Verschiebung der Methylgruppe am Oxazolidinon. Somit liegen alle Signale im Erwartungsbereich.

Die Signale des ^{13}C -CP/MAS-NMR-Festkörperspektrums von Verbindung **19d** werden mit einer maximalen chemischen Verschiebung von ± 2 ppm auch im ^{13}C -NMR-Flüssigspektrum von **12d** beobachtet. Die geringen Unterschiede werden durch die chemische Umgebung des Festkörpers (Silanolgruppen) verursacht.



19d

Abbildung 6.50: Nummerierung der C-Atome von 19d.

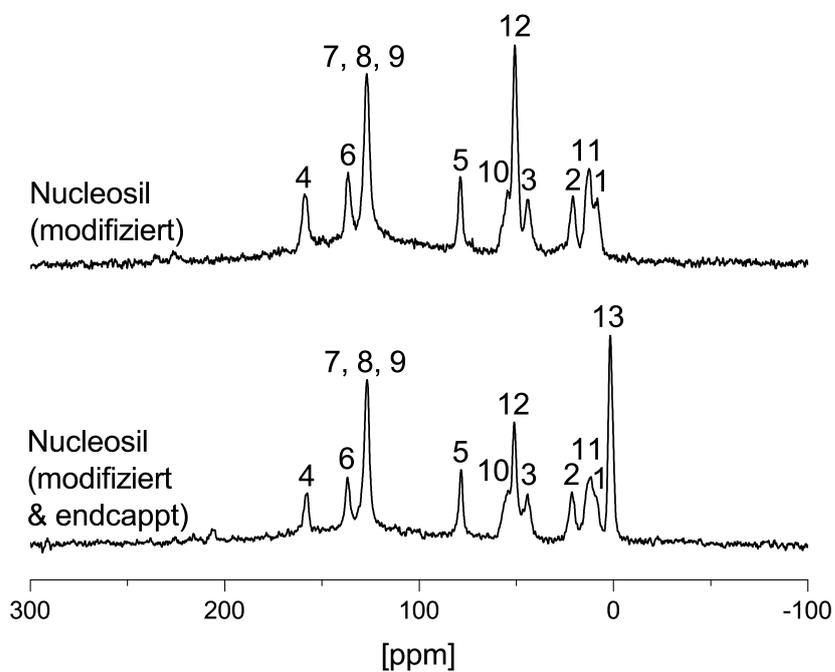


Abbildung 6.51: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcapp-tem Nucleosil 100-5Å.

6.5.6 Vergleich der synthetisierten CSP

In Abbildung 6.52 ist das verwendete Kieselgel sowie die synthetisierten chiralen stationären Phasen 1 bis 5 aus Kapitel 6.5 schematisch dargestellt und zusammengefasst.

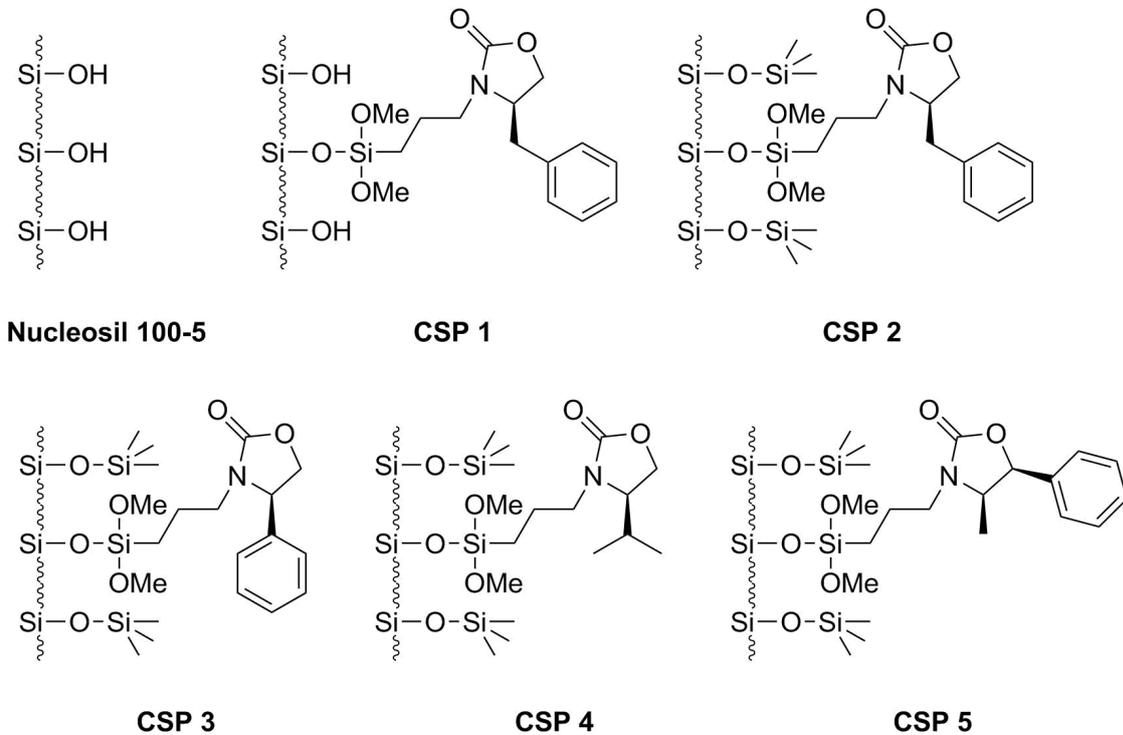


Abbildung 6.52: Struktur der synthetisierten CSP.

Die REM-Aufnahmen (Abb. 6.53) von Nucleosil 100-5 und der synthetisierten CSP 1 bis 5 zeigen alle sphärische Partikel mit einer homogenen Partikelgrößenverteilung und keine zerbrochenen Kieselgelpartikel.

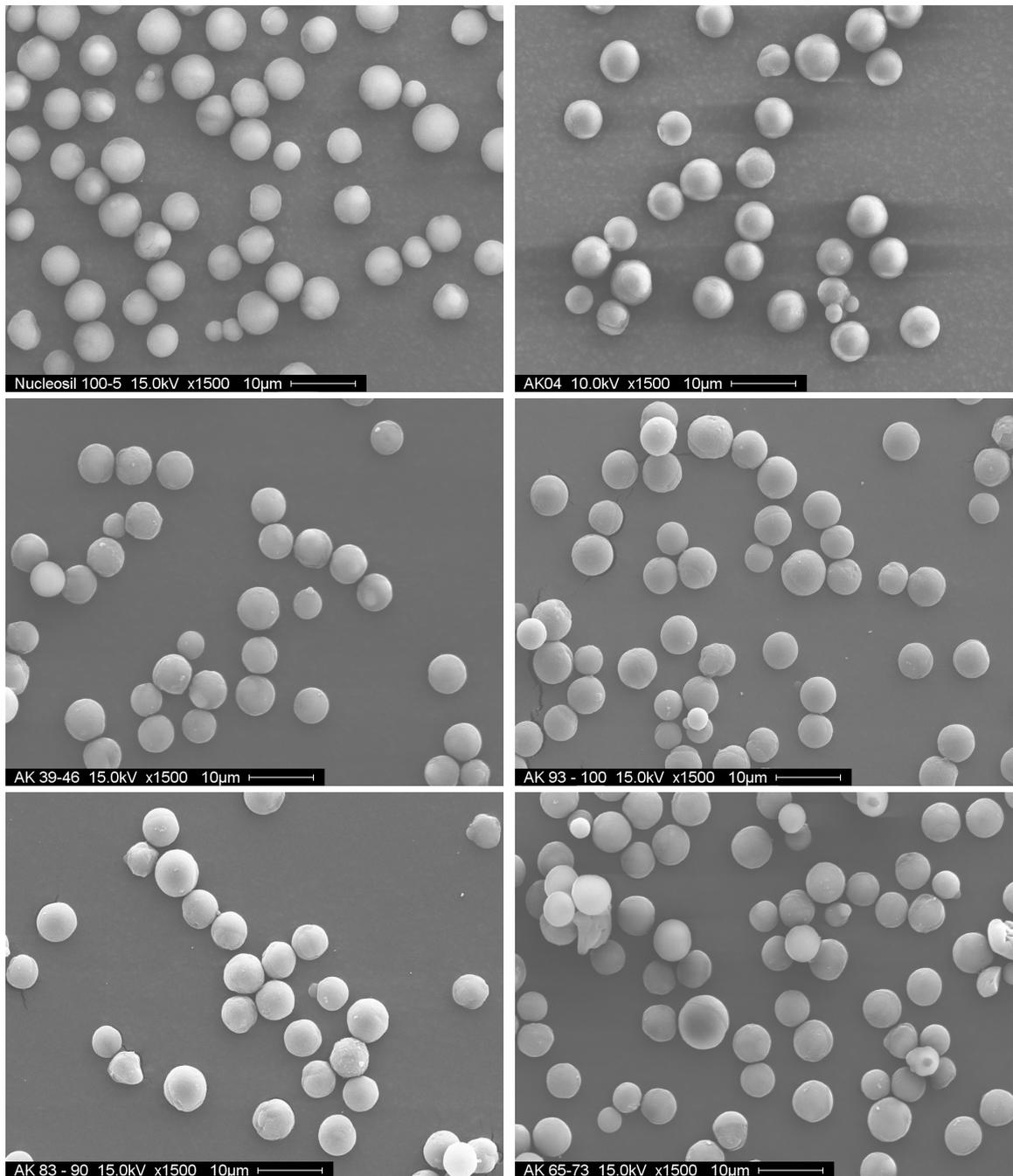


Abbildung 6.53: REM-Aufnahmen von Nucleosil 100-5 und der synthetisierten CSP 1 bis 5.

In Tabelle 6.21 sind alle C,H,N-Elementaranalysen, N_2 -Physisorptions, TGA Ergebnisse und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoffe der synthetisierten CSP zusammengefasst.

Der Kohlenstoffgehalt ist im Vergleich von unmodifiziertem Kieselgel von 0,23 % zu modifiziertem Kieselgel auf einen Bereich von 8,25 % bis 11,15 % gestiegen. Nach dem Endcapping haben die Kohlenstoffgehalte der modifizierten Kieselgele jeweils um ca. 1 % zugenommen, 9,07 % bis 12,01 %.

Des Weiteren ist zu beobachten, dass mit zunehmendem Kohlenstoffgehalt die spezifische Oberfläche sowie das Porenvolumen von unmodifiziertem Kieselgel von $365 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ und $1,12 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ bis auf $260 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ und $0,75 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ bei modifiziertem Kieselgel sinkt. Die Ergebnisse der C,H,N-Elementaranalyse und N_2 -Physisorption werden durch die TGA-Messungen unterstützt. Der Massenverlust von unmodifiziertem Kieselgel von 6,5 % ist auf bis zu 18,2 % bei modifiziertem Kieselgel gestiegen.

Tabelle 6.21: C,H,N-Elementaranalyse, N_2 -Physisorption, Thermogravimetrische Analyse und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff von modifiziertem Kieselgel.

#	N [Gew. %]	C [Gew. %]	BG _N [μmolm^{-2}]	BG _C [μmolm^{-2}]	a [$\text{m}^2 \text{ g}^{-1}$]	V_p [$\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$]	TGA [%]
Nucleosil	0,14	0,23	-	-	365	1,12	-6,54
CSP 1 _{oE} /2 _{oE}	0,99	10,72	3,32	40,19	272	0,82	-17,65
CSP 2	0,95	11,77	-	-	262	0,74	-17,76
CSP 3 _{oE}	0,89	10,10	2,77	36,23	282	0,84	-16,67
CSP 3	0,98	10,95	-	-	278	0,78	-16,40
CSP 4 _{oE}	0,95	8,25	2,92	29,09	282	0,92	-15,06
CSP 4	1,04	9,07	-	-	275	0,83	-16,37
CSP 5 _{oE}	0,96	11,15	3,20	42,18	272	0,82	-18,21
CSP 5	0,97	12,01	-	-	260	0,75	-17,71

Die Anzahl der verankerten chiralen Selektoren auf dem Kieselgelträger (Tab. 6.22), bezogen auf den Stickstoffgehalt, betragen zwischen 1,7 und 2,0 Molekülen pro nm^2 . Bezugnehmend auf den Kohlenstoffgehalt liegt die Anzahl der Moleküle zwischen 1,9 und 2,8 pro nm^2 .

Mittels der ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie kann bei allen synthetisierten Phasen in Tabelle 6.23 das Verschwinden des Q^2 -Signals (Silandiolgruppen) sowie die Abnahme des Q^3 -Signals (Silanolgruppen) beobachtet werden.

Bei allen Phasen entstehen nach der Verankerung des chiralen Selektors T^1 - und T^2 -Signale im ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum. Diese Signale sind ein Beweis dafür, dass die Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen der Kieselgeloberfläche und den trifunktionellen Silanen der chiralen Selektoren erfolgreich war.

Table 6.22: Anzahl der verankerten chiralen Selektoren pro nm^2 berechnet aus den Bedeckungsgraden für Stickstoff und Kohlenstoff von modifiziertem Kieselgel.

#	$Z_{N_{\text{Molekül}}}$ [Molekül nm^{-2}]	$Z_{C_{\text{Molekül}}}$ [Molekül nm^{-2}]
1	2,0	2,7
2	2,0	2,7
3	1,7	2,4
4	1,8	1,9
5	1,9	2,8

Nach dem Endcapping weist jedes ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum das charakteristische M-Signal für monofunktionelle Verankerungen des HMDS Moleküls auf der Kieselgeloberfläche auf. Des Weiteren entsteht bei jeder der vier Phasen nach dem Endcapping das T^3 -Signal. Die Ursache kann entweder in einer teilweisen Quervernetzung der Anker-moleküle untereinander liegen, da das T^1 -Signal noch vorhanden ist oder durch die Umsetzung der freien OH-Gruppen mit HMDS verursacht werden.

Table 6.23: ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie aller synthetisierten Phasen.

#	Q^4	Q^3	Q^2	T^3	T^2	T^1	M
Nucleosil	-111	-101	-91	-	-	-	-
1	-110	-101	-	-	-56	-48	-
2	-110	-101	-	-66	-57	-50	14
3	-110	-102	-	-66	-57	-50	14
4	-111	-101	-	-65	-57	-49	14
5	-110	-101	-	-65	-57	-49	14

Die Molekülstruktur der synthetisierten CSP 1 bis 5 kann im dazugehörigen ^{13}C -CP/MAS-Festkörper-NMR-Spektrum vollständig aufgeklärt werden. Des Weiteren stimmen die chemischen Verschiebungen aus den ^{13}C -CP/MAS-Festkörper-NMR-Spektren mit einer Abweichung von bis zu maximal ± 5 ppm mit den ^{13}C -Flüssig-NMR-Spektren der jeweiligen Moleküle überein. Die geringe Abweichung der chemischen Verschiebung zwischen dem Flüssig- und Festkörper-NMR wird durch die unterschiedliche chemische Umgebung des Festkörpers (Silanolgruppen) verursacht.

Alle CSP zeigen die Signale 1-C, 2-C und 3-C (8 ppm; 21 ppm; 44 ppm) welche charakteristisch für die Propylgruppen zwischen dem Stickstoff- und dem Siliziumatom sind. Ein weiteres Signal bei 51 ppm ist ein Nachweis für Methoxygruppen und des Weiteren ein Beweis dafür, dass die Moleküle monofunktionell verankert sind. Das 4-C Signal bei (160 ppm) kann der Carbonylgruppe des Oxazolidinonrings zugeordnet werden.

CSP 1 zeigt zudem die charakteristischen Verschiebungen einer Benzylgruppe. Die Methylgruppe

zwischen dem Phenyl- und Oxazolidinonring liegt bei ca. 38 ppm .

CSP 2 weist die charakteristischen Verschiebungen einer Benzylgruppe auf. Zwischen dem Phenyl- und Oxazolidinonring liegt die Methylgruppe bei ca. 38 ppm. Auch die Verschiebungen bei ca. 2 ppm für die $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -Gruppen des Endcappings sind charakteristisch.

CSP 3 zeigt alle charakteristischen Verschiebungen für eine Phenylgruppe, wobei hier das Signal bei ca. 38 ppm im Vergleich zu CSP 1 und 2 für eine Methylgruppe zwischen dem Phenyl- und Oxazolidinonring fehlt.

CSP 4 zeigt die zusätzlichen charakteristischen Verschiebungen des Isopropylrestes bei ca. 12, 15 und 27 ppm.

CSP 5 weist alle charakteristischen Signale für eine Phenylgruppe auf und des Weiteren die Verschiebung bei ca. 12 ppm der Methylgruppe.

Die ^{13}C -CP/MAS-Festkörper-NMR-Messungen der einzelnen CSP aus Kapitel 6.5 belegen, dass alle Oxazolidinon-Derivate erfolgreich über eine Propylkette auf dem Kieselgel verankert wurden. Zusätzlich belegen diese Messungen auch, dass das anschließende Endcapping der noch freien Silanolgruppen der Kieselgeloberfläche gelungen ist.

Im Folgenden werden die einzelnen chiralen stationären Phasen in der HPLC auf ihre Anwendung hin untersucht und diskutiert.

6.6 Charakterisierung der chiralen Säulen mittels HPLC

Die Ergebnisse aus der Festkörper-NMR-Spektroskopie, C,H,N-Elementaranalyse und N_2 -Physi-sorption haben gezeigt, dass die gewünschten chiralen Selektoren erfolgreich mittels einer Silan-bindung auf das Kieselgel aufgebracht worden sind. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass eine teilweise Quervernetzung auf der Kieselgeloberfläche stattgefunden hat.

Bei der chromatographischen Evaluierung der einzelnen Trennmaterialien werden das Totvolu-men (Totzeitmarker: 1,3,5-Tri-tert-Butylbenzen) sowie die allgemeinen Trenneigenschaften wie z.B. die Aktivität gegenüber Wasserstoffbrückenbindungen, π - π -Wechselwirkungen und van-der-Waals-Wechselwirkungen untersucht.

6.6.1 Charakterisierung der Säule mit unbehandeltem Nucleosil 100-5

Um nachweisen zu können, dass chirale Trennungen aufgrund der chiralen Selektoren zustande kommen und nicht auf Wechselwirkungen mit dem Trägermaterial basieren, wurde als Bench-mark eine Säule mit unmodifiziertem Kieselgel (Nucleosil 100-5) verwendet. Dieses Material besitzt keine chirale Information und kann ausschließlich via Größenausschluss oder Wasserstoff-brückenbindungen mit den Analyten wechselwirken und sollte somit zu keiner chiralen Trennung führen. Jede Säule wurde von der Firma Dr. Maisch GmbH gepackt, um die Reproduzierbarkeit jedes einzelnen Säulenbetts zu gewährleisten.

Auf dieser Säule konnte, wie zu erwarten, keine chirale Trennung erzielt werden. Ausschließlich die Diastereoisomere von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol konnten auf dieser Säule aufgetrennt wer-den. In Tabelle 6.24 sind die verwendeten Analyten sowie die chromatographischen Parameter wie die Bodenzahl, der Kapazitätsfaktor, die Selektivität, die Auflösung und die Talgröße zusammen-gefasst.

Die Bodenzahlen liegen abhängig von den Analyten in einem schlechten bis guten Bereich von 3983 bis 26888. Die Kapazitätsfaktoren lassen auf zu schwache Wechselwirkungen zwischen den Analyten und der stationären Phase schließen, mit Ausnahme der Oxazolidinone, welche Kapazitätsfaktoren in einem optimalen Bereich von 2,2 bis 5,3 aufweisen. Die Auflösung der einzelnen Peakpaare ist immer kleiner eins, mit Ausnahme der Diastereomeren Peaks von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol, die auch eine Talgröße von 95 % aufweisen.

6.6 Charakterisierung der chiralen Säulen mittels HPLC

Tabelle 6.24: Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei Nucleosil 100-5. Fluss: 0,5 mlmin⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur: 10°C.

Analyt	t _R [min]	N	H	k	α	R _S	ϑ [%]
(R)-Carvon	8,42	24352	0,01	0,31	-	-	-
(S)-Carvon	8,36	26888	0,01	0,30	1,03	0,29	-
(R)-Limonen	6,49	10809	0,02	0,01	-	-	-
(S)-Limonen	6,51	23457	0,01	0,02	1,17	0,07	-
(R)-Citronellol	11,91	16228	0,02	0,86	-	-	-
(S)-Citronellol	11,91	24266	0,01	0,86	1,00	0,02	-
Trans-Stilbenoxid	6,95	23393	0,01	0,08	-	-	-
(R)-Campher	8,20	21059	0,01	0,28	-	-	-
(S)-Campher	8,23	23618	0,01	0,28	1,02	0,12	-
(R)-4-Benzyloxazolidin-2-on	23,04	4760	0,05	2,59	-	-	-
(S)-4-Benzyloxazolidin-2-on	20,75	3983	0,06	2,24	1,16	1,73	-
(4R,5S)-(+)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	28,03	22488	0,01	3,37	-	-	-
(4S,5R)-(-)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	28,03	22488	0,01	3,37	1,00	0,01	-
(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on	40,61	21822	0,01	5,34	-	-	-
(S)-4-Phenyloxazolidin-2-on	40,27	21002	0,01	5,28	1,01	0,31	-
(R)-(+)-1-Phenylethanol	12,65	20699	0,01	0,97	-	-	-
(S)-(-)-1-Phenylethanol	12,62	22058	0,01	0,97	0,99	0,10	-
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,93	24348	0,01	0,86	-	-	-
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,93	24348	0,01	0,86	1,00	0,00	-
rac-Träger's Base	13,36	7630	0,03	1,08	-	-	-
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	12,02	26437	0,01	0,88	-	-	-
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	13,33	24621	0,01	1,08	-	-	-
2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol	10,05	20076	0,01	0,57	-	-	-
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	12,31	19773	0,01	0,92	-	-	-
rac-Naproxen	12,87	18950	0,01	1,01	1,10	1,55	95,36
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	9,53	18030	0,01	0,49	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	9,68	10164	0,02	0,51	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	9,39	13122	0,02	0,47	1,09	0,81	-

6.6.2 Charakterisierung der Säule CSP 1 mit (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor ohne anschließendes Endcapping

Bei der stationären Phase CSP 1 wurde nach dem Verankern des chiralen Selektors (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf das Endcapping der freien Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche verzichtet, um den Einfluss des Endcappings auf die Trenneigenschaften dieser CSP zu untersuchen. Als Erstes wurden alle Analyten bei einem Eluentengemisch von 5 % Isopropanol in *n*-Heptan bei 10 °C untersucht. Die chromatographischen Parameter sind in Tabelle A.1 (siehe Anhang) aufgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte eine 80%ige Basislinientrennung von *rac*-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und eine 97%ige Basislinientrennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol erzielt werden, wobei davon ausgegangen werden muss, dass es sich bei der Auftrennung der 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol Komponenten um die Diastereomere und nicht um die Enantiomere handelt.

Mit einer geeigneten Methodenentwicklung wurde im Folgenden versucht, die 80%ige Basislinientrennung der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere zu optimieren, indem die Temperatur und die Polarität des Eluenten variiert wurde.

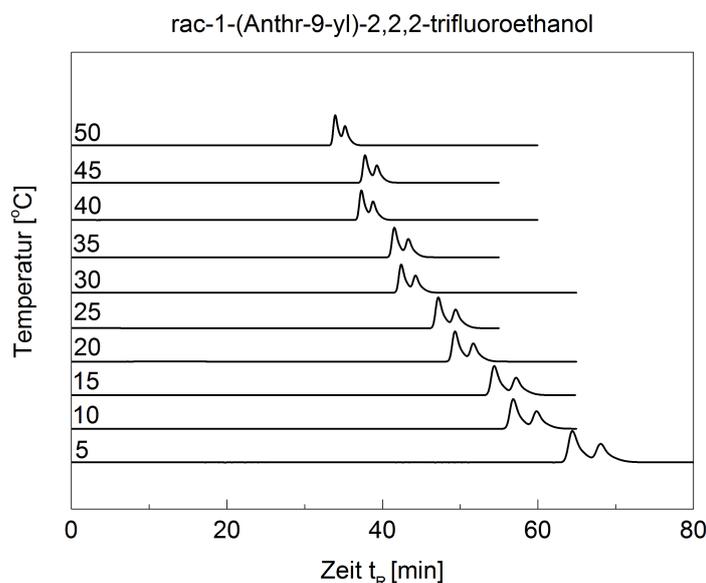


Abbildung 6.54: Trennung von *rac*-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

6.6 Charakterisierung der chiralen Säulen mittels HPLC

Der Einfluss der Temperatur auf das chromatographische System wurde zuerst untersucht. Das racemische Gemisch von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol wurde in der HPLC auf der Säule CSP 1 bei einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ und einer Eluentenzusammensetzung von n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 % getestet. Die Temperaturen wurden in einem Bereich von $5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gewählt. Abbildung 6.54 zeigt die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur und Tabelle 6.26 die dazugehörigen chromatographischen Parameter.

Tabelle 6.26: Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \text{ } \mu\text{l}$; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

T [$^{\circ}\text{C}$]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
5	64,42	10889	9,09	-	-	-
	68,06	9778	9,66	1,06	1,40	80,04
10	56,86	11781	8,06	-	-	-
	59,87	10846	8,54	1,06	1,37	80,32
15	54,38	11646	7,60	-	-	-
	57,18	10605	8,05	1,06	1,33	78,05
20	49,38	12833	6,96	-	-	-
	51,73	11671	7,34	1,05	1,29	77,01
25	47,19	12663	6,50	-	-	-
	43,33	10136	5,85	1,05	1,11	69,93
30	42,46	13287	5,91	-	-	-
	44,30	11627	6,21	1,05	1,18	72,60
35	41,54	11959	5,56	-	-	-
	43,33	10136	5,85	1,05	1,11	69,93
40	37,34	12894	5,11	-	-	-
	38,84	10792	5,36	1,05	1,07	67,41
45	37,78	12352	5,06	-	-	-
	39,29	10395	5,31	1,05	1,05	66,55
50	33,97	12828	-0,99	-	-	-
	35,23	9609	-0,99	1,00	0,96	62,37

Es werden mit abnehmender Temperatur die Abstände der Peaks untereinander sowie die Peaks selbst breiter, bei einer gleichzeitigen Zunahme der Retentionszeit. Temperaturen kleiner $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$ führen zu keiner Steigerung der Talgröße, wobei sich die Analysezeit signifikant verlängert. Des Weiteren nimmt mit abnehmender Temperatur die Selektivität, die Auflösung sowie die Talgröße zu. Temperaturen kleiner $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$ steigern die Auflösung bei nahezu gleichbleibender Talgröße. Wobei Auflösungen größer $R_S=1,5$ nicht erwünscht sind, da sich die Analysezeit unnötig verlängert.

In den betrachteten Temperaturbereichen liegt das Temperaturoptimum bei $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$, da hierbei die

höchste Talgröße bei gleichzeitig niedrigster Analysezeit erreicht wird. Für die weiteren Untersuchungen mit der CSP 1 wurden entsprechend alle Folgemessungen bei 10 °C durchgeführt.

Die Zunahme der Retentionszeit mit abnehmender Säulentemperatur zeigt, dass die Adsorption des Analyten mit der CSP 1 exotherm verläuft. Wie in Kapitel 4.3.2 gezeigt wurde, können mittels der van't Hoff Gleichung 6.1 die thermodynamischen Parameter berechnet werden. Dies ist möglich, da die molare Änderung der Enthalpie und Entropie für den Transfer der Analyten aus der mobilen Phase in die stationäre Phase mit dem Kapazitätsfaktor k in Beziehung stehen.

$$\ln k = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} + \ln \Phi \quad (6.1)$$

Zudem kann die Temperaturabhängigkeit des Kapazitätsfaktors im van't Hoff Diagramm graphisch dargestellt werden. Das van't Hoff Diagramm für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf der Säule CSP 1 ist in Abbildung 6.55 dargestellt.

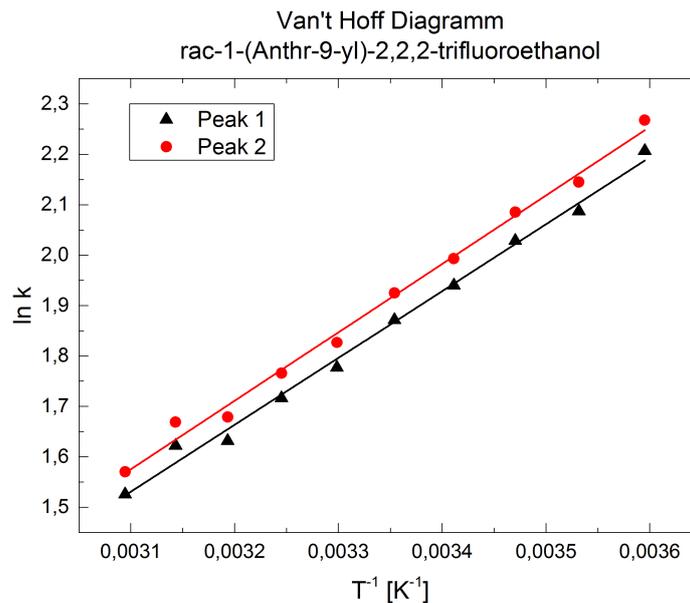


Abbildung 6.55: Van't Hoff Diagramm für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf Säule CSP 1.

Die erhaltenen thermodynamischen Parameter aus dem van't Hoff Diagramm sind in Tabelle 6.28 zusammengefasst. Der Fehler der thermodynamischen Parameter wurde unter Verwendung der Standardabweichung berechnet. Die Änderung der freien Enthalpie ΔG wurde bei 25 °C berechnet.

Tabelle 6.28: Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf Säule CSP 1.

Analyt	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	ΔS [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]
rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol			
Peak 1	-11,03±0,05	-20,36±0,02	-4,96±0,05
Peak 2	-11,29±0,04	-20,80±0,02	-5,09±0,05

Das van't Hoff Diagramm 6.55 der Trennung der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere zeigt eine gute Linearität, welche keine Änderungen im Wechselwirkungsmechanismus in Bezug auf die Temperatur im untersuchten Temperaturbereich andeutet. Der Transfer der gelösten Analyten von der mobilen Phase in die stationäre Phase verläuft exotherm und resultiert daher in einer negativen Enthalpieänderung. Generell sind gelöste Analytmoleküle, welche an einer stationären Phase adsorbiert sind, stärker eingeschränkt und es findet eine Reduzierung der Freiheitsgrade statt. Dies wird durch die negative Änderung der Entropie in Tabelle 6.28 bestätigt. Die negativen Werte der freien Enthalpie ΔG aus Tabelle 6.28 weisen darauf hin, dass der Transfer der Analytmoleküle aus der mobilen Phase in die stationäre Phase bei 25 °C thermodynamisch begünstigt ist und somit freiwillig abläuft.

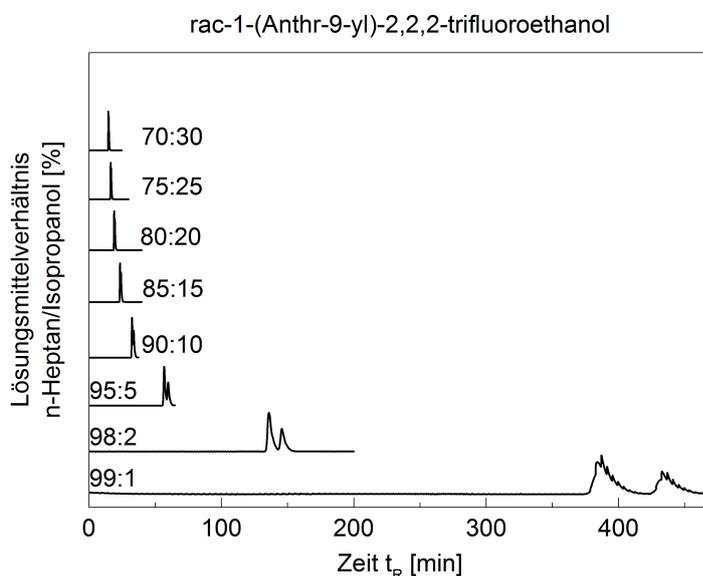


Abbildung 6.56: Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Temperatur: 10 °C.

Außerdem wurden die Wechselwirkungen zwischen dem Analyten 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und der chiralen stationären Phase (CSP 1) in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels untersucht. Dabei wurde durch die Zugabe von protisch-polarem Isopropanol die Polarität des aprotisch-unpolaren n-Heptans gesteigert. Das racemische Gemisch von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol wurde in der HPLC auf der Säule CSP 1 bei 10 °C und einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ mit einer Abnahme an Isopropanol in der mobilen Phase getestet. Die Eluentenzusammensetzungen wurden in einem Bereich zwischen 30 % und 1 % Isopropanol in n-Heptan gewählt. Abbildung 6.56 zeigt die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels und Tabelle 6.30 die entsprechenden chromatographischen Parameter.

Tabelle 6.30: Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: 10°C .

n-Heptan/Isopropanol [%]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
99:1	387,12	7815	58,26	-	-	-
	432,72	10672	65,24	1,12	2,67	95,57
98:2	135,94	10253	20,16	-	-	-
	145,67	10711	21,67	1,08	1,77	93,47
95:5	56,86	11781	8,06	-	-	-
	59,87	10846	8,54	1,06	1,37	80,32
90:10	32,53	11966	4,18	-	-	-
	33,79	7930	4,38	1,05	0,93	60,34
85:15	23,47	11550	2,77	-	-	-
	24,18	8401	2,89	1,04	0,74	47,32
80:20	19,01	14088	2,07	-	-	-
	19,49	9059	2,15	1,04	0,66	35,69
75:25	16,39	16655	1,65	-	-	-
	16,75	10429	1,71	1,03	0,61	25,25
70:30	14,65	10723	1,37	-	-	-
	14,92	14081	1,41	1,03	0,51	16,10

Die Peaks eluieren mit abnehmender Polarität später und werden breiter. Wie man der Tabelle 6.30 entnehmen kann, wird mit abnehmender Polarität die Selektivität sowie die Auflösung und die Talgröße gesteigert. Erst ab 5 % Isopropanol wird eine Talgröße von 80 % erreicht. Bei 1 % Isopropanol in n-Heptan wurde die höchste Selektivität, Auflösung und Talgröße erzielt. Allerdings sind die Analysezeiten mit ca. 400 min sehr lange. Im Vergleich zu dem Eluentengemisch mit 2 % Isopropanol ist die Talgröße zwar um 2 % kleiner, allerdings eluieren die Analyten mit einer ca. dreimal schnelleren Retentionszeit, wodurch die sehr lange Analysezeit deutlich verkürzt werden konnte.

Mit einer Abnahme der Polarität durch die Reduzierung des Isopropanolgehalts konnte die Talgröße der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere bis auf 95 % gesteigert werden. Dies spricht für eine Normalphasenchromatographie. Bei der Normalphasenchromatographie wird eine unpolare mobile Phase und eine polare stationäre Phase verwendet. Durch die Abnahme der Polarität der mobilen Phase wird die Wechselwirkung zwischen dem Analyten und der mobilen Phase weniger bevorzugt. Dadurch werden die Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der stationären Phase stärker und es kann zu einer Trennung kommen.

Aus den berechneten Parametern und den dazugehörigen Diagrammen zeigt sich, dass die optimalen Bedingungen für dieses chromatographische System bei einer Eluentenzusammensetzung von 2 % Isopropanol in n-Heptan liegen. Hierbei sind die beiden Peaks basisliniengetrennt und die Analysezeit ist dreimal kürzer als im Vergleich zum 1%igen Isopropanol Eluentengemisch.

Bei der chiralen Erkennung wechselwirkt ein Enantiomer einer racemischen Mischung stärker mit dem Enantiomer des chiralen Selektors als das Andere. Ein Modell für die chirale Erkennung ist die 3-Punkt-Kontakt-Theorie^[23], welche in Kapitel 4.5 vorgestellt wurde. Dabei benötigen die Enantiomere funktionelle Gruppen, um Wechselwirkungen mit der CSP eingehen zu können.

Der Selektor der CSP 1 ist in der Lage, Wechselwirkungen sowohl über das aromatische System als auch über die polaren Gruppen auszubilden. π - π -Wechselwirkungen können über das aromatische System und Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Wechselwirkungen über die Carbonylgruppe und das tertiäre Amin des Oxazolidinons ausgebildet werden. In Abbildung 6.57 ist eine mögliche Art der Wechselwirkung zwischen dem (*R*)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und der CSP 1 dargestellt. Hierbei können drei Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der CSP gleichzeitig ausgebildet werden. Die beiden aromatischen Systeme zwischen Analyt und CSP können über π - π -Wechselwirkungen miteinander wechselwirken. Die aziden Wasserstoffatome des tertiären Kohlenstoffs sowie des Alkohols des (*R*)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol können mit den freien Elektronenpaaren der Carbonylgruppe und des tertiären Amins der CSP wechselwirken. Das dazugehörige (*S*)-Enantiomer kann zu der π - π -Wechselwirkung ausschließlich eine weitere Wasserstoffbrückenbindung ausbilden und eluiert somit früher als das (*R*)-Enantiomer.

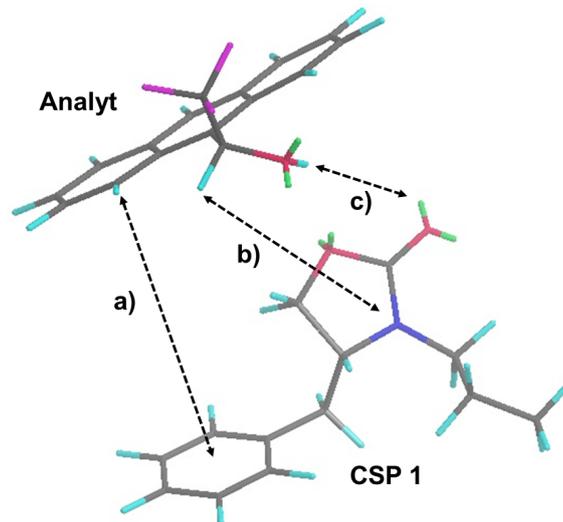


Abbildung 6.57: Mögliche Wechselwirkungen zwischen (*R*)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und CSP 1. a) π - π -Wechselwirkung, b) und c) Wasserstoffbrückenbindung

In Abbildung 6.58 ist das Chromatogramm der racemischen Trennung von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol unter den zuvor optimierten Bedingungen abgebildet. Bei einer Eluentenzusammensetzung von 2 % Isopropanol in *n*-Heptan bei 10 °C konnte eine 93%ige Talgröße erzielt werden.

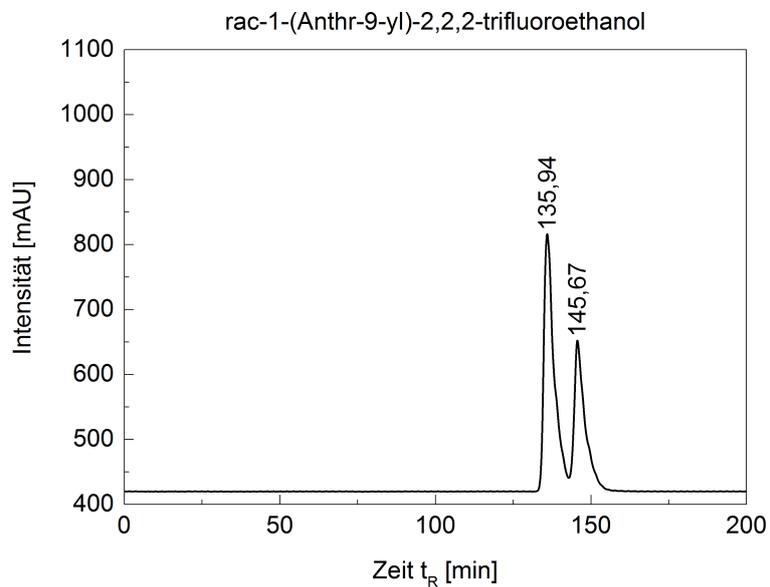


Abbildung 6.58: Trennung von *rac*-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min^{-1} ; Injektionsvolumen: 0,5 μl ; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 98 %/2 %; Temperatur 10 °C.

6.6.3 Charakterisierung der Säule CSP 2 mit (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Auf der chiralen stationären Phase 2 wurden nach der Verankerung des chiralen Selektors (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on die freien Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche mit HMDS endcapped. Anschließend wurden alle Analyten bei einem Eluentengemisch von 5 % Isopropanol in *n*-Heptan bei 10 °C untersucht. Die chromatographischen Parameter sind in Tabelle A.2 (siehe Anhang) aufgeführt. Unter diesen Bedingungen konnte eine 91%ige Basislinientrennung von *rac*-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol, eine 8%ige Basislinientrennung von 2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol und eine 78%ige Basislinientrennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol erzielt werden, wobei davon ausgegangen werden muss, dass es sich bei der Auftrennung der 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol Komponenten um die Diastereomere und nicht um die Enantiomere handelt.

Mit einer geeigneten Methodenentwicklung wurde im Folgenden versucht, die 91%ige Basislinientrennung der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere zu optimieren. Hierbei wurde die Temperatur und die Polarität des Eluenten variiert.

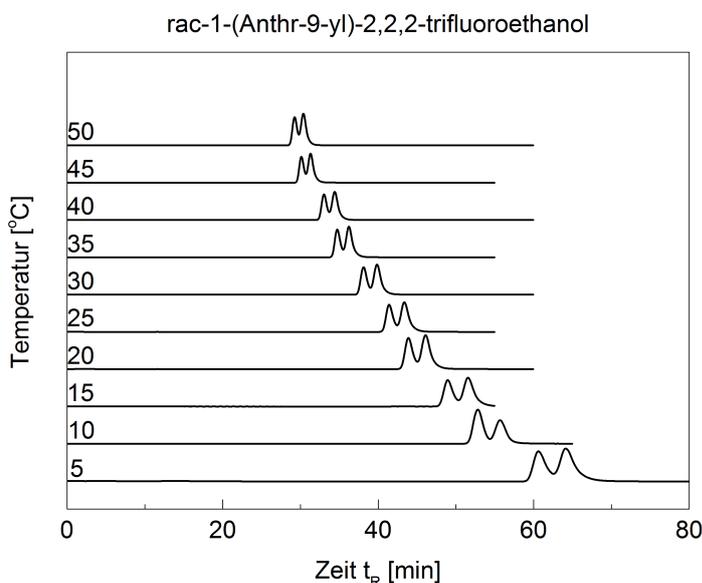


Abbildung 6.59: Trennung von *rac*-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

Zunächst wurde der Einfluss der Temperatur auf das chromatographische System untersucht. Das racemische Gemisch von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol wurde in der HPLC auf der Säule CSP 2 bei einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ und einer Eluentenzusammensetzung von n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 % getestet. Die Temperaturen wurden in einem Bereich von 5 °C bis 50 °C gewählt. Abbildung 6.59 zeigt die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur. Die dazugehörigen chromatographischen Parameter sind in Tabelle 6.26 angegeben.

Tabelle 6.32: Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

T [°C]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
5	60,60	6322	8,48	-	-	-
	64,12	5614	9,03	1,06	1,09	76,97
10	52,82	7589	7,49	-	-	-
	55,67	6992	7,95	1,06	1,12	91,06
15	48,95	7537	6,86	-	-	-
	51,55	6858	7,28	1,06	1,10	77,50
20	43,89	8402	6,10	-	-	-
	46,10	7570	6,46	1,06	1,10	77,60
25	41,40	9629	5,72	-	-	-
	43,36	8514	6,04	1,06	1,10	77,12
30	38,12	9787	5,23	-	-	-
	39,86	8924	5,51	1,05	1,08	76,29
35	34,73	10112	4,71	-	-	-
	36,23	9389	4,96	1,05	1,04	73,59
40	33,03	10114	4,47	-	-	-
	34,42	3165	4,70	1,05	0,74	70,87
45	30,01	8308	3,98	-	-	-
	31,23	7410	4,18	1,05	0,88	62,42
50	29,25	9297	3,87	-	-	-
	30,38	8559	4,05	1,05	0,90	64,94

Mit abnehmender Temperatur werden die Peakabstände untereinander und die Peaks selbst breiter, wobei die Retentionszeit zunimmt. Bei Temperaturen kleiner und größer 10 °C nimmt die Auflösung sowie die Talgröße bei gleichbleibender Selektivität ab.

Unter den betrachteten Temperaturen liegt das Optimum bei 10 °C, da hier die mit Abstand höchste Talgröße von 91 % erzielt wurde. Zudem wird durch die Wahl der gleichen Parameter wie bei

den Messungen auf Säule CSP 1 eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet. Aufgrund dessen wurden alle Folgemessungen an CSP 2 bei 10 °C durchgeführt.

Wie auf Säule CSP 1 nimmt auch auf Säule CSP 2 die Retentionszeit mit abnehmender Säulentemperatur zu. Somit verläuft die Adsorption des Analyten auf CSP 2 auch in diesem Fall exotherm. Im van't Hoff Diagramm 6.60 ist die Temperaturabhängigkeit des Kapazitätsfaktors k dargestellt. Entsprechend den Formeln 4.6 - 4.8 konnten die thermodynamischen Parameter ΔH , ΔS und ΔG bei 25 °C berechnet werden. Diese sind in Tabelle 6.34 zusammengefasst.

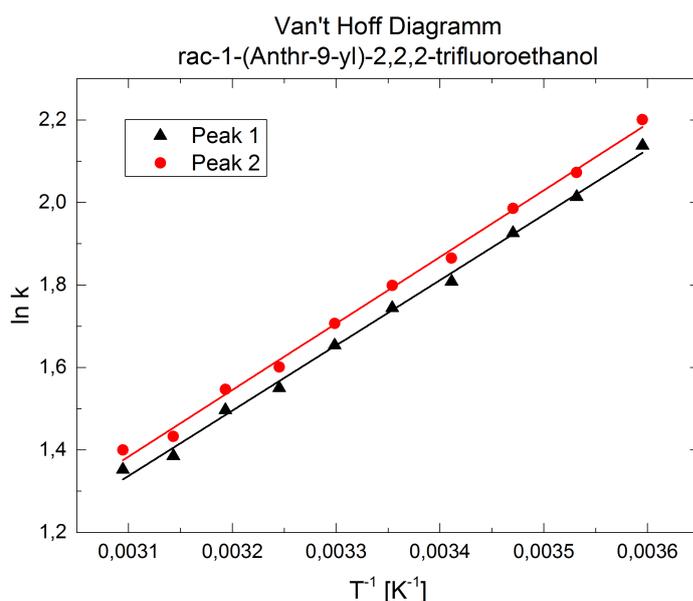


Abbildung 6.60: Van't Hoff Diagramm für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf Säule CSP 2.

Tabelle 6.34: Vergleich der thermodynamischen Parameter bei 25 °C für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf Säule CSP 1 und CSP 2.

Säule	Analyt	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	ΔS [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]
	rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol			
CSP 1	Peak 1	-11,03±0,05	-20,36±0,02	-4,96±0,05
	Peak 2	-11,29±0,04	-20,80±0,02	-5,09±0,05
CSP 2	Peak 1	-13,15±0,04	-28,61±0,02	-4,62±0,05
	Peak 2	-13,42±0,04	-29,03±0,02	-4,76±0,05

Die negative Enthalpieänderung auf Säule CSP 2 belegt ebenfalls, dass der Transfer der gelösten Analyten von der mobilen Phase in die stationäre Phase exotherm verläuft. Auch hier zeigen die negativen Werte der freien Enthalpie ΔG , dass der Transfer des Analyten aus der mobilen in die stationäre Phase bei 25 °C thermodynamisch begünstigt ist. Vergleicht man die thermodynamischen Parameter zwischen CSP 1 und CSP 2 aus Tabelle 6.34 ist keine signifikante Änderung der Enthalpie ΔH und der freien Enthalpie ΔG durch das Endcapping zu beobachten. Wird allerdings die Entropie betrachtet, so wird der Einfluss des Endcappings der freien Silanolgruppen deutlich. Generell gilt auch hier, dass die negative Entropieänderung eine Folge der Reduzierung der Freiheitsgrade ist. Die Entropieänderung nimmt bei CSP 2 im Vergleich zu CSP 1 um ca. ein Drittel ab. Dies ist darauf zurückzuführen, dass aufgrund des Endcappings deutlich weniger freie Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche vorhanden sind. Dadurch können weniger Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Analytmolekül und der stationären Phase ausgebildet werden. Dies führt zu einer schwächeren Adsorption der Analyten an der CSP und somit zu einer Abnahme der Entropieänderung.

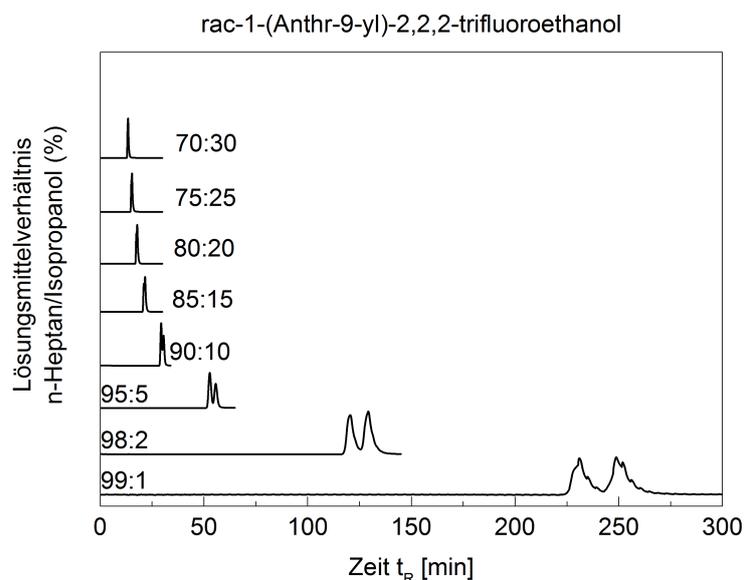


Abbildung 6.61: Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Bedingungen: Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: $10 \text{ }^\circ\text{C}$.

Wie auch bei CSP 1 wurden die Wechselwirkungen zwischen dem Analyten 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und der chiralen stationären Phase CSP 2 in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels untersucht. Das racemische Gemisch von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol wurde in der HPLC auf der Säule CSP 2 bei $10 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ mit einer Abnahme an Isopropanol in der mobilen Phase getestet. Die Eluentenzusammensetzungen wurden

in einem Bereich zwischen 30 % und 1 % Isopropanol in n-Heptan gewählt. Abbildung 6.61 zeigt die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels und die dazugehörigen chromatographischen Parameter sind in Tabelle 6.36 zusammengefasst.

Tabelle 6.36: Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: 10°C .

n-Heptan/Isopropanol [%]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
99:1	231,02	7205	35,76	-	-	-
	248,80	7051	38,59	1,08	1,57	91,72
98:2	120,62	6629	17,94	-	-	-
	129,20	6291	19,29	1,08	1,38	88,63
95:5	52,82	7589	7,49	-	-	-
	55,67	6992	7,95	1,06	1,12	91,06
90:10	29,36	7732	3,66	-	-	-
	30,48	6381	3,84	1,05	0,78	21,75
85:15	20,99	5216	2,48	-	-	-
	21,61	3370	2,58	1,04	0,47	30,62
80:20	17,43	5141	1,91	-	-	-
	17,83	6510	1,98	1,03	0,43	15,41
75:25	15,31	2504	1,56	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
70:30	13,42	2897	1,24	-	-	-
	-	-	-	-	-	-

Auch auf CSP 2 eluieren die Peaks mit abnehmender Polarität später und werden breiter. Wie man Tabelle 6.36 entnehmen kann, wird mit abnehmender Polarität die Selektivität sowie die Auflösung und die Talgröße gesteigert. Erst ab 5 % Isopropanol wird eine Talgröße von 91 % erreicht. Bei 1 % Isopropanol in n-Heptan wurde die höchste Selektivität, Auflösung und Talgröße erzielt, wobei die Analysezeiten mit ca. 250 min sehr lange sind. Mit 5 % Isopropanol ist die Talgröße etwa gleich hoch wie bei 1 % Isopropanol, allerdings eluieren die Analyten mit einer ungefähr fünfmal schnelleren Retentionszeit, wodurch die sehr lange Analysezeit drastisch verkürzt wird. Mit der Abnahme des Isopropanolgehalts konnte die Talgröße der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere bis auf 92 % gesteigert werden. Durch die Reduzierung der Polarität der mobilen Phase wird die Wechselwirkung zwischen dem Analyten und der mobilen Phase weniger bevorzugt. Dies hat zur Folge, dass die Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der stationären Phase stärker werden und eine Trennung stattfinden kann.

Die berechneten Parameter und die dazugehörigen Diagramme zeigen, dass die optimalen Bedingungen für dieses chromatographische System bei einer Eluentenzusammensetzung von 5 % Isopropanol in n-Heptan liegen. Im Vergleich zum Eluentengemisch mit 1 % Isopropanol sind beide Peaks bei einer fünfmal kürzeren Analysezeit ebenfalls basisliniengrennt. In Abbildung 6.62 ist das Chromatogramm der racemischen Trennung von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol unter den zuvor optimierten Bedingungen abgebildet. Bei einer Eluentenzusammensetzung von 5 % Isopropanol in n-Heptan und 10 °C konnte eine 91%ige Basislinientrennung erzielt werden.

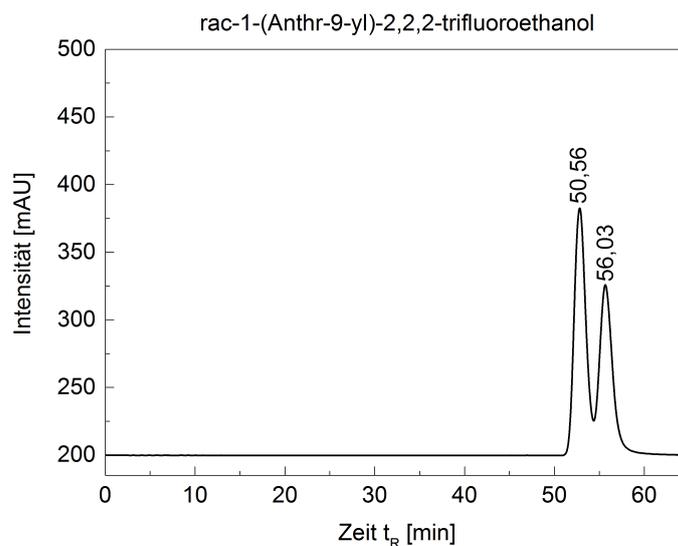


Abbildung 6.62: Trennung von *rac*-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml·min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur 10 °C.

Tabelle 6.38: Vergleich der chromatographischen Parameter zwischen CSP 1 und CSP 2.

Säule	Analyt	n-Heptan/Isopropanol [%]	t _R [min]	α	R _S	ϑ [%]
	rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol					
CSP 1	Peak 1	98:2	135,94			
	Peak 2	98:2	145,67	1,08	1,77	93,47
CSP 2	Peak 1	95:5	52,82			
	Peak 2	95:5	55,67	1,06	1,12	91,06

Vergleicht man die chromatographischen Parameter in Tabelle 6.38 der einzelnen Analyten un-

ter den optimierten Bedingungen zwischen CSP 1 ohne Endcapping und CSP 2 mit Endcapping, dann wird deutlich, dass CSP 1 eine optimale Trennung bei einem Anteil von 2 % Isopropanol in n-Heptan aufweist. Aufgrund der freien Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche besitzt CSP 1 eine höhere Polarität als CSP 2. Dies ermöglicht bei CSP 2 eine Trennung in einem polareren Lösungsmittelgemisch (5 % Isopropanol in n-Heptan), welches zu einer dreimal kürzeren Retentionszeit bei einer 2 % geringeren Talgröße führt.

Das Endcapping hat keinen Einfluss auf die chirale Wechselwirkung zwischen Selektor und Analyt. Der Selektor der CSP 2 ist in der Lage, die selben Wechselwirkungen auszubilden wie CSP 1. π - π -Wechselwirkungen können über das aromatische System und Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Wechselwirkungen über die Carbonylgruppe und das tertiäre Amin des Oxazolidinons ausgebildet werden. Eine mögliche Erklärung für die Auftrennung der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere wurde bereits in Kapitel 6.6.2 diskutiert.

Jedoch zeigte die endcappede Säule CSP 2, im Gegensatz zu CSP 1, eine 8%ige Auftrennung des racemischen Gemisches von 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol. Aufgrund dieser Erkenntnis und die den positiven Effekten auf die Trennleistung sowie den Retentionszeiten wurden alle weiteren CSP endcapped und auf einen Vergleich mit den analogen nicht endcappten Systemen verzichtet.

Im Folgenden soll die Auftrennung des racemischen Gemisches von 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol diskutiert werden.

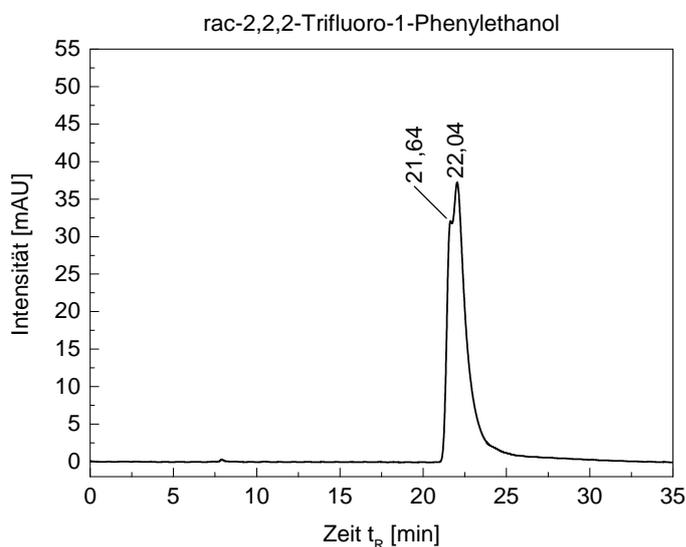


Abbildung 6.63: Trennung von rac-2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min^{-1} ; Injektionsvolumen: 0,5 μl ; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur 10 °C.

In Abbildung 6.63 ist das Chromatogramm der racemischen Trennung von 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol unter den zuvor optimierten Bedingungen abgebildet. Bei einer Eluentenzusammensetzung von 5 % Isopropanol in n-Heptan bei 10 °C konnte eine 8%ige Basislinientrennung erzielt werden.

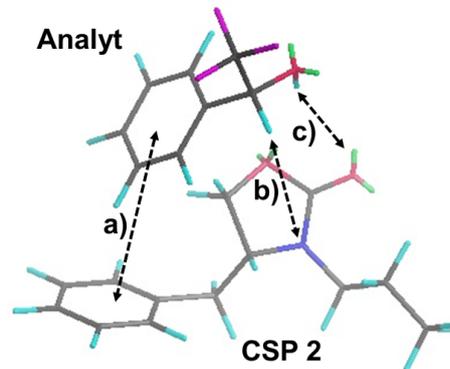


Abbildung 6.64: Mögliche Wechselwirkungen zwischen 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol und CSP 2. a) π - π -Wechselwirkung, b) und c) Wasserstoffbrückenbindung

In Abbildung 6.64 sind die möglichen Wechselwirkungen zwischen 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol und der CSP 2 dargestellt. Die Auftrennung von 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol ist nur teilweise gelungen, obwohl dieses Molekül die selben funktionellen Gruppen besitzt wie 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol. Die aziden Wasserstoffatome des tertiären Kohlenstoffs sowie des Alkohols des (*R*)-2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol können mit den freien Elektronenpaaren der Carbonylgruppe und des tertiärenamins der CSP wechselwirken. Das aromatische System des phenylsubstituierten Analyten ist jedoch kleiner als das des anthrylsubstituierten. Daher überlappen die Orbitale nicht optimal und haben deshalb schwächere π - π -Wechselwirkungen zur Folge.

6.6.4 Charakterisierung der Säule CSP 3 mit (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Nachdem bei CSP 1 und CSP 2 mit dem gleichen chiralen Selektor gearbeitet wurde, wurde auf der chiralen stationären Phase 3 ein anderer chiraler Selektor verwendet. Anstelle des benzylsubstituierten Oxazolidinons wurde (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on eingesetzt und die freien Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche mit HMDS endcapped. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu den bereits untersuchten CSP zu gewährleisten, wurden alle Analyten bei einem Eluentengemisch von 5 % Isopropanol in *n*-Heptan bei 10 °C untersucht. In Tabelle A.3 (siehe Anhang) sind die chromatographischen Parameter zusammengefasst. Das 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol konnte unter diesen Bedingungen in drei Peaks aufgetrennt werden. Die Peaks 1 und 2 wurden zu 14 % basisliniengetrennt, wobei Peak 2 und 3 zu 97 % basisliniengetrennt wurden. Bei der Auftrennung zwischen den Peaks 1 und 2 handelt es sich vermutlich um das Enantiomerenpaar, wobei es sich zwischen Peak 2 und 3 um die Diastereomere handelt.

Im Folgenden wurde mittels einer optimierten Methodenentwicklung versucht, die 14%ige Basislinientrennung der 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol Enantiomere zu verbessern, indem die Temperatur und die Polarität des Eluenten variiert wurden.

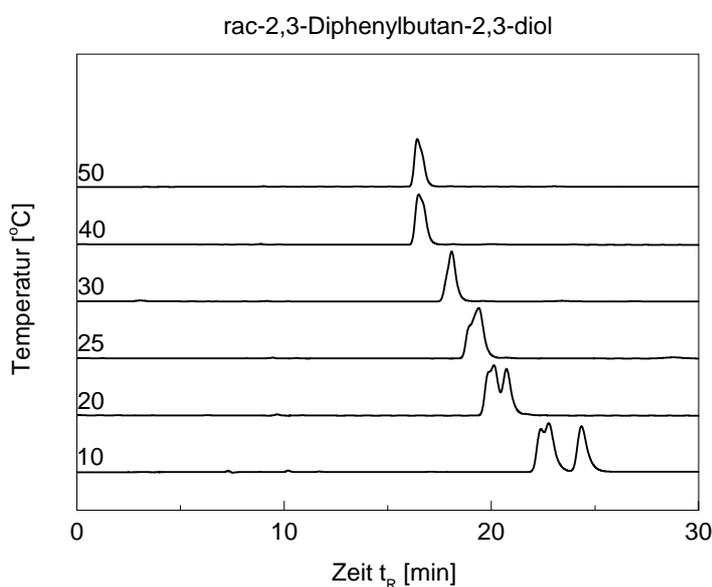


Abbildung 6.65: Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur. Bedingungen: Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

Abbildung 6.65 zeigt die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur und die entsprechenden chromatographischen Parameter sind in Tabelle 6.40 aufgeführt.

Der Einfluss der Temperatur auf das chromatographische System des 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol mit der Säule CSP 3 wurde bei einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ und einer Eluentenzusammensetzung von n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 % untersucht. Der Temperaturbereich wurde zwischen $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$ und $50 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gewählt.

Tabelle 6.40: Chromatographische Parameter von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \text{ } \mu\text{l}$; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

T [$^{\circ}\text{C}$]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
10	22,39	13590	2,59	-	-	-
	22,78	14453	2,65	1,02	0,52	13,50
	24,35	13136	2,90	1,09	1,95	97,36
20	20,08	4653	2,22	-	-	-
	20,69	9919	2,31	1,04	0,61	52,75
25	-	-	-	-	-	-
	19,36	3094	2,11	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-
	18,05	8527	1,92	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-
	16,45	5143	1,69	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-
	16,39	6300	1,70	-	-	-
	-	-	-	-	-	-

Mit steigender Temperatur nehmen die Abstände der einzelnen Peaks untereinander ab und die Retentionszeiten verkürzen sich. Ab $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ist nur noch ein Peak zu erkennen, wobei dieser eine Schulter aufweist. Bei Temperaturen größer $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ist ausschließlich ein Peak erkennbar. Innerhalb des untersuchten Temperaturbereichs liegt die optimale Temperatur für dieses chromatographische System bei $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die folgenden Messungen an CSP 3 bei $10 \text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die Zunahme der Retentionszeit mit abnehmender Säulentemperatur belegt, dass die Adsorption des Analyten 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol mit der CSP 3 exotherm verläuft. Wie bei den zuvor untersuchten CSP wurden für die Säule CSP 3 die thermodynamischen Parameter mittels der van't Hoff Gleichung 6.1 und des van't Hoff Diagramms 6.66 bestimmt. Entsprechend den Formeln 4.6 - 4.8 konnten die Änderungen der Enthalpie ΔH , der Entropie ΔS und der freien Enthalpie ΔG bei $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ berechnet werden. Diese Werte sind in Tabelle 6.42 zusammengefasst.

Der negative Wert der Enthalpie ΔH belegt ebenfalls, dass der Transfer der gelösten 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol Moleküle von der mobilen Phase in die stationäre Phase auch auf CSP 3 exotherm verläuft. Zudem zeigen die negativen Änderungen der Entropie und freien Enthalpie, dass eine Reduzierung der Freiheitsgrade stattfindet und der Transfer des Analyten aus der mobilen in die stationäre Phase bei 25 °C thermodynamisch begünstigt ist.

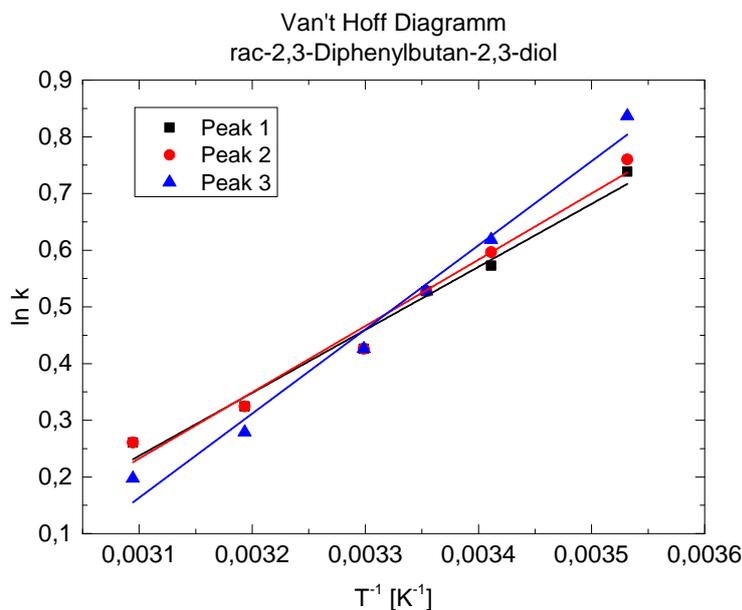


Abbildung 6.66: Van't Hoff Diagramm von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf CSP 3.

Tabelle 6.42: Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf Säule CSP 3.

Analyt	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	ΔS [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol			
Peak 1	-8,86±0,12	-22,39±0,05	-2,18±0,13
Peak 2	-8,93±0,12	-22,66±0,05	-2,17±0,13
Peak 3	-10,56±0,16	-27,90±0,07	-2,25±0,18

Die Wechselwirkungen zwischen dem Analyten 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und der chiralen stationären Phase CSP 3 wurden in Abhängigkeit der Polarität des Lösungsmittels untersucht, indem die Polarität des Eluentengemischs mittels Isopropanol variiert wurde. Das 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol wurde in der HPLC auf der Säule CSP 3 bei 10 °C und einer Flussrate von 0,5 ml min⁻¹ unter Reduzierung des Isopropanolanteils in der mobilen Phase getestet. In einem Bereich von

10 % bis 0,5 % Isopropanol in n-Heptan wurden die Eluentenzusammensetzungen gewählt. Abbildung 6.67 stellt die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels dar. Die Tabelle 6.44 fasst die dazugehörigen chromatographischen Parameter zusammen.

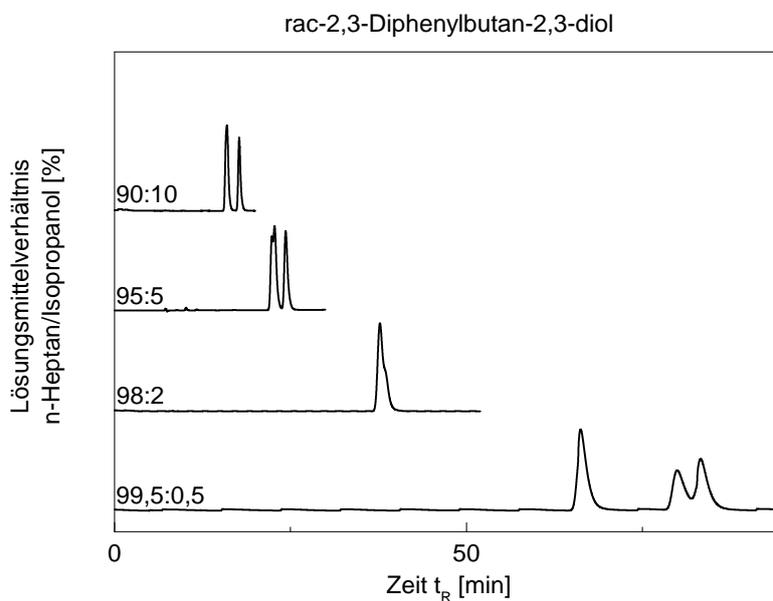


Abbildung 6.67: Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Bedingungen: Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: 10°C .

Tabelle 6.44: Chromatographische Parameter von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: 10°C .

n-Heptan/Isopropanol [%]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
99,5:0,5	66,21	13130	9,12	-	-	-
	79,93	9213	11,22	1,23	4,88	99,06
	83,25	14998	11,73	1,05	1,10	73,79
98:2	37,69	8313	4,85	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
95:5	22,39	13590	2,59	-	-	-
	22,78	14453	2,65	1,02	0,52	13,50
	24,35	13136	2,90	1,09	1,95	97,36
90:10	15,96	6128	1,56	-	-	-
	17,70	14421	1,84	1,18	2,48	99,92

Betrachtet man zunächst das Chromatogramm mit einem 10 % Isopropanolanteil, werden zwei Peaks erhalten, die vermutlich den Diastereomerenpaaren zugeordnet werden können. Wird der Isopropanolanteil auf 5 % reduziert, so eluieren die Peaks später und es wird eine Schulter des Peaks beobachtet. Bei 2% Isopropanol eluieren alle Peaks zur selben Zeit. Bei 0,5 % Isopropanol wird eine Peakinversion beobachtet. Hier wird eine Talgröße der Diastereomere von 99 % und der Enantiomere von 74 % erreicht.

Aus den berechneten Parametern und den dazugehörigen Diagrammen der betrachteten Eluentenzusammensetzungen zeigt sich, dass für den ausgewählten Bereich die optimalen Bedingungen für dieses chromatographische System bei einer Eluentenzusammensetzung von 0,5 % Isopropanol in n-Heptan liegen. Hier werden sowohl Enantiomere als auch Diastereomere des 2,3-Diphenylbutan-2,3-diols aufgetrennt.

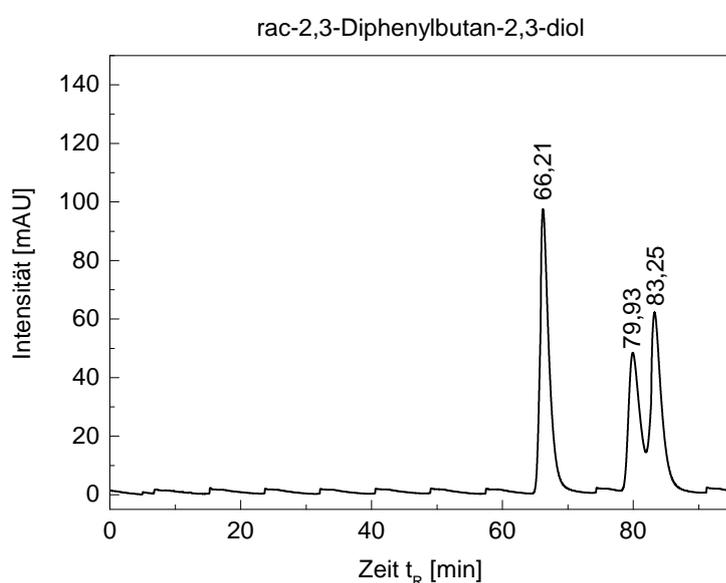


Abbildung 6.68: Trennung von *rac*-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur 10 °C.

In Abbildung 6.68 ist das Chromatogramm der Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol unter den zuvor optimierten Bedingungen abgebildet. Bei einer Eluentenzusammensetzung von 0,5 % Isopropanol in n-Heptan bei 10 °C konnten die Diastereomere zu 99 % und die Enantiomere zu 74 % getrennt werden.

Der Selektor der CSP 3 kann prinzipiell die selben Wechselwirkungen ausbilden wie der Selektor (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on von CSP 1 und CSP 2. Wasserstoff-

brücken-Akzeptor-Wechselwirkungen können über die Carbonylgruppe und das tertiäre Amin des Oxazolidinons ausgebildet werden. Ebenfalls möglich sind π - π -Wechselwirkungen über das aromatische System. Jedoch mit dem Unterschied, dass durch den Übergang vom benzylsubstituierten zum phenylsubstituierten Oxazolidinon die Drehbarkeit der Phenylgruppe eingeschränkt ist. Betrachtet man zunächst die möglichen Wechselwirkungen der meso-Form, so sieht man, dass die Wasserstoffatome der beiden Alkohole mit den freien Elektronenpaaren der Carbonylgruppe wechselwirken. Es kommt jedoch zu keiner π - π -Wechselwirkung (siehe Abbildung 6.69). An dieser Stelle wird deutlich, dass die Trennung der Diastereomere über zwei Kontaktpunkte verläuft. Nach der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie aus Kapitel 4.5 sind für die chirale Trennung von Enantiomeren jedoch drei Wechselwirkungen notwendig. Die Trennung der Diastereomere auf den Säulen CSP 1 bis CSP 3 steht somit in gutem Einklang mit der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie.

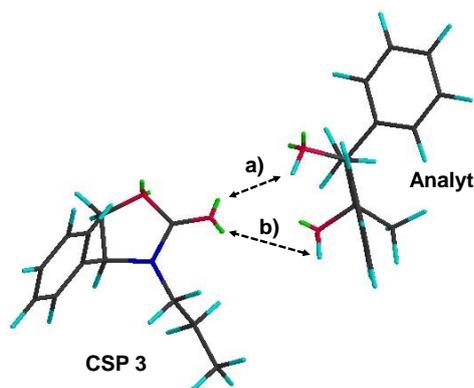


Abbildung 6.69: Mögliche Wechselwirkungen zwischen der meso-Form von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 3. a) und b) Wasserstoffbrückenbindung

Betrachtet man die Wechselwirkung der Enantiomere so können drei Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der CSP gleichzeitig ausgebildet werden. Dies ist in Abbildung 6.70 dargestellt. Die aziden Wasserstoffatome der beiden Alkohole des (2*R*,3*R*)-2,3-Diphenylbutan-2,3-diols können ebenfalls mit den freien Elektronenpaaren der Carbonylgruppe und des tertiärenamins der CSP 3 wechselwirken. Zusätzlich können die beiden aromatischen Systeme von Analyt und CSP über π - π -Wechselwirkungen miteinander agieren. Durch die drei Wechselwirkungen zwischen Analyt und chiralem Selektor wird eine Trennung der Enantiomere ermöglicht.

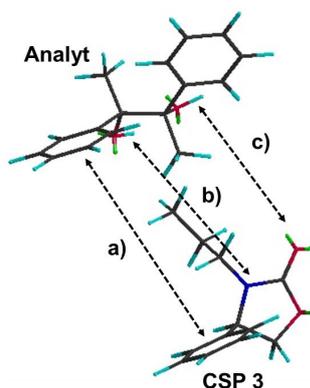


Abbildung 6.70: Mögliche Wechselwirkungen zwischen dem (2R,3R)-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 3. a) π - π -Wechselwirkung, b) und c) Wasserstoffbrückenbindung

Die Moleküle 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol konnten auf CSP 1 und CSP 2, jedoch nicht auf CSP 3 getrennt werden. Eine Wechselwirkung der aromatischen Systeme zwischen Analyt und chiralem Selektor ist nicht möglich, da sich die Phenylgruppe des Selektors räumlich nicht ausreichend für die Ausbildung einer π - π -Wechselwirkung annähern kann. Da nur zwei von drei notwendigen Wechselwirkungen ausgebildet werden, sind die Voraussetzungen für eine Trennung der Enantiomere unter Betracht der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie nicht gegeben.

6.6.5 Charakterisierung der Säule CSP 4 mit (S)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Bei CSP 4 wurden nach dem Verankern des chiralen Selektors (S)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on ebenfalls die freien Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche mit HMDS endcapped. Als Erstes wurden alle Analyten bei einem Eluentengemisch von 5 % Isopropanol in n-Heptan bei 10 °C untersucht, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die chromatographischen Parameter sind in Tabelle A.4 (siehe Anhang) aufgeführt. Die Enantiomere der Trägerschen Base konnten unter diesen Bedingungen zu 15 % basisliniengetreunt werden. Zudem konnte 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol zu 67 % in zwei Peaks aufgetrennt werden, wobei es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um die Diastereomere handelt. Da mit anderen Säulen eine Trennung der Enantiomere möglich war, wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Diskussion dieser Ergebnisse verzichtet.

Zunächst wurde mit einer geeigneten Methodenentwicklung versucht, die 15%ige Basislinientrennung der Enantiomere der Trägerschen Base zu optimieren. Hierbei wurde die Temperatur sowie die Polarität des Eluenten variiert.

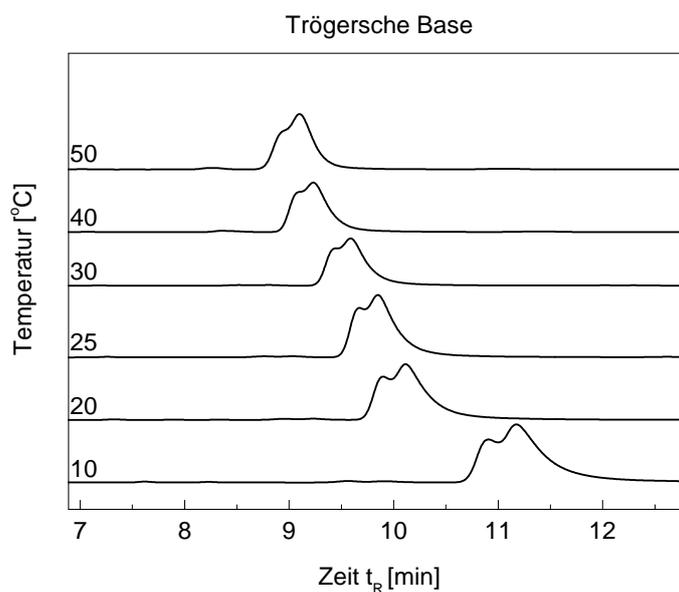


Abbildung 6.71: Trennung der Trägerschen Base in Abhängigkeit von der Temperatur. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 98 %/2 %.

Im ersten Schritt wurde der Einfluss der Temperatur auf das chromatographische System untersucht. Die Trögersche Base wurde in der HPLC auf der Säule CSP 4 bei einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ und einer Eluentenzusammensetzung von n-Heptan/Isopropanol 98 %/2 % getestet. Die Temperaturen wurden in einem Bereich von $10 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $50 \text{ }^\circ\text{C}$ gewählt. Abbildung 6.71 zeigt die Trennung der Trögerschen Base in Abhängigkeit von der Temperatur und Tabelle 6.46 die entsprechenden chromatographischen Parameter.

Tabelle 6.46: Chromatographische Parameter der Trögerschen Base in Abhängigkeit von der Temperatur. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \text{ } \mu\text{l}$; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 98 %/2 %.

T [$^\circ\text{C}$]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
10	10,90	3996	0,70	-	-	-
	11,17	4616	0,74	1,06	0,40	20,51
	-	-	-	-	-	-
20	9,90	12680	0,58	-	-	-
	10,12	8999	0,61	1,06	0,55	17,99
	-	-	-	-	-	-
25	9,67	14212	0,55	-	-	-
	9,85	8208	0,58	1,05	0,48	14,06
30	9,46	23239	0,52	-	-	-
	9,60	3533	0,54	1,04	0,31	11,79
40	9,23	3375	0,50	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
50	9,10	3387	0,49	-	-	-
	-	-	-	-	-	-

Die Abstände der einzelnen Peaks untereinander sowie die Retentionszeiten verkürzen sich mit zunehmender Temperatur, wobei die Peaks im Vergleich zu den zuvor diskutierten chromatographischen Systemen im untersuchten Temperaturbereich immer eine Schulter aufweisen. Die höchste Talgröße mit 21 % wurde in dem betrachteten Temperaturbereich bei $10 \text{ }^\circ\text{C}$ erzielt. Aufgrund dessen wurden die Folgemessungen bei dieser Temperatur durchgeführt.

Die Zunahme der Retentionszeit mit abnehmender Säulentemperatur zeigt, dass die Adsorption des Analyten der Trögerschen Base mit der CSP 4 ebenfalls exotherm verläuft. Auch für die Säule CSP 4 wurden die thermodynamischen Parameter mittels der van't Hoff Gleichung 6.1 und des van't Hoff Diagramms 6.72 ermittelt. Entsprechend den Formeln 4.6 - 4.8 konnten die thermodynamischen Parameter ΔH , ΔS und ΔG bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$ berechnet und in Tabelle 6.48 zusammengefasst werden.

Die negativen Werte der Enthalpie sowie der Entropie belegen, dass der Transfer der gelösten Enantiomere der Trögerschen Base von der mobilen in die stationäre Phase auf CSP 4 exotherm verläuft und eine Reduzierung der Freiheitsgrade stattfindet. Die positiven Werte der freien Enthalpie zeigen, dass der Transfer des Analyten aus der mobilen Phase in die stationäre Phase bei 25 °C nicht thermodynamisch begünstigt ist.

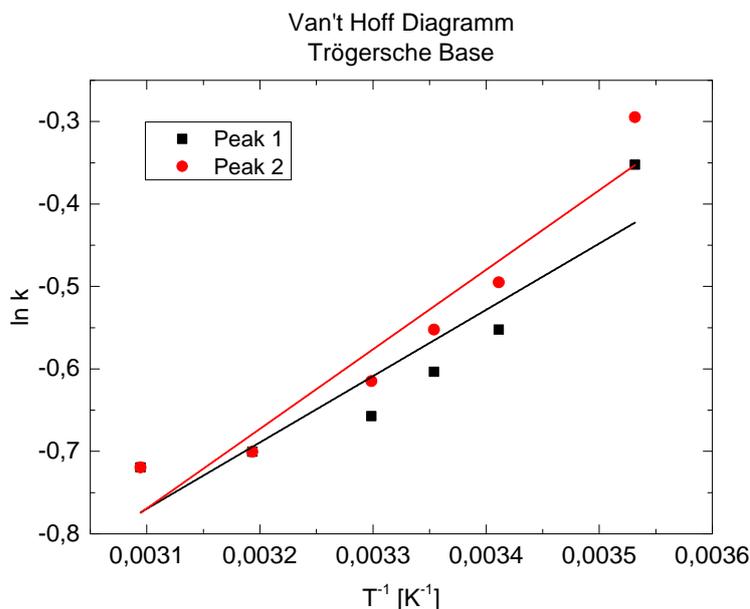


Abbildung 6.72: Van't Hoff Diagramm der Trögerschen Base auf CSP 4.

Tabelle 6.48: Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung der Trögerschen Base Enantiomere auf Säule CSP 4.

Trögersche Base	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	ΔS [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]
Peak 1	-6,68±0,14	-26,00±0,06	1,07±0,16
Peak 2	-8,02±0,12	-30,14±0,05	0,97±0,14

Des Weiteren wurden die Wechselwirkungen zwischen der Trögerschen Base und der chiralen stationären Phase CSP 4 in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels untersucht. Hierzu wurde die Polarität des Lösungsmittels variiert. Die Trögersche Base wurde auf der Säule CSP 4 bei 10 °C und einer Flussrate von 0,5 ml min⁻¹ mit einer Abnahme an Isopropanol in der mobilen Phase getestet. Die Eluentenzusammensetzungen wurden in einem Bereich zwischen 10 % und 0,5 % Isopropanol in n-Heptan gewählt. Abbildung 6.73 zeigt die Trennung der Trögerschen Base

in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels und Tabelle 6.50 die dazugehörigen chromatographischen Parameter.

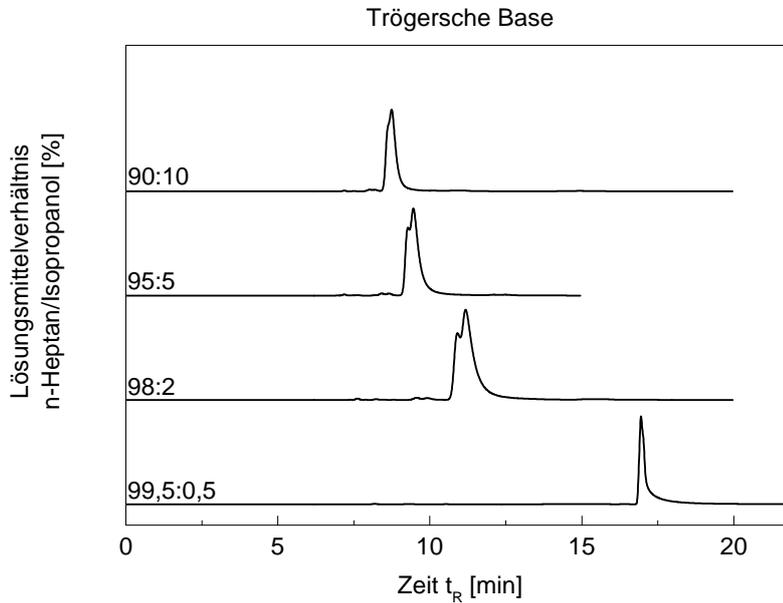


Abbildung 6.73: Trennung der Trögerschen Base in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Bedingungen: Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: $10 \text{ }^\circ\text{C}$.

Wird zunächst das Chromatogramm mit einem Isopropanolgehalt von 10 % betrachtet, eluieren beide Peaks zur selben Zeit. Bei 5 % und 2 % Isopropanol sind deutliche Schultern zu erkennen, wobei die höchste Talgröße von 21 % bei 2 % Isopropanol beobachtet wird. Durch die weitere Reduzierung der Polarität des Eluenten auf einen Isopropanolgehalt von 0,5 % wird keine Verbesserung des Trennergebnisses erzielt. Im Gegenteil, die Peaks der Enantiomere laufen wieder zusammen und eluieren zur selben Zeit.

Die berechneten Parameter und Diagramme zeigen, dass die optimalen Bedingungen für den ausgewählten Bereich dieses chromatographischen Systems bei einer Eluentenzusammensetzung von 2 % Isopropanol in n-Heptan liegen.

In Abbildung 6.74 ist das Chromatogramm der Trennung der Enantiomere der Trögerschen Base unter den zuvor optimierten Bedingungen abgebildet. Bei einer Temperatur von $10 \text{ }^\circ\text{C}$ und einer Eluentenzusammensetzung von 2 % Isopropanol in n-Heptan konnte eine 21%ige Talgröße der Enantiomere erzielt werden.

Tabelle 6.50: Chromatographische Parameter der Trögerschen Base in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: 10°C .

n-Heptan/Isopropanol [%]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
99,5:0,5	16,95	45495	1,60	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
98:2	10,90	3996	0,70	-	-	-
	11,17	4616	0,74	1,06	0,40	20,51
95:5	9,32	5802	0,59	-	-	-
	9,50	5007	0,62	1,05	0,35	15,15
90:10	8,75	3966	0,41	-	-	-
	-	-	-	-	-	-

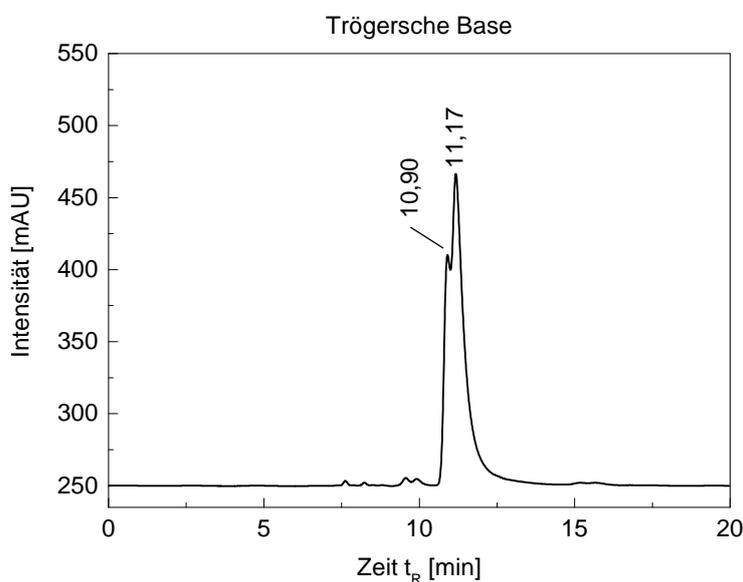


Abbildung 6.74: Trennung der Trögerschen Base. Bedingungen: Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 98 %/2 %; Temperatur 10°C .

Die Säule CSP 4 ist in dieser Arbeit das einzige System, welches in der Lage ist, die Trögersche Base teilweise in ihre Enantiomere aufzutrennen. Eine Betrachtung nach der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie ist hier schwerer möglich, da die Trögersche Base nicht die gleichen Wechselwirkungen zum chiralen Selektor ausbilden kann, wie die zuvor aufgetrennten Analyten. Zwar sind π - π -Wechselwirkungen möglich, jedoch ist das Stickstoffatom ein Wasserstoffbrückenakzeptor, wohingegen die sonst aufgetrennten Alkohole als Wasserstoffbrückendonoren fungieren. Die Trögersche Base weist jedoch, durch ihre starre V-förmige Struktur, eine hohe Affinität zu

Bindungstaschen aus^[107;108]. Betrachtet man den chiralen Selektor, so fällt auf, dass der sterisch anspruchsvolle Isopropylrest an der planaren Oxazolidinongruppe eine chirale Kavität ausbildet. Denkbar ist, dass durch die Kombination aus dem starren V-förmigen Analyten und der Bindungstasche des chiralen Selektors eine enantioselektive Wechselwirkung beobachtet werden kann. Dies ist in Abbildung 6.75 dargestellt. Durch die Wahl von OH-funktionalisierten Selektoren könnte die Wechselwirkung sicherlich gesteigert werden. Gestützt wird diese Theorie durch die Beobachtung, dass Trögersche Basen üblicherweise an zuckerbasierten CSP getrennt werden^[109].

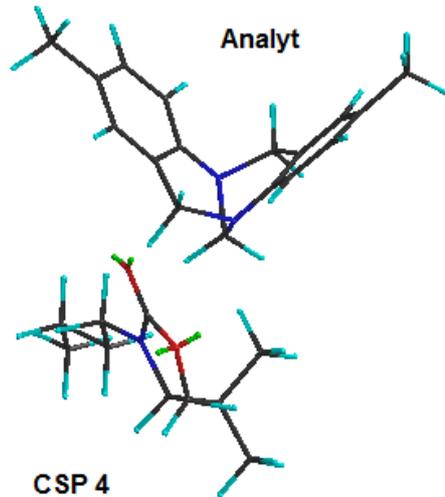


Abbildung 6.75: Mögliche Wechselwirkung zwischen der (S)-Form der Trögerschen Base und der CSP 4.

6.6.6 Charakterisierung der Säule CSP 5 mit (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel als chiraler Selektor mit anschließendem Endcapping

Wie auf den Säulen CSP 2 bis CSP 4 aus den vorherigen Kapiteln, wurden die freien Silanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche von CSP 5 nach dem Verankern des chiralen Selektors ((4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on) mit HMDS endcapped. Alle Analyten wurden bei einem Eluentengemisch von 5 % Isopropanol in *n*-Heptan 10 °C untersucht, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den bereits untersuchten CSP zu gewährleisten. Die chromatographischen Parameter sind in Tabelle A.5 (siehe Anhang) aufgeführt. Unter den im Rahmen dieser Arbeit gewählten Standardbedingungen konnte 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol zu 99 % basisliniengetrennt und 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in drei Peaks aufgetrennt werden. Die Peaks 1 und 2 konnten zu 9 % und die Peaks 2 und 3 zu 95 % basisliniengetrennt werden. Bei der Auftrennung zwischen den Peaks 1 und 2 handelt es sich vermutlich um das Enantiomerenpaar, wobei es sich zwischen Peak 2 und 3 um die Diastereomere handelt.

Anschließend wurde mit einer geeigneten Methodenentwicklung versucht, die 9%ige Basislinientrennung der 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol Enantiomere zu steigern, indem die Temperatur und die Polarität des chromatographischen Systems variiert wurde.

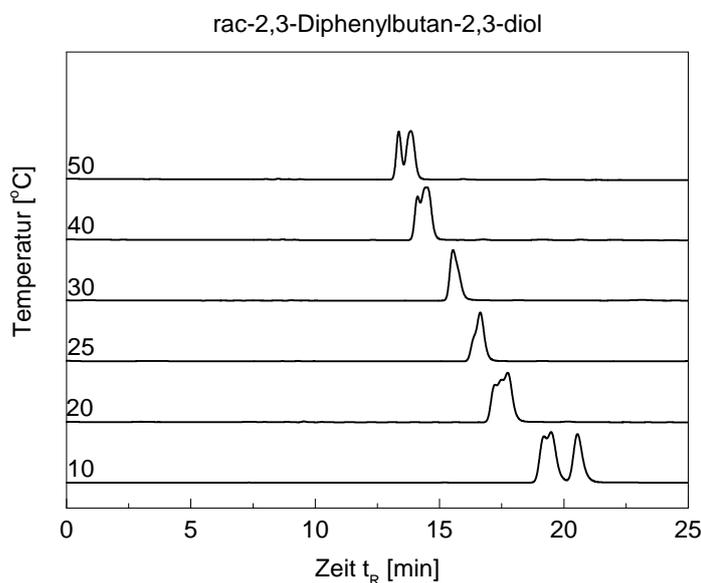


Abbildung 6.76: Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

Zuerst wurde der Temperatureinfluss auf das chromatographische System untersucht. Das 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol wurde auf der Säule CSP 5 in einem Temperaturbereich von 10 °C bis 50 °C bei einer Flussrate von $0,5 \text{ ml min}^{-1}$ und einer Eluentenzusammensetzung von n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 % untersucht. Abbildung 6.76 zeigt die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur und Tabelle 6.52 die dazugehörigen chromatographischen Parameter.

Betrachtet man in Abbildung 6.76 zunächst das Chromatogramm bei 50 °C, werden zwei Peaks mit einer Talgröße von 70 % beobachtet, welche vermutlich dem Diastereomerenpaar zugeordnet werden können. Durch die schrittweise Reduzierung der Temperatur laufen die Peaks ineinander und eluieren mit zunehmender Retentionszeit. Dieses Verhalten konnte ebenfalls in Kapitel 6.6.4 in Abbildung 6.65 auf Säule CSP 3 mit 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol beobachtet werden. Bei 10 °C wird eine Peakinversion beobachtet. Hierbei entspricht die Talgröße der Diastereomere 99 % und die der Enantiomere 9 %. Somit liegt im untersuchten Temperaturbereich die optimale Temperatur für dieses chromatographische System bei 10 °C. Infolgedessen wurden die anschließenden Messungen an CSP 3 bei 10 °C durchgeführt.

Tabelle 6.52: Chromatographische Parameter von *rac*-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \text{ } \mu\text{l}$; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %.

T [°C]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
10	19,20	8787	2,09	-	-	-
	19,48	9519	2,14	1,02	0,35	8,72
	20,54	14612	2,31	1,08	1,44	99,08
20	17,23	18274	1,77	-	-	-
	17,50	15957	1,82	1,02	0,50	7,85
	17,74	24102	1,86	1,02	0,49	8,27
25	16,64	8409	1,69	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
30	15,54	8358	1,53	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
40	14,12	19489	1,32	-	-	-
	14,49	8495	1,38	1,05	0,72	22,82
50	13,36	18214	1,22	-	-	-
	13,84	7349	6,80	1,07	0,92	70,34

Wie auf den zuvor untersuchten Säulen CSP 1 bis CSP 4, zeigt auch CSP 5 eine Zunahme der Retentionszeit mit abnehmender Säulentemperatur. Folglich verläuft die Adsorption des Analyten 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf CSP 5 ebenfalls exotherm. Die thermodynamischen Parameter für die Säule CSP 5 wurden über die van't Hoff Gleichung 6.1 und das van't Hoff Diagramm 6.77 bestimmt. Die Änderungen der Enthalpie ΔH , der Entropie ΔS und der freien Enthalpie ΔG konnten mittels der Formeln 4.6 - 4.8 bei 25 °C bestimmt werden. In Tabelle 6.52 sind diese Werte zusammengefasst.

Die Auswertung des van't Hoff Diagramms und die daraus resultierenden Daten ähneln sehr stark denen, die bereits in Kapitel 6.6.4 auf Säule CSP 3 erhalten wurden. Der negative Wert der freien Enthalpie ΔG belegt ebenfalls, dass der Transfer der gelösten 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol Moleküle von der mobilen Phase in die stationäre Phase auch auf CSP 5 exotherm verläuft. Außerdem belegen die negativen Änderungen der Entropie und freien Enthalpie, dass eine Reduzierung der Freiheitsgrade stattfindet und der Transfer des Analyten aus der mobilen in die stationäre Phase bei 25 °C wie auf Säule CSP 3 thermodynamisch begünstigt ist.

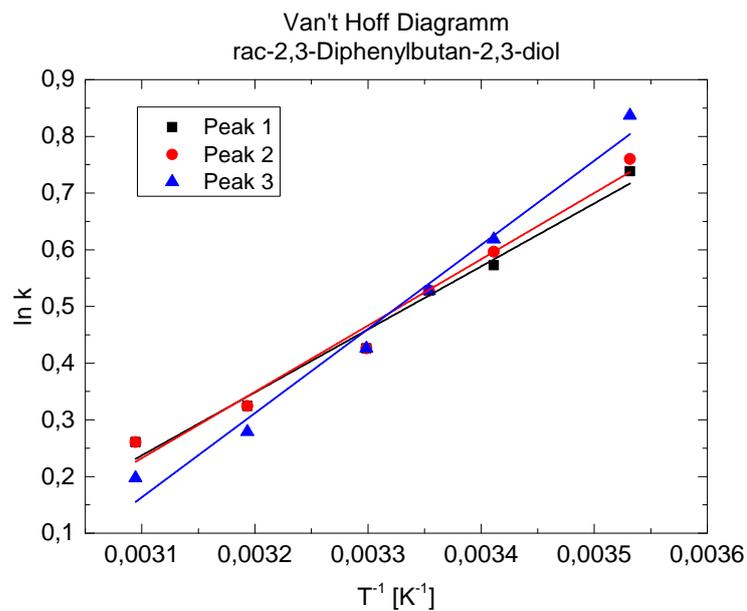


Abbildung 6.77: Van't Hoff Diagramm von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf CSP 5.

Tabelle 6.54: Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf Säule CSP 5.

2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	ΔS [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]
Peak 1	-9,24±0,07	-25,62±0,03	-1,60±0,07
Peak 2	-9,72±0,07	-27,16±0,03	-1,62±0,08
Peak 3	-12,34±0,08	-35,85±0,03	-1,65±0,09

Die Wechselwirkungen zwischen dem Analyten 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 5 wurden in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels untersucht. Hierbei wurde der Isopropanolgehalt des Eluentengemischs verändert. Das 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol wurde auf der Säule CSP 5 bei 10 °C und einer Flussrate von 0,5 ml min⁻¹ mit einer Abnahme an Isopropanol in der mobilen Phase getestet. Die Eluentenzusammensetzungen wurden in einem Bereich von 10 % bis 0,5 % Isopropanol in n-Heptan gewählt. Abbildung 6.78 zeigt die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels und Tabelle 6.56 die entsprechenden chromatographischen Parameter.

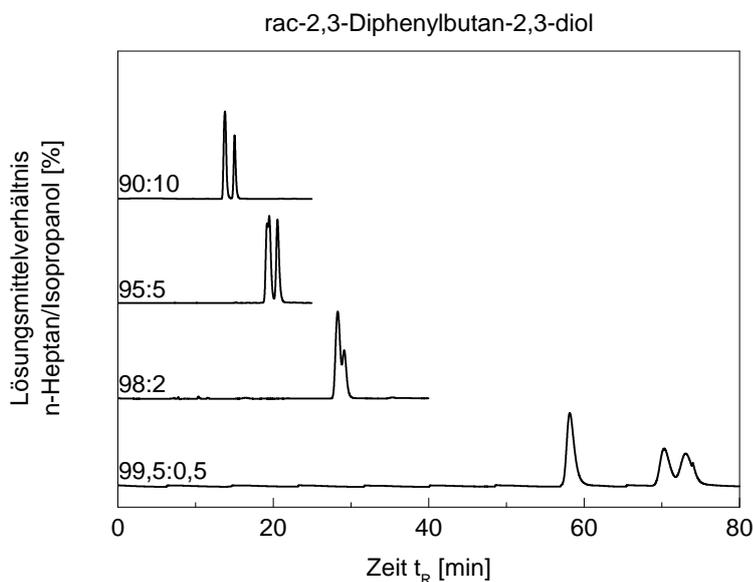


Abbildung 6.78: Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Temperatur: 10 °C.

Tabelle 6.56: Chromatographische Parameter von *rac*-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel. Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Temperatur: 10°C .

n-Heptan/Isopropanol [%]	t_R [min]	N	k	α	R_S	ϑ [%]
99,5:0,5	58,15	16672	8,04	-	-	-
	70,30	13577	9,93	1,23	5,78	99,08
	73,06	8023	10,36	1,04	0,98	50,63
98:2	28,33	9423	3,44	-	-	-
	29,17	6650	3,57	1,04	0,65	49,88
95:5	19,20	8787	2,09	-	-	-
	19,48	9519	2,14	1,02	0,35	8,72
	20,54	14612	2,31	1,08	1,44	95,08
90:10	13,77	7550	1,21	-	-	-
	15,02	15165	1,41	1,17	2,23	99,56

Wird wie in Kapitel 6.6.4 auf Säule CSP 3 zunächst das Chromatogramm mit einem Isopropanolgehalt von 10 % betrachtet, so werden zwei Peaks beobachtet, welche vermutlich dem Diastereomerenpaar zugeordnet werden können. Durch die Reduzierung des Isopropanolgehalts auf 5 % entsteht eine Schulter im ersten Peak und die Peaks eluieren zu einem späteren Zeitpunkt. Bei 2 % Isopropanol eluieren die Peaks nahezu zur selben Zeit, wobei eine Schulter sichtbar ist. Wird der Isopropanolgehalt auf 0,5 % reduziert, so wird wie bei CSP 3 eine Peakinversion beobachtet. Die Talgröße der Diastereomere liegt bei 99 % und die der Enantiomere bei 51 %.

Die berechneten Parameter mit den entsprechenden Diagrammen belegen, dass für die betrachteten Eluentenzusammensetzungen für dieses chromatographische System die optimalen Bedingungen bei einer Eluentenzusammensetzung von 0,5 % Isopropanol in n-Heptan liegen. Hierbei können alle drei möglichen Peaks von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol identifiziert werden.

In Abbildung 6.79 ist das Chromatogramm der Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol unter den zuvor optimierten Bedingungen abgebildet. Bei einer Eluentenzusammensetzung von 0,5 % Isopropanol in n-Heptan bei 10°C konnte eine 99%ige und eine 51%ige Basislinientrennung der Diastereomere sowie der Enantiomere erzielt werden.

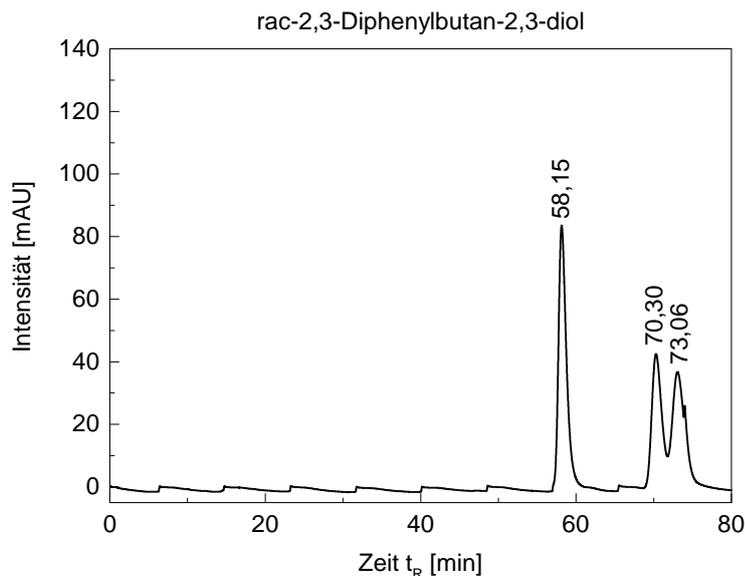


Abbildung 6.79: Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol. Bedingungen: Fluss: $0,5 \text{ ml min}^{-1}$; Injektionsvolumen: $0,5 \mu\text{l}$; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 99,5 %/0,5 %; Temperatur 10°C .

Wie in Abbildung 6.80 dargestellt, kann der Selektor der CSP 5 prinzipiell die selben Wechselwirkungen ausbilden wie CSP 1, CSP 2 und CSP 3. Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Wechselwirkungen können über die Carbonylgruppe und das tertiäre Amin des Oxazolidinons ausgebildet werden. Ebenfalls möglich sind π - π -Wechselwirkungen über das aromatische System. Die chiralen Selektoren CSP 2 und CSP 3 sind beide in der α -Position zum Stickstoffatom substituiert. Beide unterscheiden sich jedoch darin, dass CSP 2 benzylsubstituiert und CSP 3 phenylsubstituiert sind. In Bezug auf die Trennung des 2,3-Diphenylbutan-2,3-diols konnten an CSP 2 ausschließlich die Diastereomere getrennt werden, da nur zwei Wechselwirkungen zwischen Analyt und CSP möglich waren. An CSP 3 gelang neben der Trennung der Diastereomere auch die der Enantiomere. Unter Betrachtung der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie ist das durch die zusätzliche π - π -Wechselwirkung der aromatischen Systeme von Analyt und Selektor möglich. CSP 5 ist, wie auch CSP 3 phenylsubstituiert, unterscheidet sich jedoch in der Regioisomerie durch die Funktionalisierung in β -Position zum Stickstoffatom. Wird nun die Trennung des 2,3-Diphenylbutan-2,3-diols betrachtet, so ist das Ergebnis vergleichbar mit dem auf CSP 3 erhaltenen. Die Diastereomere werden ebenfalls zu 99 % getrennt, wobei die Enantiomere nur zu 51 % getrennt werden und nicht zu 74 % wie bei CSP 3. Einer der Gründe dafür, kann in der schlechteren Überlappung der Orbitale der π -Systeme durch die größere räumliche Distanz liegen. Die Betrachtung der untersuchten CSP in Hinblick auf die Trennung des 2,3-Diphenylbutan-2,3-diols legt den Schluss nahe, dass CSP 3 für diesen Analyten am geeignetsten ist.

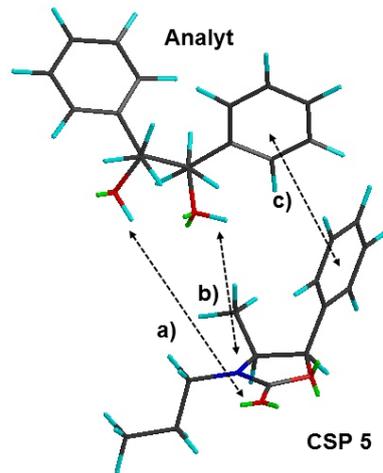


Abbildung 6.80: Mögliche Wechselwirkungen zwischen (2*R*,3*R*)-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 5. a) und b) Wasserstoffbrückenbindung, c) π - π -Wechselwirkung

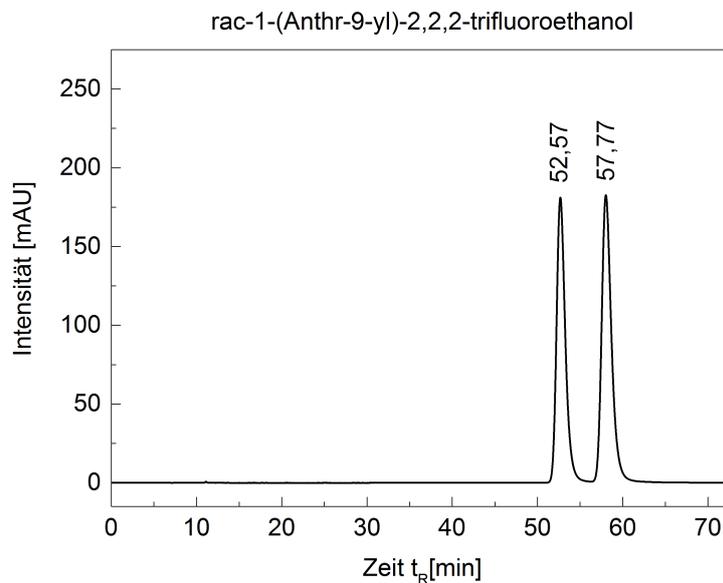


Abbildung 6.81: Trennung von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol. Bedingungen: Fluss: 0,5 ml min^{-1} ; Injektionsvolumen: 0,5 μl ; Eluent: *n*-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur 10 °C.

In Kapitel 6.6.2 ist die Methodenentwicklung zur Trennung von Analyten auf CSP 1 ausführlich beschrieben. Für eine bessere Vergleichbarkeit der chiralen Selektoren untereinander, wurden auf CSP 5 weitere Messungen bei 10 °C, einer Flussrate von 0,5 ml min^{-1} und einer Eluentenzusammensetzung von 95 %/5 % *n*-Heptan in Isopropanol durchgeführt. Abbildung 6.81 zeigt, dass die Enantiomere des 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanols zu 99 % basisliniengetrennt werden konnten.

Diese Trennung konnte ebenfalls auf CSP 1 und CSP 2 erzielt werden. Aufgrund des Endcappings von CSP 2 und CSP 5 sollen ausschließlich diese beiden Phasen miteinander verglichen werden. Auf CSP 2 konnte eine 91%ige und auf CSP 5 eine 99%ige Trennung der Enantiomere beobachtet werden. Wie in Abbildung 6.82 dargestellt, sind auf CSP 5 prinzipiell die gleichen Wechselwirkungen möglich wie auf CSP 2. Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Wechselwirkungen werden über die Carbonylgruppe und das tertiäre Amin des Oxazolidinons ausgebildet. Über das aromatische System kommt es zusätzlich zu π - π -Wechselwirkungen.

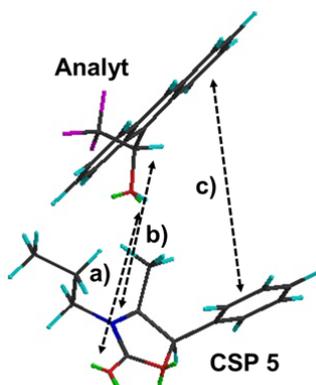


Abbildung 6.82: Mögliche Wechselwirkungen zwischen (*R*)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und CSP 5. a) und b) Wasserstoffbrückenbindung, c) π - π -Wechselwirkung

Der Phenylsubstituent in β -Position zum Stickstoffatom ist für dieses Chromatographische System in der optimalen Position, welches durch die vollständige Basislinientrennung der 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol Enantiomere belegt wird. Gestützt wird diese Beobachtung dadurch, dass bei Anbringung des Phenylsubstituenten in α -Position wie bei CSP 3 keine Trennung beobachtet werden konnte. In diesem Fall finden aufgrund der räumlichen Distanz keine π - π -Wechselwirkungen statt. Anders ist die Situation beim chiralen Selektor von CSP 2, da dieser anstelle des Phenylsubstituenten eine Benzylgruppe in α -Position trägt. Der Benzylsubstituent ist beweglicher und kann sich räumlich zum π -Elektronensystem des 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol besser ausrichten, um Wechselwirkungen auszubilden. Diese sind im Vergleich zu CSP 5 nicht optimal, was im Ergebnis zu einer ca. 8%igen schlechteren Trennung führt.

Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt die Entwicklung einer Syntheseroute von chiralen stationären Phasen basierend auf Evans-Auxiliar-Derivaten als Selektoren unter Verwendung von Kieselgel als Trägermaterial (Abb. 7.1). Durch unterschiedliche analytische Messmethoden konnte der Erhalt der CSP erfolgreich nachgewiesen werden. Mit diesen Materialien wurden in der HPLC enantioselektive Trennungen erzielt. Des Weiteren konnten anhand von temperaturabhängigen Messungen Rückschlüsse auf die Art der Wechselwirkungen zwischen den Analyten und den einzelnen CSP gezogen werden.

Als Erstes wurde eine einstufige Syntheseroute zur Funktionalisierung von Evans-Auxiliar-Derivaten untersucht. Die Funktionalisierung mittels einer nukleophilen Substitution war erfolglos. Aufgrund der mesomeren Grenzstruktur des deprotonierten Evans-Auxiliars entstehen zwei nukleophile Positionen, welche zur Bildung von Nebenprodukten führen. Eine Isolierung des Zielmoleküls war nicht möglich.

Daraufhin wurde eine zweistufige Syntheseroute geprüft. Hierbei wurde eine Allylierung mit einer darauffolgenden platinkatalysierten Hydrosilylierung durchgeführt. Trotz der hohen Hydrolyseempfindlichkeit konnte das Zielmolekül durch verschiedene spektroskopische Methoden nachgewiesen werden.

Die Regioselektivität der Hydrosilylierung wurde mittels des Speier- und Karstedt-Katalysators untersucht. Eine platinkatalysierte Hydrosilylierung an Olefinen erfolgt in der Regel nach Anti-Markownikoff. Durch sterische Hinderung verläuft die Hydrosilylierung mit dem Speier-Katalysator nach Markownikoff und führt zur Bildung des β -Produkts. Die Wahl des Karstedt-Katalysators verschiebt das Gleichgewicht auf die Seite des gewünschten γ -Produkts.

Die entwickelte Syntheseroute zur Funktionalisierung des Evans-Auxiliars konnte auch auf andere Evans-Auxiliar-Derivate erfolgreich angewendet werden.

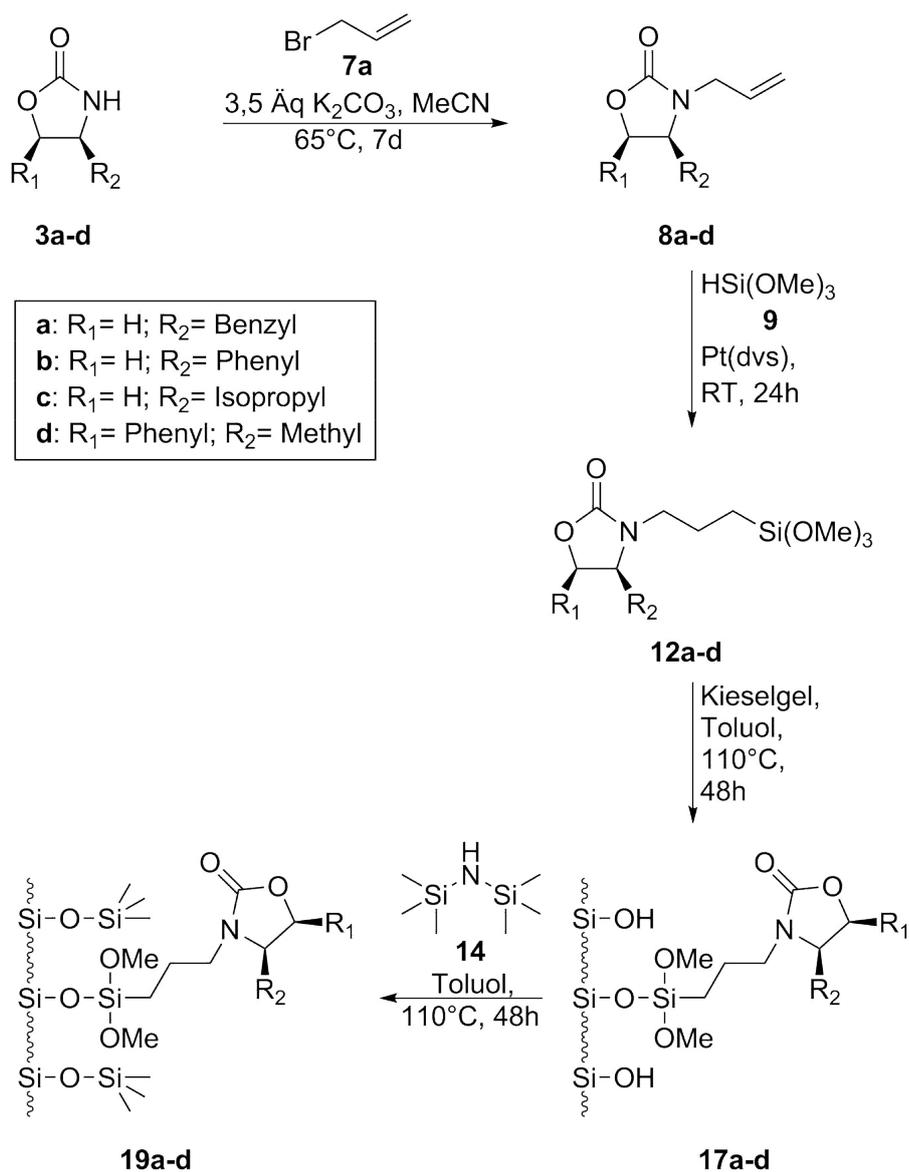


Abbildung 7.1: Synthese einer chiralen stationären Phase ausgehend von Evans-Auxiliar-Derivaten.

Die erfolgreiche Modifizierung von Kieselgel mit dem funktionalisierten Evans-Auxiliar wurde mittels ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektroskopie kontrolliert. Unter wasserfreien Bedingungen in Toluol konnten bei der Modifizierung die höchsten Belegungsgrade erzielt werden. Bezogen auf den Stickstoffgehalt beträgt die Anzahl der chiralen Selektoren bei jeder synthetisierten Phase 1,7 bis 2,0 Moleküle pro nm^2 . Mittels der ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie konnten Aussagen über die Funktionalität der Silane auf der Kieselgeloberfläche getroffen werden.

Es bestätigt sich, dass aufgrund der Sterik maximal 50 % der Silanolgruppen der Kieselgeloberflä-

che modifiziert werden können. Dies führte zu den Untersuchungen der Endcapping Reagenzien von TMCS und HMDS. Die höchsten Belegungsgrade wurden durch TMCS mit Morpholin als Aktivator erzielt. Allerdings adsorbiert das Morpholin irreversibel in den Poren des Trägermaterials und verringert dadurch die spezifische Oberfläche. Aus diesem Grund wurde HMDS als Endcappingreagenz verwendet.

Diese Ergebnisse machten die Synthese und vollständige Charakterisierung von vier unterschiedlichen CSP möglich.

Im nächsten Schritt wurden die synthetisierten stationären Phasen CSP 2 bis CSP 5 auf ihre enantioselektiven Eigenschaften in der HPLC untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich gut mit der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie, welche eine enantioselektive Trennung beispielsweise durch Wasserstoffbrücken oder π - π -Wechselwirkungen an drei Punkten zwischen Analyt und Selektor voraussetzt, begründen. CSP 4 unterscheidet sich von den anderen Selektoren durch das Fehlen eines aromatischen Substituenten und kann folglich nur zwei Wechselwirkungen eingehen. Deshalb ist dieser Selektor ungeeignet. CSP 2, CSP 3 und CSP 5 tragen Benzyl- oder Phenylsubstituenten, die sich allerdings stereochemisch unterscheiden. Der Einfluss der Stereochemie und der daraus resultierenden Wechselwirkung zwischen Analyt und Selektor spiegelt sich in der Trennwirkung wieder. Der Analyt 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol konnte beispielsweise an CSP 2 nur in die Diastereomere aufgetrennt werden, wohingegen CSP 3 und CSP 5 eine Trennung der Enantiomere zuließen. Das 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol konnte auf CSP 3 nicht getrennt werden, wohingegen eine 91%ige Trennung auf CSP 2 möglich war. Als Ergebnis der optimalen Wechselwirkungen zwischen Analyten und Selektor gelang an CSP 5 eine 99%ige Basislinientrennung der Enantiomere.

7.2 Ausblick

Diese Arbeit zeigt, dass die Idee, Evans-Auxiliare als chirale Selektoren in der HPLC zu verwenden, durchaus Potenzial hat. Diese Materialien sind leicht zugänglich aus dem Chiral Pool und erwiesen sich in ersten Versuchen als geeignet für die enantioselektive Trennung.

Im Rahmen der Arbeit wurde eine Syntheseroute für die Darstellung der CSP entwickelt, welche sich auch auf andere Auxiliare übertragen lässt. Dadurch ist eine Vielzahl weiterer neuer CSP zugänglich, welche in weiteren Arbeiten synthetisiert und im Hinblick auf ihre enantioselektive Trennleistung untersucht werden können.

Die Auswertung der enantioselektiven Trennungen an den verschiedenen CSP zeigte, welche Wechselwirkung zwischen Analyt und Selektor für eine erfolgreiche Trennung notwendig sind. Jedoch zeigten die Ergebnisse ebenfalls, dass bereits kleine Änderungen an der Geometrie des

Selektors über den Erfolg einer Trennung entscheiden. Weitere Arbeiten könnten, auf Basis der Ergebnisse, gezielter passende Analyten für die dargestellten CSP auswählen. Des Weiteren wären DFT-Rechnungen geeignet, um detailliertere Aussagen über die Art der Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der CSP treffen zu können.

Literaturverzeichnis

- [1] GRÜNENTHAL: Die Contergan-Tragödie - Unser Weg 1946 - 2006, **2007**.
- [2] LENZ, W.; PFEIFFER, R.; KOSENOW, W.; HAYMAN, D.: Thalidomide and congenital abnormalities, *The Lancet*, **1962**-Jan, 279 (7219), 45 – 46, DOI: 10.1016/s0140-6736(62)92665-x.
- [3] BÜTZER, P.: Contergan, Thalidomid - Eine systemdynamische Analyse, *Pädagogische Hochschule St. Gallen*, **2009**.
- [4] SCRIBA, G. K. E.: Moleküle im Spiegel - Enantiomerentrennung mittels Kapillarelektrophorese, *Friedrich Schiller Universität*, **2011**.
- [5] LIEDER, C.: Eignung von metallorganischen Gerüstverbindungen als stationäre Phase in der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), Dissertation, **2017**.
- [6] BRUCE, P. Y.: *Organische Chemie*, **2007**, Pearson Education, Inc.
- [7] H. D. BELITZ, W. GROSCH, P. S.: *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, **2001**, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- [8] BROGDEN, R.; HEEL, R.; SPEIGHT, T.; AVERY, G.: Naproxen up to Date, *Drugs*, **1979**-Oct, 18 (4), 241 – 277, DOI: 10.2165/00003495-197918040-00001.
- [9] ADAMS, S. S.; BRESLOFF, P.; MASON, C. G.: Pharmacological differences between the optical isomers of ibuprofen: evidence for metabolic inversion of the (-)-isomer, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **1976**-Mar, 28 (3), 256 – 257, DOI: 10.1111/j.2042-7158.1976.tb04144.x.
- [10] *Chiral Chromatography Column Market worth 87.8 Million Dollar by 2018*, <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/chiral-chromatography-columns.asp>.
- [11] *Chiral Separation Column Market by Application (Gas Chromatography System, Liquid Chromatography System, Supercritical Fluid Chromatography System*,

- Thin Layer Chromatography System, Others) - Global Forecast to 2019*, **2015-Februar**, <http://www.researchandmarkets.com/reports/3161149/chiral-separation-column-market-by-application>.
- [12] OJIMA, I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **1993**, VCH Publishers Inc.
- [13] BLASER, H. U.: The chiral pool as a source of enantioselective catalysts and auxiliaries, *Chem. Rev.*, **1992-Jul**, 92 (5), 935 – 952, DOI: 10.1021/cr00013a009.
- [14] KARGER, B. L.: HPLC: Early and Recent Perspectives, *Journal of Chemical Education*, **1997-Jan**, 74 (1), 45, DOI: 10.1021/ed074p45.
- [15] MEYER, V. R.: *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*, **2009**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [16] LINDSAY, S.: *Einführung in die HPLC*, **1996**, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH.
- [17] YANG, C.-X.; YAN, X.-P.: Metal-Organic Framework MIL-101(Cr) for High-Performance Liquid Chromatographic Separation of Substituted Aromatics, *Anal. Chem.*, **2011-Sep**, 83 (18), 7144 – 7150, DOI: 10.1021/ac201517c.
- [18] ETTRE, L. S.: Nomenclature for chromatography (IUPAC Recommendations 1993), *Pure and Applied Chemistry*, **1993-Jan**, 65 (4), DOI: 10.1351/pac199365040819.
- [19] LEIBNITZ, S.: *Handbuch der Gaschromatographie*, **1984**, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G.
- [20] ENGEWALD, W.: *Chromatogramme richtig integrieren und bewerten*, **Weinheim 2008**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [21] WINKLMAIR: *Versuch HPLC*, **2016-02**, <http://www.winklmair.de/ian/Praktikum/HPLC.pdf>.
- [22] ELGASS, H.; ENGELHARDT, H.; HALASZ, I.: Reproduzierbare Methode zum Packen von Trennsäulen für die Chromatographie mit Kieselgel, *Fresenius Zeitschrift für analytische Chemie*, **1979**, 294 (2-3), 97–106, DOI: 10.1007/BF00523928.
- [23] DALGLIESH, C. E.: 756. The optical resolution of aromatic amino-acids on paper chromatograms, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3940, DOI: 10.1039/jr9520003940.
- [24] ALLENAMARK, S. G.: *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, **1988**, Ellis Horwood Limited.
- [25] PIRKLE, W. H.; SIKKenga, D. L.: Resolution of optical isomers by liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, **1976-Aug**, 123 (2), 400 – 404, DOI: 10.1016/s0021-9673(00)82210-4.
- [26] PIRKLE, W. H.; FINN, J. M.; SCHREINER, J. L.; HAMPER, B. C.: A widely useful chiral stationary phase for the high-performance liquid chromatography separation of enantiomers, *Journal of the American Chemical Society*, **1981-Jul**, 103 (13), 3964 – 3966, DOI: 10.1021/ja00403a076.

- [27] PIRKLE, W. H.; POCHAPSKY, T. C.: Intermolecular proton[proton] nuclear Overhauser effects in diastereomeric complexes: support for a chromatographically derived chiral recognition model, *Journal of the American Chemical Society*, **1986**-Sep, *108* (18), 5627 – 5628, DOI: 10.1021/ja00278a045.
- [28] AHUJA, S.: *Chiral Separations by Chromatography*, **2000**, Oxford University Press, Inc.
- [29] HENDERSON, G. M.; RULE, H. G.: 332. A new method of resolving a racemic compound, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1568, DOI: 10.1039/jr9390001568.
- [30] KOTAKE, M.; SAKAN, T.; NAKAMURA, N.; SENOH, S.: Resolution inot optical isomers of some amino acids by paper chromatography, *Journal of the American Chemical Society*, **1951**-Jun, *73* (6), 2973 – 2974, DOI: 10.1021/ja01150a548.
- [31] RÜEDI, P.: Enantiomerentrennung mit HPLC; eine allgemeine Übersicht, in: *Vortrag HPLC-Seminar Winterthur 1991*, **1992**.
- [32] STEWART, K. K.; DOHERTY, R. F.: Resolution of DL-Tryptophan by Affinity Chromatography on Bovine-Serum Albumin-Agarose Columns, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1973**, *70*, 2850 – 2852.
- [33] ALLENMARK, S.; BOMGREN, B.; BOREN, H.: Direct liquid chromatographic separation of enantiomers on immobilized protein stationary phases, *Journal of Chromatography A*, **1983**-Jan, *264*, 63 – 68, DOI: 10.1016/s0021-9673(01)95006-x.
- [34] DAVANKOV, V.; ROGOZHIN, S.; SEMECHKIN, A.; BARANOV, V.; SANNIKOVA, G.: Ligand-exchange chromatography of racemates, *Journal of Chromatography A*, **1974**-Jun, *93* (2), 363 – 367, DOI: 10.1016/s0021-9673(01)85399-1.
- [35] VOGT, C.: *High Performance Liquid Chromatography HPLC*, **2015**, <http://www.unics.uni-hannover.de/analytik/Lehre/HPLC.pdf>.
- [36] BERGNA; KIRKLAND: Spray dried silica for Chromatography, **1978**-Dezember, Patent US 4131542.
- [37] UNGER, K.; SHICK-KALB, J.: Poröses Siliciumdioxid, **1971**-09, Patent DE2155281.
- [38] WIBERG, N.: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, **2007**, De Gruyter.
- [39] UNGER, K. K.: *Porous Silica - its properties and use as support in column liquid chromatography*, **1979**, Elsevier/North-Holland Inc.
- [40] DUNLAP, C. J.; CARR, P. W.; MCNEFF, C. V.; STOLL, D.: Peer Reviewed: Zirconia Stationary Phases for Extreme Separations, *Analytical Chemistry*, **2001**, *73* (21), 598 A–607 A, DOI: 10.1021/ac012530z.
- [41] LAURENT, C.; BILLIET, H. A. H.; DE GALAN, L.: On the use of alumina in HPLC with aqueous mobile phases at extreme pH, *Chromatographia*, **1983**-May, *17* (5), 253 – 258, DOI: 10.1007/bf02263034.
- [42] NAWROCKI, J.; DUNLAP, C.; MCCORMICK, A.; CARR, P.: Part I. Chromatography using ultra-stable metal oxide-based stationary phases for HPLC, *Journal of Chromatography A*, **2004**-Feb, *1028* (1), 1 – 30, DOI: 10.1016/j.chroma.2003.11.052.

- [43] FERREY, G.; MELLOTT-DRAZNIKS, C.; SERRE, C.; MILLANGE, F.: Crystallized Frameworks with Giant Pores: Are There Limits to the Possible?, *Acc. Chem. Res.*, **2005**-Apr, 38 (4), 217 – 225, DOI: 10.1021/ar040163i.
- [44] KASKEL, S.: Poren per Baukasten, *Nachrichten aus der Chemie*, **2005**-Apr, 53 (4), 394 – 399, DOI: 10.1002/nadc.20050530407.
- [45] KIM, K.; SEO, J. S.; WHANG, D.; LEE, H.; JUN, S. I.; OH, J.; JEON, Y. J.: A homochiral metal organic porous material for enantioselective separation and catalysis, *Nature*, **2000**-Apr, 404 (6781), 982 – 986, DOI: 10.1038/35010088.
- [46] AHMAD, R.; WONG-FOY, A. G.; MATZGER, A. J.: Microporous Coordination Polymers As Selective Sorbents for Liquid Chromatography, *Langmuir*, **2009**-Oct, 25 (20), 11977 – 11979, DOI: 10.1021/la902276a.
- [47] PADMANABAN, M.; MÜLLER, P.; LIEDER, C.; GEDRICH, K.; GRÜNKER, R.; BON, V.; SENKOVSKA, I.; BAUMGÄRTNER, S.; OPELT, S.; PAASCH, S.; BRUNNER, E.; GLORIUS, F.; KLEMM, E.; KASKEL, S.: Application of a chiral metal organic framework in enantioselective separation, *Chemical Communications*, **2011**, 47 (44), 12089, DOI: 10.1039/c1cc14893a.
- [48] EVANS, D. A.; ENNIS, M. D.; MATHRE, D. J.: Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of alpha-substituted carboxylic acid derivatives, *Journal of the American Chemical Society*, **1982**-Mar, 104 (6), 1737 – 1739, DOI: 10.1021/ja00370a050.
- [49] MCKENNON, M. J.; MEYERS, A. I.; DRAUZ, K.; SCHWARM, M.: A convenient reduction of amino acids and their derivatives, *J. Org. Chem.*, **1993**-Jun, 58 (13), 3568 – 3571, DOI: 10.1021/jo00065a020.
- [50] YAMAMOTO, Y.; ONUKI, S.; YUMOTO, M.; ASAO, N.: Radical Reaction Initiated and Stereocontrolled by Zinc Chloride, *HETEROCYCLES*, **1998**, 47 (2), 765, DOI: 10.3987/com-97-s(n)71.
- [51] BRÜCKNER, R.: *Reaktionsmechanismen*, 978-3-8274-1579-0, **2007**, Springer-Verlag.
- [52] ARKLES, B.: *Silane Coupling Agents Connecting Across Boundaries*, **2014**, <http://www.gelest.com/goods/pdf/brochures/couplingagents.pdf>.
- [53] HOSOMI, A.; SAKURAI, H.: Syntheses of gamma,delta-unsaturated alcohols from allylsilanes and carbonyl compounds in the presence of titanium tetrachloride, *Tetrahedron Letters*, **1976**-Apr, 17 (16), 1295 – 1298, DOI: 10.1016/s0040-4039(00)78044-0.
- [54] MUKAIYAMA, T.; NARASAKA, K.; BANNO, K.: New aldol type reaction, *Chemistry Letters*, **1973**, (9), 1011 – 1014, DOI: 10.1246/c1.1973.1011.
- [55] PETERSON, D. J.: Carbonyl olefination reaction using silyl-substituted organometallic compounds, *Journal of Organic Chemistry*, **1968**-Feb, 33 (2), 780 – 784, DOI: 10.1021/jo01266a061.
- [56] ELSCHENBROICH, C.: *Organometall-Chemie*, **2008**, Teubner Verlag.
- [57] KRAUSE, N.: *Metallorganische Chemie*, **1996**, Spektrum Akademischer Verlag GmbH.

- [58] OHMURA, N.; NAKAMURA, A.; HAMASAKI, A.; TOKUNAGA, M.: Hydrolytic Deallylation of N -Allyl Amides Catalyzed by Pd II Complexes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**-Oct, 2008 (30), 5042 – 5045, DOI: 10.1002/ejoc.200800771.
- [59] JIANG, L.; JOB, G. E.; K LAPARS, A.; BUCHWALD, S. L.: Copper-Catalyzed Coupling of Amides and Carbamates with Vinyl Halides, *Organic Letters*, **2003**-Oct, 5 (20), 3667 – 3669, DOI: 10.1021/ol1035355c.
- [60] NGUYEN, T. B.; MARTEL, A.; DHAL, R.; DUJARDIN, G.: 1,3-Dipolar Cycloaddition of N -Substituted Dipolarophiles and Nitrones: Highly Efficient Solvent-Free Reaction, *J. Org. Chem.*, **2008**-Apr, 73 (7), 2621 – 2632, DOI: 10.1021/jo702490w.
- [61] JESCHKE, S.; GENTSCHKEV, A.-C.; WIEMHÖFER, H.-D.: Disiloxanes with cyclic or non-cyclic carbamate moieties as electrolytes for lithium-ion batteries, *Chemical Communications*, **2013**, 49 (12), 1190, DOI: 10.1039/c2cc38326h.
- [62] STEINBORN, D.: *Grundlagen der Metallorganischen Komplexkatalyse*, **2010**, Vieweg+Teubner.
- [63] RIEDEL, E.: *Moderne Anorganische Chemie*, **2007**, De Gruyter.
- [64] CHALK, A. J.; HARROD, J. F.: Homogeneous Catalysis. II. The Mechanism of the Hydrosilylation of Olefins Catalyzed by Group VIII Metal Complexes 1, *Journal of the American Chemical Society*, **1965**-Jan, 87 (1), 16 – 21, DOI: 10.1021/ja01079a004.
- [65] CRABTREE, R. H.: *The Organometallic Chemistry of the transition Metals*, 4 Ed., **2005**.
- [66] KARSTEDT, B. D.: Platinum complexes of unsaturated siloxanes and platinum containing organopolysiloxanes, **1973**, Patent U.S.3775452 A.
- [67] FAGLIONI, F.; BLANCO, M.; GODDARD, W. A.; SAUNDERS, D.: Heterogeneous Inhibition of Homogeneous Reactions: Karstedt Catalyzed Hydrosilylation, *Journal of Physical Chemistry B*, **2002**-Feb, 106 (7), 1714 – 1721, DOI: 10.1021/jp0128933.
- [68] BECK, J. S.; VARTULI, J. C.; ROTH, W. J.; LEONOWICZ, M. E.; KRESGE, C. T.; SCHMITT, K. D.; CHU, C. T. W.; OLSON, D. H.; SHEPPARD, E. W.; MCCULLEN, S. B.; ET AL.: A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**-Dec, 114 (27), 10834 – 10843, DOI: 10.1021/ja00053a020.
- [69] KRESGE, C. T.; LEONOWICZ, M. E.; ROTH, W. J.; VARTULI, J. C.; BECK, J. S.: Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism, *Nature*, **1992**-Oct, 359 (6397), 710 – 712, DOI: 10.1038/359710a0.
- [70] STEIN, A.; MELDE, B. J.; SCHRODEN, R. C.: Hybrid Inorganic-Organic Mesoporous Silicates - Nanoscopic Reactors Coming of Age, *Advanced Materials*, **2000**-Oct, 12 (19), 1403 – 1419, DOI: 10.1002/1521-4095(200010)12:19<1403::aid-adma1403>3.0.co;2-x.
- [71] HOFFMANN, F.; CORNELIUS, M.; MORELL, J.; FROEBA, M.: Silica-Based Mesoporous Organic - Inorganic Hybrid Materials, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**-May, 45 (20), 3216 – 3251, DOI: 10.1002/anie.200503075.

- [72] KICKELBICK, G.: Hybrid Inorganic - Organic Mesoporous Materials, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**-Jun, *43* (24), 3102 – 3104, DOI: 10.1002/anie.200301751.
- [73] WIGHT, A. P.; DAVIS, M. E.: Design and Preparation of Organic - Inorganic Hybrid Catalysts, *Chem. Rev.*, **2002**-Oct, *102* (10), 3589 – 3614, DOI: 10.1021/cr010334m.
- [74] JOHNSON, B. F. G.; RAYNOR, S. A.; SHEPHARD, D. S.; MASHMEYER, T.; MASHMEYER, T.; THOMAS, J. M.; SANKAR, G.; BROMLEY, S.; OLDROYD, R.; GLADDEN, L.; ET AL.: Superior performance of a chiral catalyst confined within mesoporous silica, *Chem. Commun.*, **1999**, (13), 1167 – 1168, DOI: 10.1039/a902441g.
- [75] MACQUARRIE, D. J.: Direct preparation of organically modified MCM-type materials. Preparation and characterisation of aminopropyl - MCM and 2-cyanoethyl - MCM, *Chem. Commun.*, **1996**, (16), 1961 – 1962, DOI: 10.1039/cc9960001961.
- [76] SUBBA RAO, Y. V.; DE VOS, D. E.; BEIN, T.; JACOBS, P. A.: Practical heterogenisation of an active manganese triazacyclononane epoxidation catalyst via surface glycidylation, *Chem. Commun.*, **1997**, (4), 355 – 356, DOI: 10.1039/a608016b.
- [77] PURSCH, M.; SANDER, L. C.; ALBERT, K.: Peer Reviewed: Understanding Reversed-Phase LC with solid-state NMR, *Anal. Chem.*, **1999**-Nov, *71* (21), 733A – 741A, DOI: 10.1021/ac990790z.
- [78] SANDER, L. C.; WISE, S. A.: Influence of Stationary Phase Chemistry on Shape Recognition in Liquid Chromatography, *Anal. Chem.*, **1995**-Sep, *67* (18), 3284 – 3292, DOI: 10.1021/ac00114a027.
- [79] WIRTH, M. J.; FATUNMBI, H. O.: Horizontal polymerization of mixed trifunctional silanes on silica: a potential chromatographic stationary phase, *Anal. Chem.*, **1992**-Nov, *64* (22), 2783 – 2786, DOI: 10.1021/ac00046a022.
- [80] ZHURAVLEV, L.: The surface chemistry of amorphous silica. Zhuravlev model, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **2000**-Nov, *173* (1-3), 1 – 38, DOI: 10.1016/s0927-7757(00)00556-2.
- [81] POOLE, C. F.: *The Essence of Chromatography*, **2002**, Elsevier BV.
- [82] NAHUM, A.; HORVATH, C.: Surface silanols in silica-bonded hydrocarbonaceous stationary phases, *Journal of Chromatography A*, **1981**-Jan, *203*, 53 – 63, DOI: 10.1016/s0021-9673(00)80281-2.
- [83] BIJ, K. E.; HORVATH, C.; MELANDER, W. R.; NAHUM, A.: Surface silanols in silica-bonded hydrocarbonaceous stationary phases, *Journal of Chromatography A*, **1981**-Jan, *203*, 65 – 84, DOI: 10.1016/s0021-9673(00)80282-4.
- [84] VAN DER MAEDEN, F.; VAN RENS, P.; BUYTENHUY, F.; BUURMAN, E.: Quantitative analysis of d-tubocurarine chloride in curare by column liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, **1977**-Nov, *142*, 715 – 723, DOI: 10.1016/s0021-9673(01)92079-5.

- [85] SUDO, Y.: End-capping of octadecylsilylated silica gels by high-temperature silylation, *Journal of Chromatography A*, **1996**-Jun, 737 (2), 139 – 147, DOI: 10.1016/0021-9673(96)00014-3.
- [86] PRYDE, A.: Chemically Bonded Stationary Phases-Preparation and Application to High Speed Liquid Chromatography, *Journal of Chromatographic Science*, **1974**-Sep, 12 (9), 486 – 498, DOI: 10.1093/chromsci/12.9.486.
- [87] LOCHMÜLLER, C.; MARSHALL, D. B.: The effect of end-capping reagent on liquid chromatographic performance, *Analytica Chimica Acta*, **1982**-Oct, 142, 63 – 72, DOI: 10.1016/s0003-2670(01)95268-7.
- [88] ERNST, R. R.: Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance, *Review of Scientific Instruments*, **1966**, 37 (1), 93, DOI: 10.1063/1.1719961.
- [89] PINES, A.: Proton-enhanced NMR of dilute spins in solids, *J. Chem. Phys.*, **1973**, 59 (2), 569, DOI: 10.1063/1.1680061.
- [90] MACIEL, G. E.; SINDORF, D. W.: Silicon-29 NMR study of the surface of silica gel by cross polarization and magic-angle spinning, *Journal of the American Chemical Society*, **1980**-Dec, 102 (25), 7606 – 7607, DOI: 10.1021/ja00545a056.
- [91] SINDORF, D. W.; MACIEL, G. E.: Carbon-13 CP/MAS NMR study of molecular motion in n-alkylsilane bonded to the silica surface, *Journal of the American Chemical Society*, **1983**-Apr, 105 (7), 1848 – 1851, DOI: 10.1021/ja00345a028.
- [92] LIPPMAA, E.; MAEGI, M.; SAMOSON, A.; ENGELHARDT, G.; GRIMMER, A. R.: Structural studies of silicates by solid-state high-resolution silicon-29 NMR, *Journal of the American Chemical Society*, **1980**-Jul, 102 (15), 4889 – 4893, DOI: 10.1021/ja00535a008.
- [93] BAYER, E.; ALBERT, K.; REINERS, J.; NIEDER, M.; MÜLLER, D.: Characterization of chemically modified silica gels by ²⁹Si and ¹³C cross-polarization and magic angle spinning nuclear magnetic resonance, *Journal of Chromatography A*, **1983**-Jan, 264, 197 – 213, DOI: 10.1016/s0021-9673(01)95023-x.
- [94] HÄNISCH, S.: Entwicklung einer chiralen stationären Phase für die HPLC ausgehend von (S)-Phenylalanin, Masterarbeit, Universität Stuttgart, **2015**.
- [95] NUNEZ, A. L.: Funktionalisierung von (S)-4-Benzylloxazolidin-2-on mit anschließender Verankerung auf Kieselgel, Masterarbeit, Universität Stuttgart, **2015**.
- [96] ULLMANN, F.; SPONAGEL, P.: Ueber die Phenylirung von Phenolen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1905**-Mar, 38 (2), 2211 – 2212, DOI: 10.1002/cber.190503802176.
- [97] GOLDBERG, I.: Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1906**-Mar, 39 (2), 1691 – 1692, DOI: 10.1002/cber.19060390298.
- [98] HURTLEY, W. R. H.: CCXLIV.-Replacement of halogen in orthobromo-benzoic acid, *J. Chem. Soc.*, **1929**, 0 (0), 1870 – 1873, DOI: 10.1039/jr9290001870.
- [99] EVANO, G.; BLANCHARD, N.; TOUMI, M.: Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis, *Chem. Rev.*, **2008**-Aug, 108 (8), 3054 – 3131, DOI: 10.1021/cr8002505.

- [100] FELTENBERGER, J. B.; HAYASHI, R.; TANG, Y.; BABIASH, E. S. C.; HSUNG, R. P.: Enamide-Benzyne-[2 + 2] Cycloaddition: Stereoselective Tandem [2 + 2]-Pericyclic Ring-Opening - Intramolecular N -Tethered [4 + 2] Cycloadditions, *Organic Letters*, **2009**-Aug, *11* (16), 3666 – 3669, DOI: 10.1021/o1901434g.
- [101] SPEIER, J. L.; WEBSTER, J. A.; BARNES, G. H.: The Addition of Silicon Hydrides to Olefinic Double Bonds. Part II. The Use of Group VIII Metal Catalysts, *Journal of the American Chemical Society*, **1957**-Feb, *79* (4), 974 – 979, DOI: 10.1021/ja01561a054.
- [102] MARKO, I. E.: Selective and Efficient Platinum(0)-Carbene Complexes As Hydrosilylation Catalysts, *Science*, **2002**-Oct, *298* (5591), 204 – 206, DOI: 10.1126/science.1073338.
- [103] ZIMMER, S. B. I.: Silanmodifizierte Polyolefine Endgruppenfunktionalisierung und metallkatalysierte Copolymerisation, Dissertation, Technische Universität München, **2012**.
- [104] ANTIC, V. V.; ANTIC, M. P.; GOVEDARICA, M. N.; DVORNIC, P. R.: Kinetics and mechanism of the formation of poly[(1,1,3,3-tetramethyldisiloxanyl)ethylene] and poly(methyldecylsiloxane) by hydrosilylation, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2007**, *45* (11), 2246 – 2258, DOI: 10.1002/pola.21992.
- [105] DOWNING, C. M.; MISSAGHI, M. N.; KUNG, M. C.; KUNG, H. H.: Design and synthesis of readily degradable acyloxysilane dendrimers, *Tetrahedron*, **2011**-Sep, *67* (39), 7502 – 7509, DOI: 10.1016/j.tet.2011.07.068.
- [106] BACHMANN, S.: Entwicklung von neuen stationären Phasen auf der Basis von organisch/anorganischen Hybridmaterialien - Spektroskopische Charakterisierung und Anwendung in der Chromatographie, Dissertation, Eberhard Karl Universität Tübingen, **2001**.
- [107] ADRIAN, J. C.; WILCOX, C. S.: Chemistry of synthetic receptors and functional group arrays. 19. General effects of binding site water exclusion on hydrogen bond based molecular recognition systems: a closed binding site is less affected by environmental changes than an open site, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**-feb, *114* (4), 1398–1403, DOI: 10.1021/ja00030a040.
- [108] GOSWAMI, S.; GHOSH, K.; DASGUPTA, S.: Trogers Base Molecular Scaffolds in Dicarboxylic Acid Recognition, *The Journal of Organic Chemistry*, **2000**-apr, *65* (7), 1907–1914, DOI: 10.1021/jo9909204.
- [109] TENTEN, C.: Synthese und Racematspaltung dissymmetrischer Moleküle zur Herstellung metallosupramolekularer Aggregate und zur Parkettierung von HOPG Oberflächen, Dissertation, **2017**.

Abbildungsverzeichnis

4.1	Anordnung der Atome an einem chiralen Kohlenstoffatom.	7
4.2	(<i>S</i>)-Phenylalanin 1a und (<i>R</i>)-Phenylalanin 1b	8
4.3	(<i>S</i>)-Naproxen 2a und (<i>R</i>)-Naproxen 2b	8
4.4	Schematischer Aufbau einer HPLC-Apparatur	10
4.5	Kenngößen eines Chromatogramms.	11
4.6	Basislinienbreite und Halbwertsbreite.	14
4.7	Bestimmung des Konzentrationsminimums beider Peaks.	15
4.8	Veranschaulichung der Drei-Punkt-Kontakt-Theorie.	18
4.9	Anordnung der Hydroxylgruppen auf der Kieselgeloberfläche ^[39]	22
4.10	Evans-Auxiliare.	24
4.11	Synthese von (<i>S</i>)-4-Benzyloxazolidin-2-on 3a	24
4.12	Kupplungsreagenz mit hydrolysierbaren Gruppen	25
4.13	Allylierung des Oxazolidin-2-on 6 nach JESCHKE.	26
4.14	Postulierter Hydrosilylierungszyklus von Chalk und Harrod.	27
4.15	Karstedt-Katalysator 11	28
4.16	Post-Synthesis-Grafting für eine organische Modifizierung von porösem Kieselgel mit terminalem Organosilan	29
4.17	Verschiedene Synthesestrategien zur Modifizierung von Kieselgel	29
4.18	End-Capping von modifiziertem Kieselgel mit TMCS oder HMDS.	31
4.19	Oberflächenspezies von Kieselgel und modifiziertem Kieselgel mit mono- und trifunktionellen Organosilanen.	32
6.1	Synthese von <i>S</i> -Phenylalaninol 4 ^[49]	41
6.2	Schematische Darstellung des Boran-Tetrahydrofuran-Komplexes.	42
6.3	Synthese von (<i>S</i>)-4-Benzyloxazolidin-2-on 3a ^[50]	42
6.4	Untersuchung der optimalen Reaktionsbedingungen zur Synthese von 3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12	43
6.5	Synthese von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan 15a als Substrat.	45
6.6	Mesomergrenzstruktur des deprotonierten Evans-Auxiliars.	46

6.7	Allylierung von 3a nach Feltenberger ^[100]	47
6.8	Allylierung von 3a nach Jeschke ^[61]	47
6.9	Hydrosilylierung von 8a mit dem Speier-Katalysator 10	48
6.10	Induktionsphase des Karstedt Katalysators 11 Pt(dvs).	50
6.11	Hydrosilylierung von 8a mit dem Karstedt Katalysator 11 Pt(dvs).	50
6.12	Synthese von (<i>S</i>)-3-Allyl-4-phenyloxazolidin-2-on 8b	53
6.13	Synthese von (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b	53
6.14	Synthese von (<i>S</i>)-3-Allyl-4-isopropylloxazolidin-2-on 8c	54
6.15	Synthese von (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c	54
6.16	Synthese von (<i>4R,5S</i>)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 8d	55
6.17	Synthese von (<i>4R,5S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d	55
6.18	REM-Aufnahmen von unmodifiziertem Kromasil 100 Å.	57
6.19	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrums von Kromasil 100 Å.	57
6.20	Synthese von oberflächenmodifiziertem Kieselgel mit Molekül 12a	58
6.21	REM-Aufnahmen von modifiziertem Kromasil 100 Å mit zermahlenden Partikeln.	60
6.22	REM-Aufnahmen von modifiziertem Kromasil 100 Å (Reaktionen gerüttelt).	61
6.23	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrum von verankertem 12a auf Kromasil 100 Å.	62
6.24	¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von verankertem 12a auf Kromasil 100 Å.	63
6.25	REM-Aufnahmen von unmodifiziertem Davisil LC150 Å.	64
6.26	Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit TMCS 13 als Endcappingreagenz.	65
6.27	Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit HMDS als Endcappingreagenz.	66
6.28	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem und endcapptem Davisil LC 150.	68
6.29	¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem und endcapptem Davisil LC 150.	68
6.30	Unmodifiziertes Kieselgel.	69
6.31	²⁹ Si-CP/MAS-NMR- und ¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem Nucleosil 100-5.	70
6.32	Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12a	71
6.33	Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17a	71
6.34	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.	73
6.35	Nummerierung der C-Atome von 19a	73
6.36	¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.	74
6.37	Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12b	75
6.38	Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17b	75
6.39	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.	77
6.40	Nummerierung der C-Atome von 19b	78
6.41	¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.	78
6.42	Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12c	79
6.43	Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17c	79
6.44	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modifiziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.	81

6.45	Nummerierung der C-Atome von 19c	82
6.46	¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcapp- ten Nucleosil 100-5Å.	82
6.47	Modifizierung der Kieselgeloberfläche mit 12d	83
6.48	Endcapping mit HMDS 14 von modifiziertem Kieselgel 17d	83
6.49	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektrum von unmodifiziertem, modifiziertem und modidi- ziertem und endcappten Nucleosil 100-5Å.	85
6.50	Nummerierung der C-Atome von 19d	86
6.51	¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektrum von modifiziertem und modifiziertem und endcapp- tem Nucleosil 100-5Å.	86
6.52	Struktur der synthetisierten CSP.	87
6.53	REM-Aufnahmen von Nucleosil 100-5 und der synthetisierten CSP 1 bis 5. . . .	88
6.54	Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur	94
6.55	Van't Hoff Diagramm für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoro- ethanol auf Säule CSP 1.	96
6.56	Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lö- sungsmittel	97
6.57	Wechselwirkung zwischen 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und CSP 1	100
6.58	Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	100
6.59	Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur	101
6.60	Van't Hoff Diagramm für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoro- ethanol auf Säule CSP 2.	103
6.61	Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lö- sungsmittel	104
6.62	Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	106
6.63	Trennung von rac-2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol	107
6.64	Wechselwirkung zwischen 2,2,2-Trifluoro-1-Phenylethanol und CSP 2	108
6.65	Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur . .	109
6.66	Van't Hoff Diagramm von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf CSP 3.	111
6.67	Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel . .	112
6.68	Trennung von rac-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	113
6.69	Wechselwirkung zwischen 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 3	114
6.70	Wechselwirkung zwischen 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 3	115
6.71	Trennung der Trögerschen Base in Abhängigkeit von der Temperatur	116
6.72	Van't Hoff Diagramm der Trögerschen Base auf CSP 4.	118
6.73	Trennung der Trögerschen Base in Abhängigkeit vom Lösungsmittel	119
6.74	Trennung der Trögerschen Base	120
6.75	Wechselwirkung zwischen Träger's Base und CSP 4	121
6.76	Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur . .	122
6.77	Van't Hoff Diagramm von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf CSP 5.	124
6.78	Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel . .	125
6.79	Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	127
6.80	Wechselwirkung zwischen 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol und CSP 5	128
6.81	Trennung von 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	128
6.82	Wechselwirkung zwischen 1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol und CSP 5	129

7.1	Synthese einer chiralen stationären Phase ausgehend von Evans-Auxiliar-Derivaten.	132
A.1	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-Phenylalaninol 4 in CDCl ₃ .	173
A.2	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Benzylloxazolidin-2-on 3a in CDCl ₃ .	174
A.3	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-3-Allyl-4-Benzylloxazolidin-2-on 8a in CDCl ₃ .	174
A.4	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a in CDCl ₃ .	175
A.5	¹³ C-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a in CDCl ₃ .	175
A.6	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-3-Allyl-4-Phenylloxazolidin-2-on 8b in CDCl ₃ .	176
A.7	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b in CDCl ₃ .	176
A.8	¹³ C-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b in CDCl ₃ .	177
A.9	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-3-Allyl-4-isopropylloxazolidin-2-on 8c in CDCl ₃ .	177
A.10	¹ H-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c in CDCl ₃ .	178
A.11	¹³ C-NMR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c in CDCl ₃ .	178
A.12	¹ H-NMR-Spektrum von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Allyl-4-methyl-5-phenylloxazolidin-2-on 8d in CDCl ₃ .	179
A.13	¹³ C-NMR-Spektrum von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Allyl-4-methyl-5-phenylloxazolidin-2-on 8d in CDCl ₃ .	179
A.14	¹ H-NMR-Spektrum von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d in CDCl ₃ .	180
A.15	¹³ C-NMR-Spektrum von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d in CDCl ₃ .	180
A.16	IR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a .	181
A.17	IR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b .	181
A.18	IR-Spektrum von (<i>S</i>)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c .	182
A.19	IR-Spektrum von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Allyl-4-methyl-5-phenylloxazolidin-2-on 8d .	182
A.20	IR-Spektrum von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Methyl-5-phenyl-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d .	183

Tabellenverzeichnis

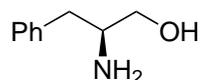
4.1	Vergleich verschiedener CSPs ^[28]	21
5.1	Liste der verwendeten Chemikalien.	33
5.2	Liste der eingesetzten HPLC Module	39
5.3	Standardbedingungen der HPLC-Messungen	40
6.1	Untersuchung der optimalen Reaktionsbedingungen zur Synthese von 3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12	44
6.2	Reaktionsbedingungen der (<i>S</i>)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a Synthese mit (3-Iodpropyl)trimethoxysilan 15a als Substrat.	45
6.3	Hydrosilylierung von 8a mit dem Speier-Katalysator 10	49
6.4	Hydrosilylierung von 8a mit dem Karstedt-Katalysator 11 Pt (dvs)	52
6.5	Umsatzgrad der isolierten allylierten Evans-Auxiliar Derivate.	56
6.6	Umsatzgrad und β/γ -Verhältnis der isolierten Produkte nach der Hydrosilylierung.	56
6.7	C,H,N-Elementaranalyse von modifiziertem Kieselgel mit Molekül 12a unter dem Einfluss verschiedener Lösungsmittel.	58
6.8	N ₂ -Physisorption und TGA von modifiziertem Kieselgel.	59
6.9	C,H,N-Elementaranalyse von modifiziertem Kieselgel (Reaktionen gerüttelt).	60
6.10	N ₂ -Physisorption und TGA von modifiziertem Kieselgel (Reaktion gerüttelt).	61
6.11	²⁹ Si-CP/MAS-NMR-Spektroskopie der synthetisierten Phasen.	62
6.12	Ergebnisse der C,H,N-Elementaranalyse vom Endcapping mit TMCS 13 und Morpholin (M) als Aktivator.	65
6.13	Ergebnisse der C,H,N-Elementaranalyse vom Endcapping mit HMDS 14	66
6.14	N ₂ -Physisorption und TGA-Ergebnisse der verschiedenen Endcapping Methoden.	67
6.15	Charakterisierung von endcappedem Kieselgel mittels ²⁹ Si-CP/MAS- und ¹³ C-CP/MAS-NMR-Spektroskopie (in ppm).	67
6.16	C,H,N-Elementaranalyse, N ₂ -Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von unmodifiziertem Kieselgel Nucleosil 100-5.	69
6.17	C,H,N-Elementaranalyse, N ₂ -Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.	72

6.18	C,H,N-Elementaranalyse, N_2 -Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.	76
6.19	C,H,N-Elementaranalyse, N_2 -Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.	80
6.20	C,H,N-Elementaranalyse, N_2 -Physisorption und Thermogravimetrische Analyse von modifiziertem Kieselgel und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff.	84
6.21	C,H,N-Elementaranalyse, N_2 -Physisorption, Thermogravimetrische Analyse und die daraus berechneten Bedeckungsgrade für Stickstoff und Kohlenstoff von modifiziertem Kieselgel.	89
6.22	Anzahl der verankerten chiralen Selektoren pro nm^2 berechnet aus den Bedeckungsgraden für Stickstoff und Kohlenstoff von modifiziertem Kieselgel.	90
6.23	^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektroskopie aller synthetisierten Phasen.	90
6.24	Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei Nucleosil 100-5	93
6.26	Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur	95
6.28	Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf Säule CSP 1.	97
6.30	Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel	98
6.32	Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit von der Temperatur	102
6.34	Vergleich der thermodynamischen Parameter bei 25 °C für die Trennung von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol auf Säule CSP 1 und CSP 2.	103
6.36	Chromatographische Parameter von rac-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel	105
6.38	Vergleich der chromatographischen Parameter zwischen CSP 1 und CSP 2.	106
6.40	Chromatographische Parameter von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur	110
6.42	Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf Säule CSP 3.	111
6.44	Chromatographische Parameter von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel	112
6.46	Chromatographische Parameter der Trögerschen Base in Abhängigkeit von der Temperatur	117
6.48	Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung der Trögerschen Base Enantiomere auf Säule CSP 4.	118
6.50	Chromatographische Parameter der Trögerschen Base in Abhängigkeit vom Lösungsmittel	120
6.52	Chromatographische Parameter von rac-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit von der Temperatur	123
6.54	Thermodynamische Parameter bei 25 °C für die Trennung von 2,3-Diphenylbutan-2,3-diol auf Säule CSP 5.	125
6.56	Chromatographische Parameter von rac-2,3-Diphenylbutan-2,3-diol in Abhängigkeit vom Lösungsmittel	126

A.1	Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 1	184
A.2	Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 2	185
A.3	Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 3	186
A.4	Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 4	187
A.5	Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 5	188

A.1 Synthesen der chiralen Selektoren sowie der stationären Phasen

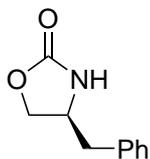
A.1.1 (*S*)-Phenylalaninol 4



NaBH₄ (5,5 g; 145 mmol; 2,4 Äq) wurde in THF (140 ml) suspendiert und (*S*)-Phenylalanin (10,0 g; 61 mmol; 1 Äq) hinzugegeben. Innerhalb von 1,5 h wurde bei 0 °C eine Lösung aus Iod (15,4 g; 61 mmol; 1 Äq) in THF (40 ml) hinzugegeben. Nach Beendigung der dabei entstehenden Gasentwicklung wurde langsam auf 70 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend wieder auf 0 °C gekühlt, mit Methanol (40 ml) hydrolysiert und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde für 4 h in 20 %iger KOH (120 ml) gerührt, mit Dichlormethan (3 x 30 ml) extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel und vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde anschließend in Toluol umkristallisiert und als farbloser, kristalliner Feststoff (6,9 g; 46 mmol; 72 %) erhalten.

C₉H₁₃NO, MG: 151,21 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,31 - 7,07 (m, 5 H, Ph-H), 3,57 (dd, *J* = 10,5, 3,9 Hz, 1 H, CH₂OH), 3,31 (dd, *J* = 10,5, 7,2 Hz, 1 H, CH₂OH), 3,13-2,97 (m, 1 H, CH), 2,73 (dd, *J* = 13,5, 5,2 Hz, CH₂-Ph), 2,47 (dd, *J* = 13,5, 8,5 Hz, CH₂-Ph), 1,62 (br. s, 3 H, NH₂, OH).

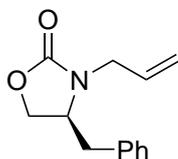
A.1.2 (*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on 3a

(*S*)-Phenylalaninol (6,9 g; 46 mmol; 1 Äq), K_2CO_3 (6,3 g; 46 mmol; 1 Äq) und Diethylcarbonat (10,7 g; 91 mmol; 2 Äq) wurden für 6 h zum Sieden gebracht und währenddessen das entstandene Ethanol kontinuierlich über eine Vigreuxkolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde anschließend mit DCM (3 x 80 ml) digeriert, mit HCl (0,5 M, 40 ml) und ges. $NaHCO_3$ -Lösung (40 ml) gewaschen, über $NaSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das entstandene Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan : Essigsäureethylester; 1:1) aufgereinigt und als weißer Feststoff (6,8 g; 39 mmol; 85 %) erhalten.

$C_{10}H_{11}NO_2$, MG: 177,20 g mol⁻¹

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ = 7,42 - 7,21 (m, 3 H, Ph-*H*), 7,21 - 7,11 (m, 2 H, Ph-*H*), 5,34 (br. s, 1 H, NH), 4,47 (t, J = 8,2 Hz, 1 H, NHCH(CH₂)₂), 4,24-3,99 (m, 2 H, OCH₂CH), 2,95-2,78 (m, 2 H, CH₂-Ph).

MS (EI, 70 eV): m/z = 177,1 [M⁺]

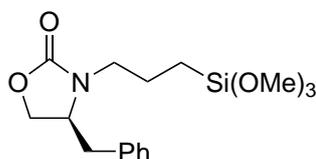
A.1.3 (*S*)-3-Allyl-4-benzyloxazolidin-2-on 8a

(*S*)-4-Benzyloxazolidin-2-on (13,0 g; 73 mmol; 1 Äq), und K_2CO_3 (35,5 g; 257 mmol; 3,5 Äq) wurden in MeCN 120 ml suspendiert, 3-Brompropen (17,7 g; 147 mmol; 2 Äq) hinzugegeben und bei Rückfluss für 7 d gerührt. Anschließend wurde das überschüssige 3-Brompropen unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in MeCN (30 ml) suspendiert und abfiltriert. Der Rückstand wurde mit MeCN (20 ml) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Petrolether : Essigsäureethyl-ester; 1:1) aufgereinigt und als hellgelbes Öl (12,8 g; 59 mmol; 80 %) erhalten.

$C_{13}H_{15}NO_2$, MG: 217,27 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,39 - 7,20 (m, 3H, Ph-*H*), 7,20 - 7,08 (m, 2H, Ph-*H*), 5,80 (dddd, J = 17,0, 10,3, 7,8, 4,7 Hz, 1H, CHCH₂), 5,25 (dddt, J = 12,4, 4,2, 2,9, 1,3 Hz, 2H, CHCH₂), 4,30-4,11 (m, 2H, OCH₂CH), 4,08-3,92 (m, 2H, NCH₂CH), 3,70-3,56 (m, 1H, NCH(CH₂)₂), 3,14 (dd, J = 13,4, 4,2 Hz, 1H, CH₂-Ph), 2,71-2,56 (m, 1H, CH₂-Ph).

MS (EI, 70 eV): m/z = 217,1 [M⁺]

A.1.4 (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12a

(*S*)-3-Allyl-4-Benzylloxazolidin-2-on (5,7 g; 26 mmol; 1 Äq), Pt(dvs) (85 μ L, 0,02% Pt in Xylol) und Trimethoxysilan (3,5 g; 29 mmol; 1,1 Äq) wurden für 2 d bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Trimethoxysilan unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde quantitativ als hellgelbes Öl erhalten.

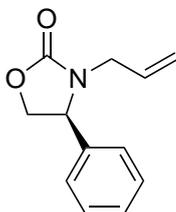
C₁₆H₂₅NO₅Si, MG: 339,46 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,32 - 7,14 (m, 3 H, Ph-*H*), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H, Ph-*H*), 4,13 - 4,03 (m, 1 H, NCH(CH₂)₂), 4,00 - 3,87 (m, 2 H, OCH₂CH), 3,51 (s, 9 H, SiOCH₃), 3,47 - 3,36 (m, 1 H, CH₂-Ph), 3,11 - 2,98 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 2,64 - 2,52 (m, 1 H, CH₂-Ph), 1,63 (ddd, *J* = 22,0, 21,3, 15,4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₂), 0,64 - 0,47 (m, 2 H, CH₂CH₂Si).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 158,10 OCN, 135,58 CH₂CH(CH)₂, 128,97 CCHCHCH, 127,16 CCHCHCH, 66,65 OCH₂CH, 55,98 NCH(CH₂)₂, 50,58 OCH₃, 44,43 NCH₂, 38,36 CHCH₂C, 20,74 CH₂CH₂CH₂, 6,18 SiCH₂.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940 (br, m), 2840 (w), 1742 (vs), 1603 (w), 1454 (m), 1419 (m), 1365 (w), 1233 (m), 1189(m), 1029 (vs), 916 (m), 811 (s), 762 (s), 701 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = ber. für [C₁₆H₂₅NO₅Si⁺Na]⁺: 362,1394; gef.: 362,1392

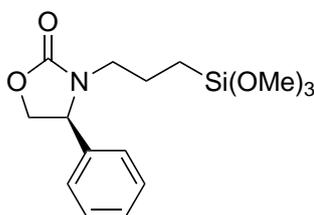
A.1.5 (*S*)-3-Allyl-4-phenyloxazolidin-2-on 8b

(*S*)-4-Phenyloxazolidin-2-on (0,5 g; 4 mmol; 1 Äq) und K_2CO_3 (1,9 g; 14 mmol; 3,5 Äq) wurden in MeCN 12 ml suspendiert, 3-Brompropen (0,9 g; 8 mmol; 2 Äq) hinzugegeben und bei Rückfluss für 7 d gerührt. Anschließend wurde das überschüssige 3-Brompropen unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in MeCN (10 ml) suspendiert und abfiltriert. Der Rückstand wurde mit MeCN (20 ml) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester; 2:1). Die aufgereinigte Substanz wurde als hellgelbes Öl (1,4 g; 6,6 mmol; 72 %) erhalten.

$C_{12}H_{13}NO_2$, MG: 203,24 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,42 - 7,33 (m, 3 H, Ph-H), 7,28 - 7,22 (m, 2 H, Ph-H), 5,76 - 5,54 (m, 1 H, NCH₂CHCH₂), 5,11 (d, J = 10,1 Hz, 1 H, PhCHCH₂), 4,97 (d, J = 17,1 Hz, 1 H, NCH₂CHCH₂), 4,69 (d, J = 7,1 Hz, 1 H, NCH₂CHCH₂), 4,56 (t, J = 8,8 Hz, 1 H, NCH₂CHCH₂), 4,11 - 3,99 (m, 2 H, OCH₂CHPh), 3,14 (dd, J = 15,3, 8,1 Hz, 1 H, NCH₂CHCH₂).

MS (EI, 70 eV): m/z = 226,09 [M+Na]⁺

A.1.6 (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12b

(*S*)-3-Allyl-4-phenyloxazolidin-2-on (0,24 g; 1,4 mmol; 1 Äq), Pt(dvs) (73 µg; 0,19 µmol; $1 \cdot 10^{-5}$ Äq) und Trimethoxysilan (0,2 g; 1,5 mmol; 1,1 Äq) wurden für 1 d bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Trimethoxysilan unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde quantitativ als hellgelbes Öl erhalten.

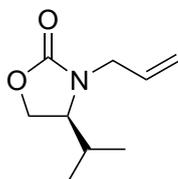
C₁₅H₂₃NO₅Si, MG: 325,44 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,38 - 7,28 (m, 3 H, Ph-*H*), 7,26 - 7,18 (m, 2 H, Ph-*H*), 4,69 - 4,67 (m, 1 H, PhCH), 4,56 - 4,37 (m, 1 H, OCH₂CH), 4,04 - 3,88 (m, 1 H, OCH₂CH), 3,48 - 3,39 (m, 9 H, Si(OCH₃)₃), 3,33 - 3,28 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH₂), 2,73 - 2,53 (m, 1 H, NCH₂CH₂CH₂), 1,48 - 1,25 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂), 0,49 - 0,17 (m, 2 H, NCH₂CH₂CH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 158,48 (OCN), 62,64 (OCH₂), 58,85 (NCHCH₂), 50,63 (SiOCH₃), 44,20 (NCH₂CH₂), 27,46 (CHCH(CH₃)₂), 20,49 (CHCH₃), 17,72 (CHCH₃), 14,23 (CH₂CH₂CH₂), 6,26 (CH₂CHSi).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2941,46 (br, m), 2840,19 (m), 1746,99 (vs), 1458,45 (m), 1412,00 (m), 1357,33 (w), 1320,97 (w), 1311,35 (w), 1189,54 (m), 1072,50 (vs), 964,60 (m), 876,57 (m), 811,36 (vs), 759,85 (vs), 700,91 (vs).

MS (EI, 70 eV): m/z = ber. für [C₁₅H₂₃NO₅Si+Na]⁺: 348,1238; gef.: 348,1239

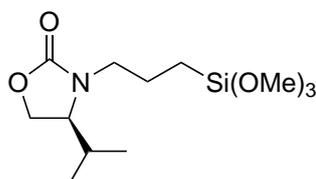
A.1.7 (*S*)-3-Allyl-4-isopropylloxazolidin-2-on 8c

(*S*)-4-Isopropylloxazolidin-2-on (0,5 g; 4 mmol; 1 Äq) und K_2CO_3 (1,9 g; 14 mmol; 3,5 Äq) wurden in MeCN 12 ml suspendiert, 3-Brompropen (0,9 g; 8 mmol; 2 Äq) hinzugegeben und bei Rückfluss für 7 d gerührt. Anschließend wurde das überschüssige 3-Brompropen unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in MeCN (10 ml) suspendiert und abfiltriert. Der Rückstand wurde mit MeCN (20 ml) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester; 2:1). Die aufgereinigte Substanz wurde als farbloses Öl (0,24 g; 1,4 mmol; 36 %) erhalten.

$C_9H_{15}NO_2$, MG: 169,22 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 5,78 (dddd, J = 17,1, 10,2, 7,7, 4,9 Hz, 1 H, CHCH₂), 5,29 - 5,20 (m, 2 H, CHCH₂), 4,26 - 4,18 (m, 2 H, OCH₂CH), 4,07 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1 H, NCHCH), 3,73 (ddd, J = 9,2, 5,7, 3,6 Hz, 1 H, NCH₂CH), 3,56 - 3,47 (m, 1 H, NCH₂CH), 2,05 (dq, J = 10,2, 6,9, 3,4 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂), 0,88 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂).

MS (EI, 70 eV): m/z = 192,10 [M+Na]⁺

A.1.8 (*S*)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c

(*S*)-3-Allyl-4-isopropylloxazolidin-2-on (0,24 g; 1,4 mmol; 1 Äq), Pt(dvs) (73 µg; 0,19 µmol; $1 \cdot 10^{-5}$ Äq) und Trimethoxysilan (0,2 g; 1,5 mmol; 1,1 Äq) wurden für 1 d bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Trimethoxysilan unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde quantitativ als hellgelbes Öl erhalten.

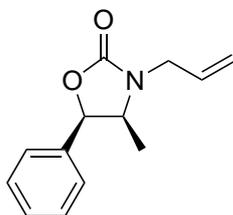
C₁₂H₂₅NO₅Si, MG: 291,42 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 4,19 - 4,09 (m, 1H, NCHCH₂), 3,99 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 1H, OCHHCH), 3,74 - 3,63 (m, 1H, OCHHCH), 3,58 (s, 9H, Si(OCH₃)₃), 3,46 - 3,36 (m, 1H, NCHHCH₂), 2,90 (ddd, *J* = 14,0, 8,8, 5,1 Hz, 1H, NCHHCH₂), 1,99 (dtd, *J* = 13,9, 7,0, 3,6 Hz, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1,71 - 1,48 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 0,82 (dd, *J* = 10,5, 6,9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0,67 - 0,46 (m, 2H, CH₂CH₂Si).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 158,48 (OCN), 62,64 (OCH₂), 58,85 (NCHCH₂), 50,63 (SiOCH₃), 44,20 (NCH₂CH₂), 27,46 (CHCH(CH₃)₂), 20,49 (CHCH₃), 17,72 (CHCH₃), 14,23 (CH₂CH₂CH₂), 6,26 (CH₂CHSi).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2941,21 (br, m), 2840,63 (m), 1743,34 (vs), 1486,31 (w), 1421,90 (m), 1394,04 (w), 1371,87 (w), 1301,81 (w), 1242,81 (m), 1187,70 (m), 1073,03 (vs), 1014,04 (m), 977,66 (m), 873,76 (w), 810,92 (s), 760,14 (s), 698,13 (w).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = ber. für [C₁₆H₂₅NO₅Si+Na]⁺: 314,1394; gef.: 314,1398

A.1.9 (4*R*,5*S*)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 8d

(4*R*,5*S*)-(-)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (0,5 g; 2,8 mmol; 1 Äq) und K_2CO_3 (1,4 g; 9,9 mmol; 3,5 Äq) wurden in MeCN 12 ml suspendiert, 3-Brompropen (0,7 g; 5,6 mmol; 2 Äq) hinzugegeben und bei Rückfluss für 7 d gerührt. Anschließend wurde das überschüssige 3-Brompropen unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in MeCN (10 ml) suspendiert und abfiltriert. Der Rückstand wurde mit MeCN (10 ml) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (Petrolether : Essigsäureethylester; 1:1). Die aufgereinigte Substanz wurde als farbloses Öl (0,4 g; 1,9 mmol; 69 %) erhalten.

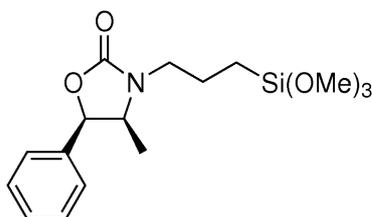
$C_{13}H_{15}NO_2$, MG: 217,27 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,36 - 7,24 (m, 3H, Ph-H), 7,21 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 2H, Ph-H), 5,75 (dddd, J = 17,6, 10,1, 7,6, 4,7 Hz, 1H, CHCH₂), 5,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H, OCHCH), 5,25 - 5,14 (m, 2H, CHCH₂), 4,18 (ddt, J = 15,6, 4,7, 1,6 Hz, 1H, NCHHCHCH₂), 4,03 (dq, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H, NCHCH₃), 3,50 (dd, J = 15,6, 7,6 Hz, 1H, NCHHCHCH₂), 0,68 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 157,57 (OCN), 135,14 (CHC(CH)₂), 132,40 (CH₂CHCH₂), 128,50 (CCHCH), 126,12 ((CH)₂CH(CH)₂), 118,55 (CHCH₂), 78,62 (OCHCH), 54,65 (NCHCH), 44,76 (NCH₂CH), 14,29 (CHCH₃).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2977 (br, w), 1739 (vs), 1644 (w), 1497 (w), 1456 (m), 1435 (m), 1404 (s), 1367 (m), 1315 (m), 1288 (m), 1234 (s), 1211 (m), 1189 (m), 1139 (m), 1088 (s), 1067 (m), 1026 (m), 982 (s), 926 (m), 824 (w), 766 (s), 726 (m), 699 (s).

MS (EI, 70 eV): m/z = ber. für [C₁₆H₂₅NO₅Si+Na]⁺: 240,0995; gef.: 240,0999

A.1.10 (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12d

(4*R*,5*S*)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on (0,2 g; 0,9 mmol; 1 Äq), Pt(dvs) (0,5 µL, 0,02% Pt in Xylol) und Trimethoxysilan (0,1 g; 1,0 mmol; 1,1 Äq) wurden für 1 d bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Trimethoxysilan unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde quantitativ als farbloses Öl erhalten.

C₁₃H₁₅NO₂, MG: 339,46 g mol⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,40 - 7,31 (m, 3H, Ph-*H*), 7,28 - 7,25 (m, 2H, Ph-*H*), 5,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H, OCHCH), 4,09 (dq, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H, NCHCH₃), 3,58 (s, 9H, Si(OCH₃)₃), 3,53 - 3,48 (m, 1H, NCHHCH₂), 3,01 (ddd, J = 14,0, 8,7, 5,2 Hz, 1H, NCHHCH₂), 1,76 - 1,62 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃), 0,72 - 0,60 (m, 2H, CH₂CH₂Si).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 157,78 (OCN), 135,22 (CHC(CH₂)₂), 128,47 (CCHCH), 126,11 ((CH)₂CH(CH)₂), 78,49 (OCHCH), 54,85 (NCHCH), 50,65 (SiO(CH₃)₃), 44,28 (NCH₂CH₂), 21,03 (CH₂CH₂CH₂), 14,35 (CHCH₃), 6,29 (CH₂CH₂Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940,66 (br, m), 2840,09 (m), 1743,69 (vs), 1455,78 (m), 1411,10 (m), 1348,88 (w), 1312,75 (w), 1236,28 (m), 1187,66 (m), 1075,65 (vs), 994,51 (s), 871,80 (w), 807,66 (s), 765,00 (s), 725,67 (m), 700,18 (s).

MS (EI, 70 eV): *m/z* = ber. für [C₁₆H₂₅NO₅Si+Na]⁺: 362,1394; gef.: 362,1390

A.1.11 Kalzinieren von Kieselgel

Um adsorbiertes Wasser vollständig zu entfernen, wurde das jeweilige Kieselgel vor der weiteren Umsetzung für 20 h bei 300 °C unter vermindertem Druck nach der Methode von kalziniert und anschließend unter Schutzgas gelagert und abgewogen.

A.1.12 Immobilisierung der Kieselgeloberfläche

Das Kieselgel Nucleosil 100-5 (3,2 g, 53,2 mmol, 1 Äq) wurde in Toluol (8 ml) suspendiert und das hydrosilylierte Evans-Auxiliar (0,1 - 2,2 ml, 0,4 - 6,5 mmol, 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 110 °C auf einer Rüttelplatte geschüttelt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen und über Nacht getrocknet.

Elementaranalyse: N: %, C: %, H: %.

¹³C-CP/MAS-NMR: $\delta = (\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$.

²⁹Si-CP/MAS-NMR: $\delta = (\text{Q}^4), (\text{Q}^3)$.

A.1.13 Endcapping von unmodifiziertem Kieselgel mit TMCS

Kieselgel (0,25 g; 4 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 1 ml suspendiert und zunächst Morpholin (76 mg; 1 mmol; 0,2 Äq) als Aktivator und anschließend TMCS (0,19 g; 2 mmol; 0,5 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Toluol und Methanol je 2 ml gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,8 %, C: 5,8 %, H: 1,8 %.

¹³C-CP/MAS-NMR: $\delta = 0,24 (\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$.

²⁹Si-CP/MAS-NMR: $\delta = -109 (\text{Q}^4), -101 (\text{Q}^3), 13 \text{ ppm (M)}$.

A.1.14 Endcapping von unmodifiziertem Kieselgel mit HMDS

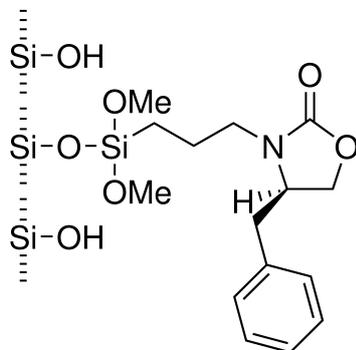
Kieselgel (0,25 g; 4 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 1 ml suspendiert und HMDS (0,08 g; 0,5 mmol; 0,13 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Toluol und Methanol je 2 ml gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,1 %, C: 4,5 %, H: 1,4 %.

¹³C-CP/MAS-NMR: $\delta = 0,57$ (Si(CH₃)₃).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: $\delta = -110$ (Q⁴), -101 (Q³), 13 ppm (M) .

A.1.15 Verankerung von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Kromasil 100 Å)



Kieselgel (2 g; 33 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 1 ml suspendiert und (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on (1,33 g; 4 mmol; 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 4 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,6 %, C: 7,8 %, H: 1,2 %.

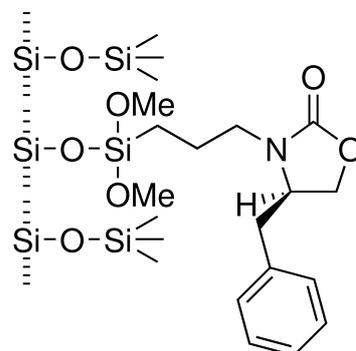
Thermogravimetrischeanalyse: –13,9 %.

N₂-Physisorption: 276 m² g⁻¹; 0,69 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 160,52 (OCN), 136,42 (CH₂C(CH)₂), 128,94 (CCHCHCH), 126,01 (CCHCHCH), 68,05 (OCH₂CH), 56,33 (NCH(CH₂)₂), 51,12 (SiO(CH₃)₃), 44,93 (NCH₂CH₂), 38,42 (CHCH₂C), 21,16 (CH₂CH₂CH₂), 8,14 (CH₂CH₂Si) .

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -91 (Q²), -56 (T²), -49 (T¹).

A.1.16 Endcapping von Phase 17a mit HMDS



Modifiziertes Kieselgel (2 g; 33 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol (7 ml) suspendiert und HMDS (0,6 g; 3 mmol; 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,7 %, C: 9,6 %, H: 1,6 %.

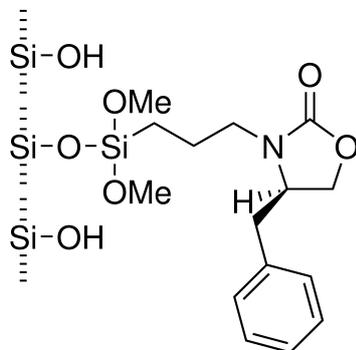
Thermogravimetrischeanalyse: -13,4 %.

N₂-Physisorption: 270 m² g⁻¹; 0,63 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 158,19 (OCN), 136,51 (CH₂C(CH)₂), 128,26 (CCHCHCH), 126,02 (CCHCHCH), 65,80 (OCH₂CH), 55,66 (NCH(CH₂)₂), 51,14 (SiO(CH₃)₃), 44,74 (NCH₂CH₂), 38,69 (CHCH₂C), 21,37 (CH₂CH₂CH₂), 10,09 (CH₂CH₂Si), 1,74 (Si(CH₃)₃).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -66 (T³), -57 (T²), -50 (T¹), 14 (M).

A.1.17 Verankerung von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)



Kieselgel (3,2 g; 53,2 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on (2,2 ml; 6,5 mmol; 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei 110 °C gerüttelt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 1,0 %, C: 10,7 %, H: 1,6 %.

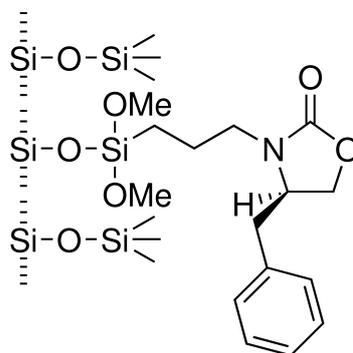
Thermogravimetrischeanalyse: -17,7 %.

N₂-Physisorption: 272 m² g⁻¹; 0,82 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 159,22 (OCN), 136,75 (CH₂C(CH)₂), 128,94 (CCHCHCH), 125,68 (CCHCHCH), 66,75 (OCH₂CH), 56,33 (NCH(CH₂)₂), 50,79 (SiO(CH₃)₃), 44,28 (NCH₂CH₂), 37,12 (CHCH₂C), 20,51 (CH₂CH₂CH₂), 8,79 (CH₂CH₂Si).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -56 (T²), -48 (T¹).

A.1.18 Endcapping von Phase 17a mit HMDS



Modifiziertes Kieselgel (3,2 g; 52,6 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und HMDS (0,9 g; 5,3 mmol; 0,3 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,9 %, C: 11,8 %, H: 1,8 %.

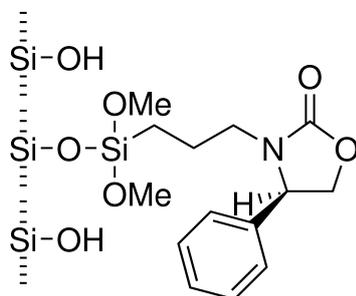
Thermogravimetrischeanalyse: -17,8 %.

N₂-Physisorption: 262 m² g⁻¹; 0,74 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 158,24 (OCN), 136,75 (CH₂C(CH)₂), 128,61 (CCHCHCH), 126,01 (CCHCHCH), 66,42 (OCH₂CH), 56,00 (NCH(CH₂)₂), 51,44 (SiO(CH₃)₃), 44,61 (NCH₂CH₂), 38,42 (CHCH₂C), 21,16 (CH₂CH₂CH₂), 9,77 (CH₂CH₂Si), 1,95 (Si(CH₃)₃).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -66 (T³), -57 (T²), -50 (T¹), 14 (M).

A.1.19 Verankerung von (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)



Kieselgel (3,2 g; 53,2 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on (1,7 ml; 5,2 mmol; 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 110 °C gerüttelt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,9 %, C: 10,1 %, H: 1,4 %.

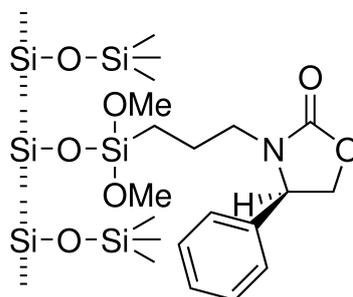
Thermogravimetrischeanalyse: -16,7 %.

N₂-Physisorption: 282 m² g⁻¹; 0,84 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 158,89 (OCN), 139,81 (CH₂C(CH)₂), 128,56 (CCHCHCH), 127,31 (CCHCHCH), 70,00 (OCH₂CH), 59,91 (NCHCH₂), 50,70 (SiO(CH₃)₃), 44,93 (NCH₂CH₂), 20,49 (CH₂CH₂CH₂), 7,88 (CH₂CH₂Si).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -56 (T²), -49 (T¹).

A.1.20 Endcapping von Phase 17b mit HMDS



Modifiziertes Kieselgel (3,5 g; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und HMDS (1,0 g; 6,3 mmol; 0,3 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 1,0 %, C: 11,0 %, H: 1,7 %.

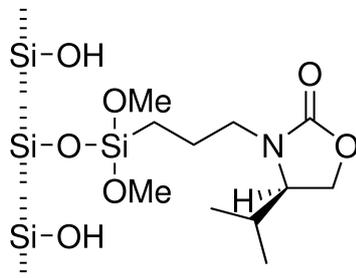
Thermogravimetrischeanalyse: -16,4 %.

N₂-Physisorption: 278 m² g⁻¹; 0,78 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 158,36 (OCN), 139,88 (CH₂C(CH)₂), 128,23 (CCHCHCH), 127,15 (CCHCHCH), 69,62 (OCH₂CH), 59,61 (NCHCH₂), 50,78 (SiO(CH₃)₃), 44,40 (NCH₂CH₂), 20,63 (CH₂CH₂CH₂), 9,17 (CH₂CH₂Si), 1,57 (Si(CH₃)₃).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -102 (Q³), -66 (T³), -57 (T²), -50 (T¹), 14 (M).

**A.1.21 Verankerung von
(S)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel
(Nucleosil 100-5)**



Kieselgel (3,2 g; 53,3 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und (S)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on (1,4 ml; 4,8 mmol; 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 110 °C gerüttelt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 0,9 %, C: 8,2 %, H: 1,6 %.

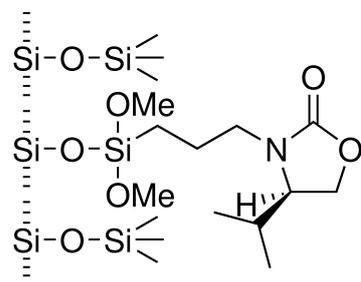
Thermogravimetrischeanalyse: -15,1 %.

N₂-Physisorption: 282 m² g⁻¹; 0,92 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 159,72 (OCN), 62,37 (OCH₂CH), 59,33 (NCHCH₂), 50,36 (SiO(CH₃)₃), 43,99 (NCH₂CH₂), 27,64 (CHCH(CH₃)₂), 20,48 (CH₂CH₂CH₂), 15,84 (CHCH₃), 12,55 (CHCH₃), 7,68 (CH₂CH₂Si).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -57 (T²), -49 (T¹).

A.1.22 Endcapping von Phase 17c mit HMDS



Modifiziertes Kieselgel (3,5 g; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und HMDS (1,0 g; 6,3 mmol; 0,3 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 1,0 %, C: 9,1 %, H: 1,9 %.

Thermogravimetrischeanalyse: -16,4 %.

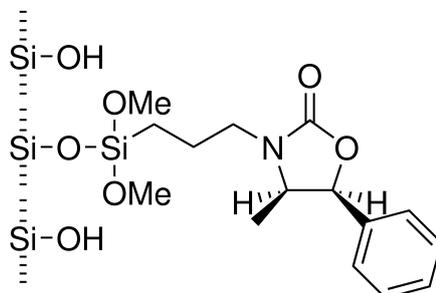
N₂-Physisorption: 275 m² g⁻¹; 0,83 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 158,50 (OCN), 62,06 (OCH₂CH), 58,65 (NCHCH₂), 50,97 (SiO(CH₃)₃), 44,31 (NCH₂CH₂), 27,48 (CHCH(CH₃)₂), 20,81 (CH₂CH₂CH₂), 15,76 (CHCH₃), 12,27 (CHCH₃), 9,03 (CH₂CH₂Si), 1,48 (Si(CH₃)₃).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -111 (Q⁴), -101 (Q³), -65 (T³), -57 (T²), -49 (T¹), 14 (M).

A.1.23 Verankerung von

(4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on auf Kieselgel (Nucleosil 100-5)



Kieselgel (3,2 g; 53,3 mmol; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on (1,8 ml; 5,3 mmol; 0,1 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei 110 °C gerüttelt. Anschließend wurde das Kieselgel abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 1,0 %, C: 11,1 %, H: 1,6 %.

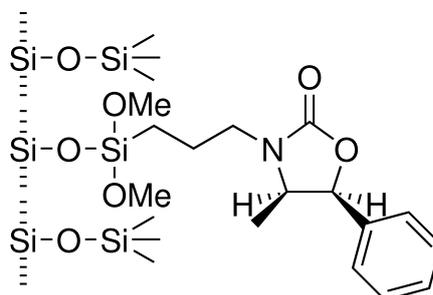
Thermogravimetrischeanalyse: -18,2 %.

N₂-Physisorption: 272 m² g⁻¹; 0,82 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 158,89 (OCN), 136,49 (CHC(CH₂)₂), 126,88 (CCHCHCH), 78,79 (OCHCH), 54,50 (NCHCH), 50,69 (SiO(CH₃)₃), 44,22 (NCH₂CH₂), 20,82 (CH₂CH₂CH₂), 12,42 (CHCH₃), 8,22 (CH₂CH₂Si).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -56 (T²), -48 (T¹).

A.1.24 Endcapping von Phase 17d mit HMDS



Modifiziertes Kieselgel (3,4 g; 1 Äq) wurde in Toluol 8 ml suspendiert und HMDS (1,0 g; 5,3 mmol; 0,3 Äq) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Suspension abfiltriert und das Kieselgel mit Ethanol und Diethylether (je 2 mal 5 ml) gewaschen, über Nacht getrocknet und mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie, Elementaranalyse, N₂-Physisorption (BET) und TGA charakterisiert.

Elementaranalyse: N: 1,0 %, C: 12,0 %, H: 1,8 %.

Thermogravimetrischeanalyse: -17,7 %.

N₂-Physisorption: 260 m² g⁻¹; 0,75 cm³ g⁻¹.

¹³C-CP/MAS-NMR: δ = 157,46 (OCN), 136,81 (CHC(CH)₂), 126,72 (CCHCHCH), 78,31 (OCHCH), 54,17 (NCHCH), 50,99 (SiO(CH₃)₃), 44,10 (NCH₂CH₂), 21,33 (CH₂CH₂CH₂), 11,49 (CHCH₃), 8,60 (CH₂CH₂Si), 1,59 (Si(CH₃)₃).

²⁹Si-CP/MAS-NMR: δ = -110 (Q⁴), -101 (Q³), -65 (T³), -57 (T²), -49 (T¹), 14 (M).

A.2 NMR-Spektren

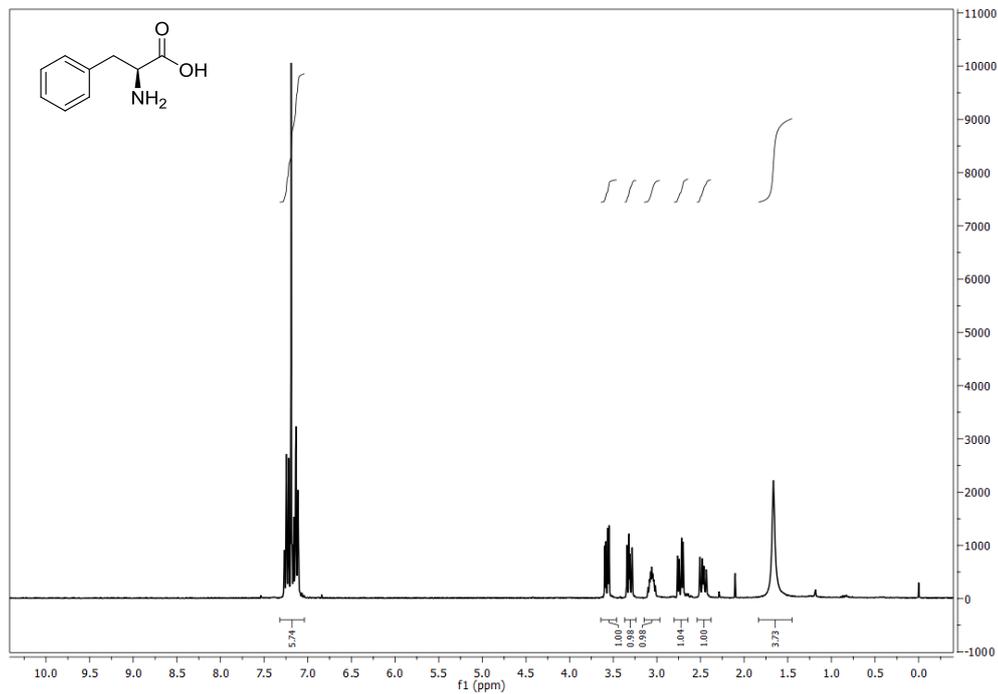


Abbildung A.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (S)-Phenylalaninol 4 in CDCl_3 .

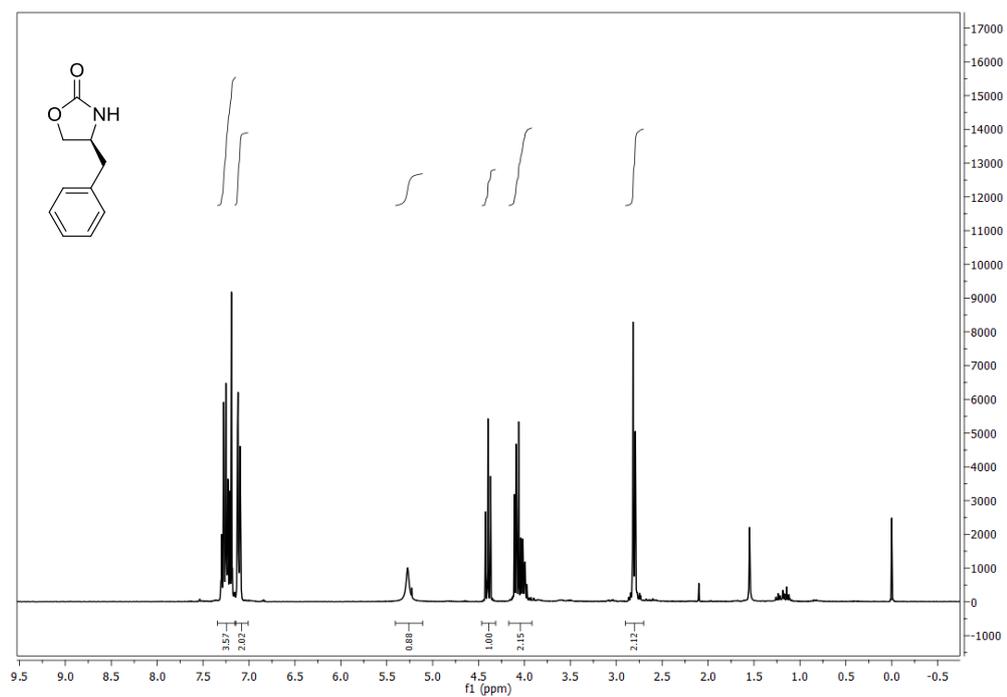


Abbildung A.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (S)-4-Benzylloxazolidin-2-on **3a** in CDCl_3 .

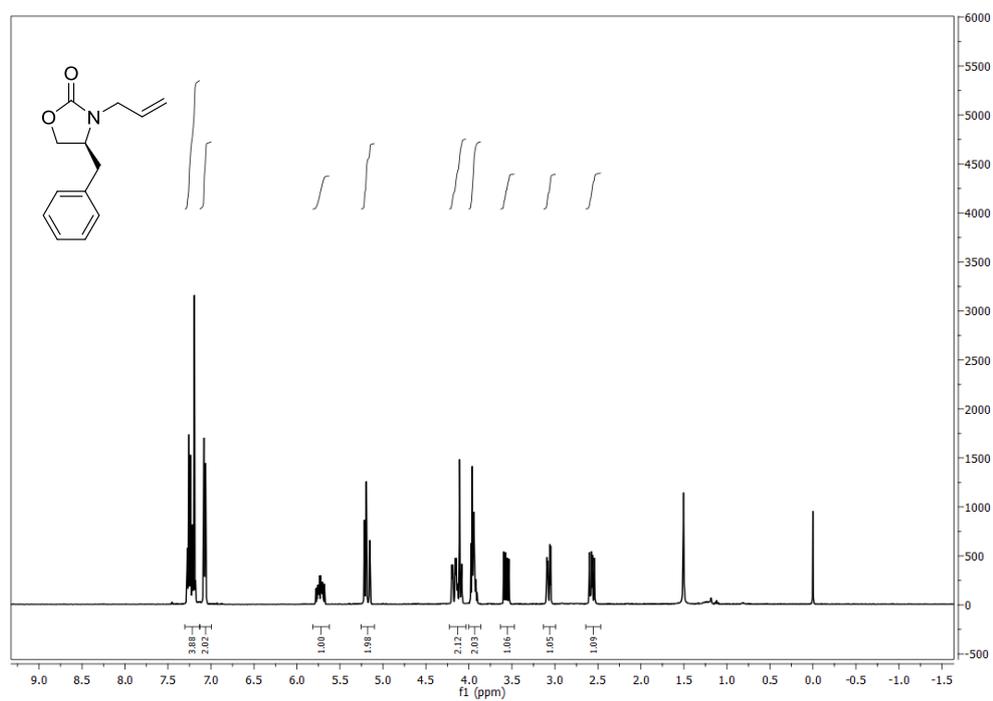


Abbildung A.3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (S)-3-Allyl-4-Benzylloxazolidin-2-on **8a** in CDCl_3 .

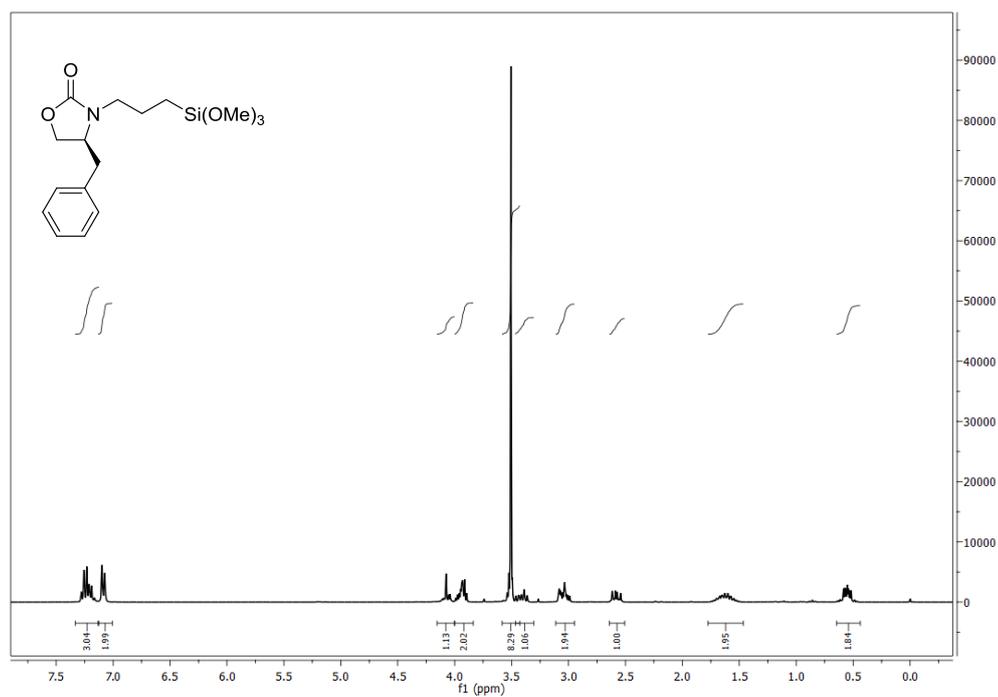


Abbildung A.4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** in CDCl_3 .

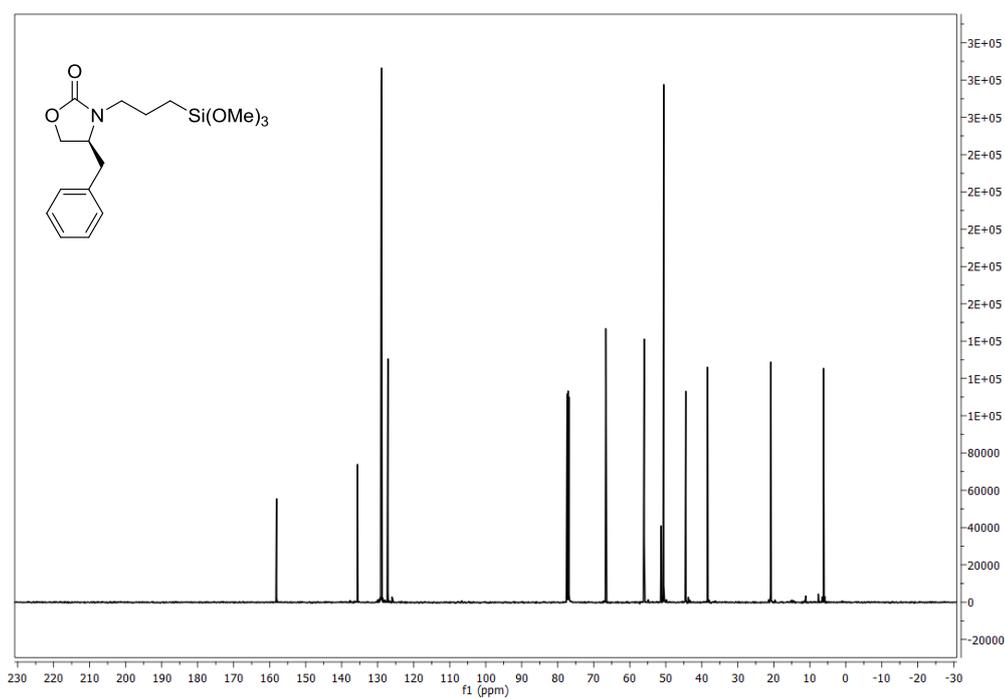


Abbildung A.5: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von (*S*)-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a** in CDCl_3 .

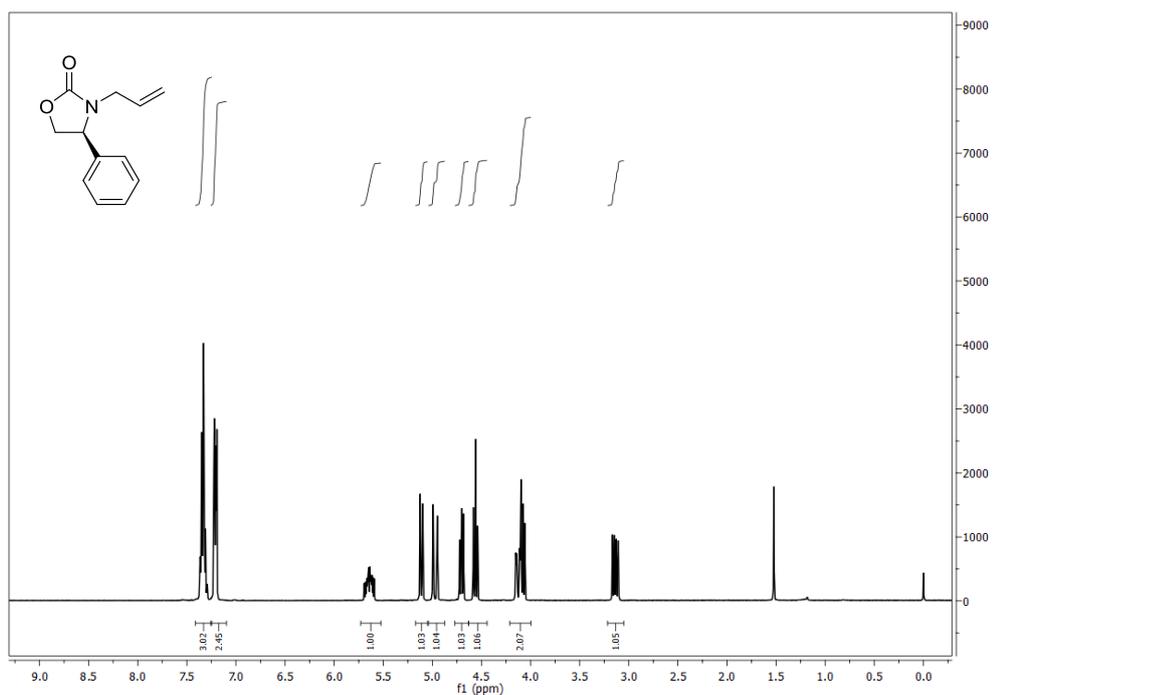


Abbildung A.6: ¹H-NMR-Spektrum von (S)-3-Allyl-4-Phenyloxazolidin-2-on **8b** in CDCl₃.

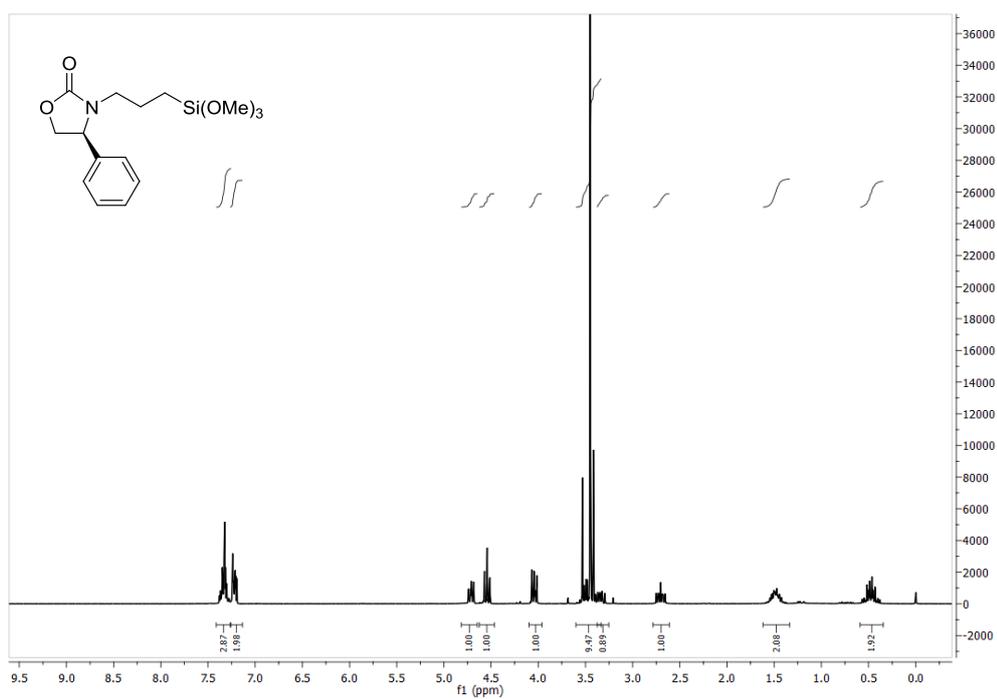


Abbildung A.7: ¹H-NMR-Spektrum von (S)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12b** in CDCl₃.

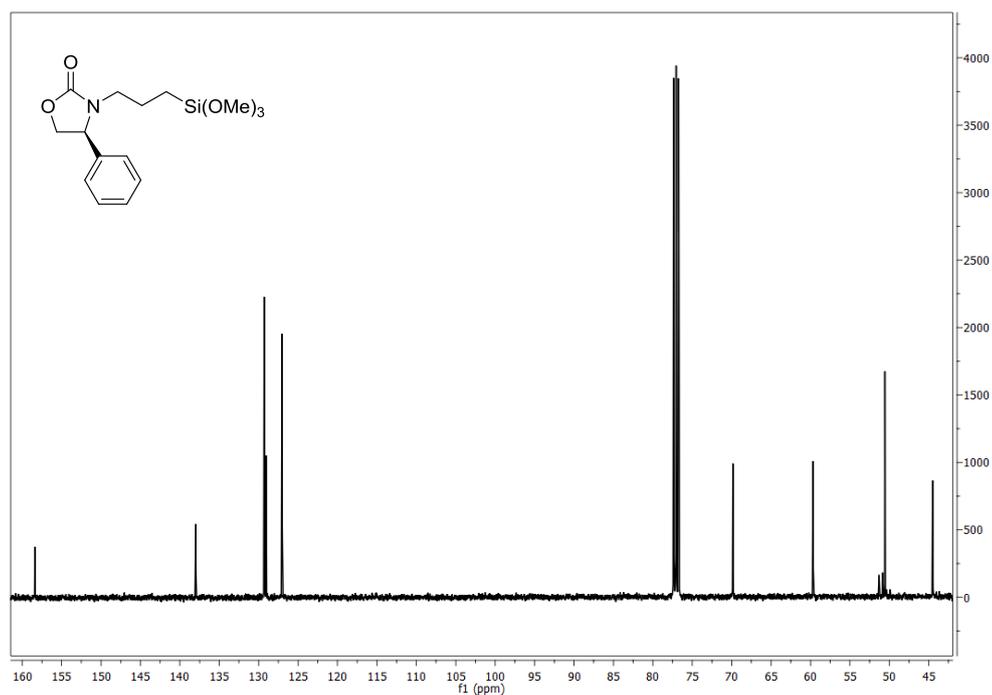


Abbildung A.8: ^{13}C -NMR-Spektrum von (*S*)-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12b** in CDCl_3 .

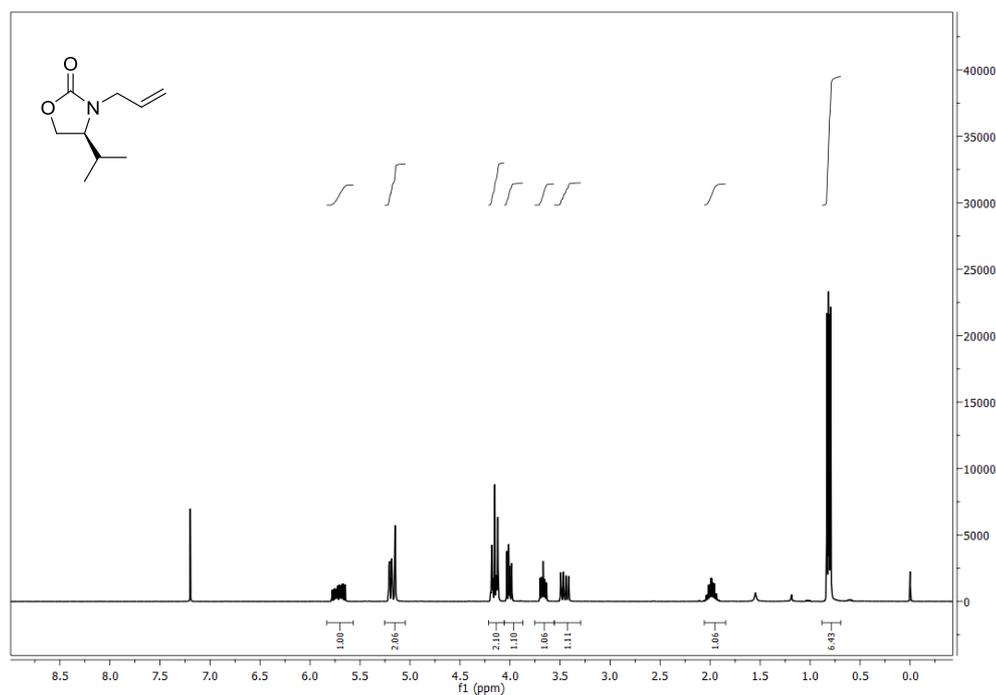


Abbildung A.9: ^1H -NMR-Spektrum von (*S*)-3-Allyl-4-isopropoxyxazolidin-2-on **8c** in CDCl_3 .

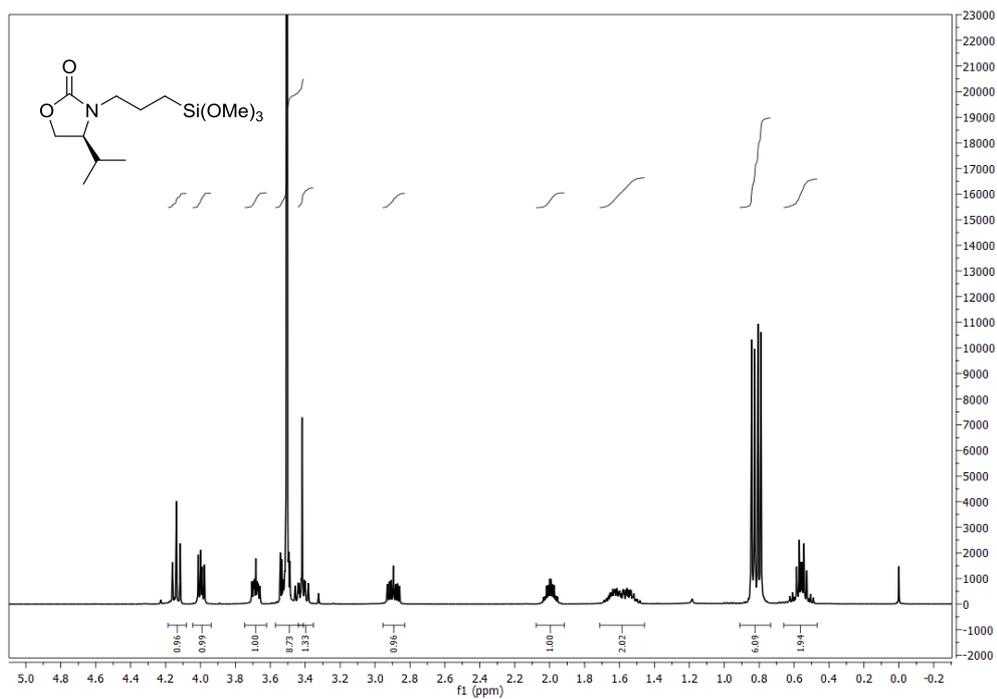


Abbildung A.10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *(S)*-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12c** in CDCl_3 .

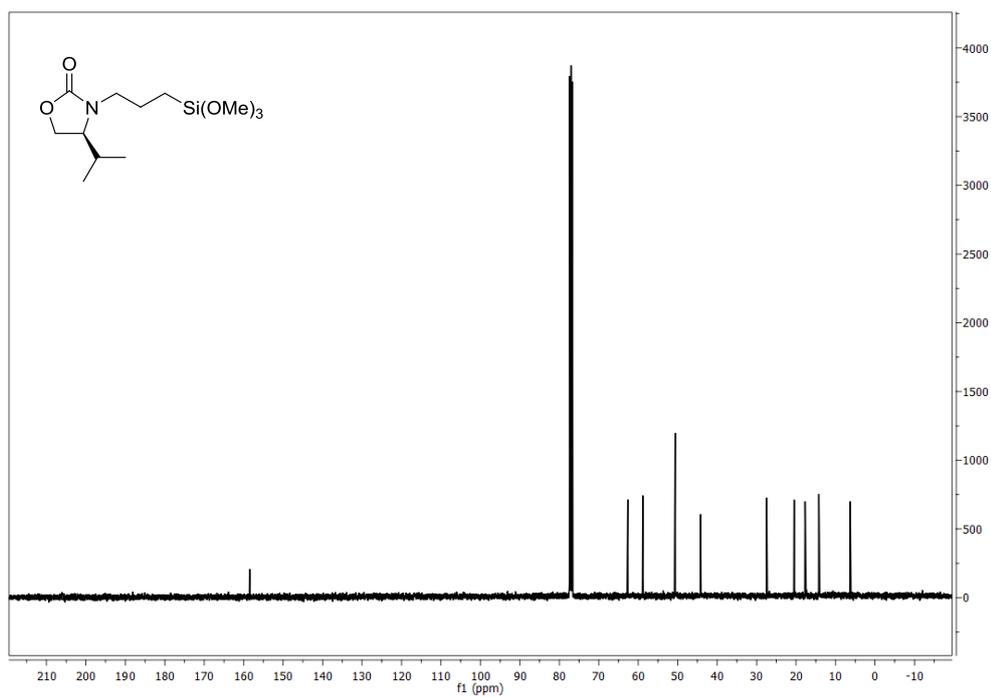


Abbildung A.11: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von *(S)*-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12c** in CDCl_3 .

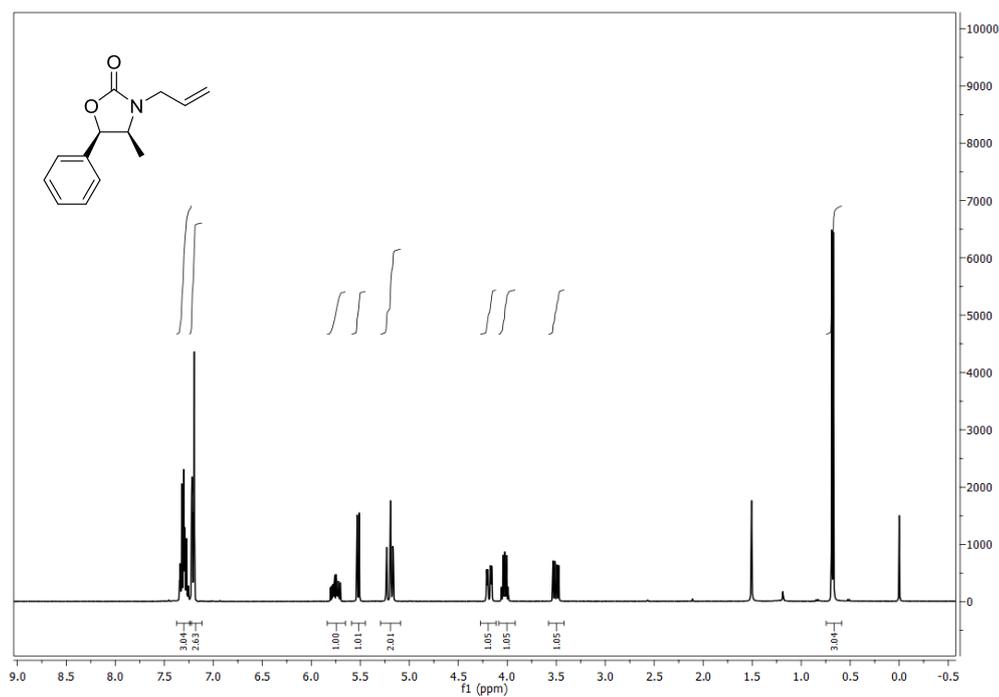


Abbildung A.12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (4R,5S)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on **8d** in CDCl_3 .

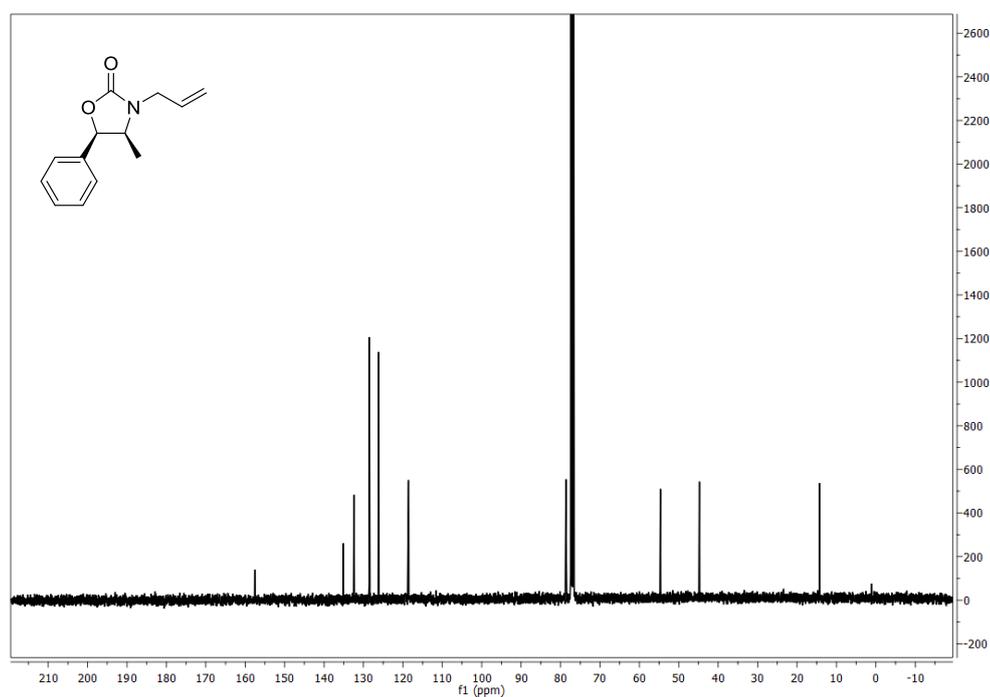


Abbildung A.13: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von (4R,5S)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on **8d** in CDCl_3 .

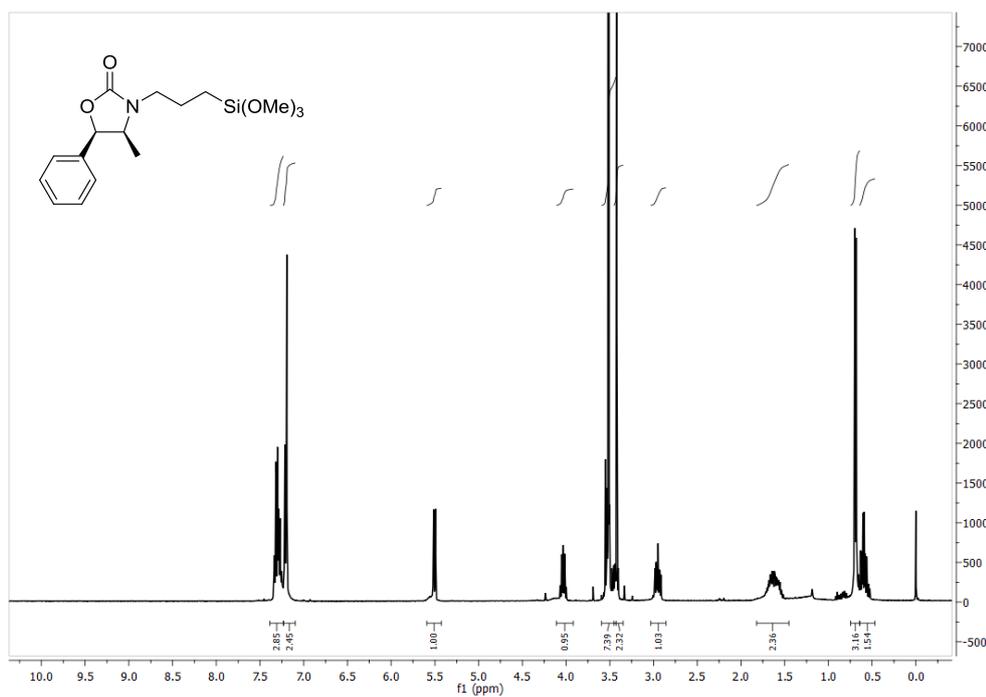


Abbildung A.14: ¹H-NMR-Spektrum von (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-(3-(trimethoxysilyl)propyl)-oxazolidin-2-on **12d** in CDCl₃.

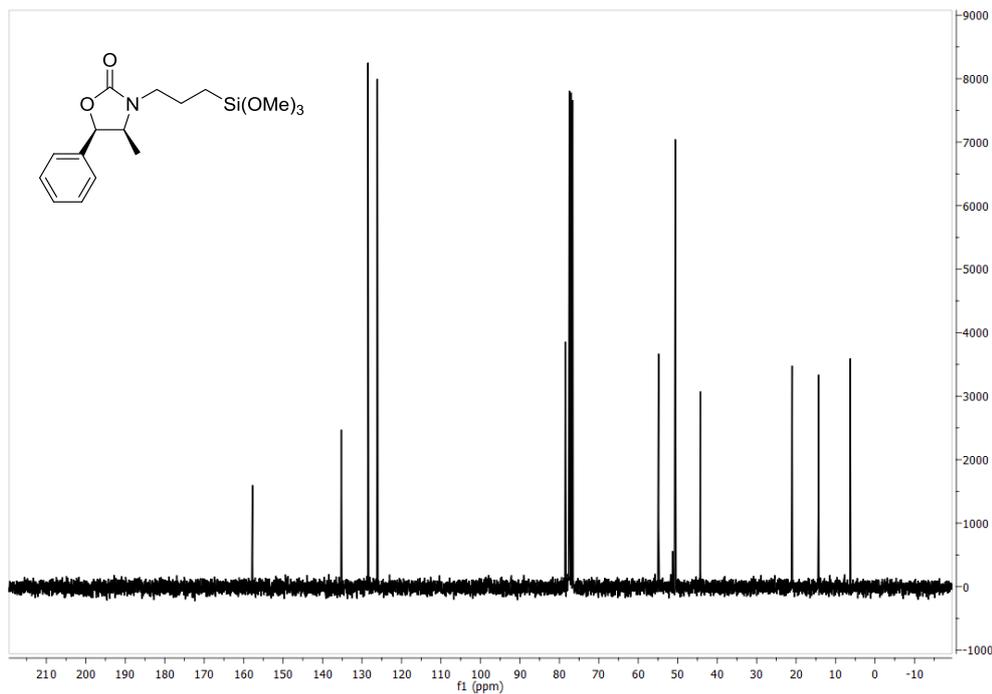


Abbildung A.15: ¹³C-NMR-Spektrum von (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-(3-(trimethoxysilyl)propyl)-oxazolidin-2-on **12d** in CDCl₃.

A.3 IR-Spektren

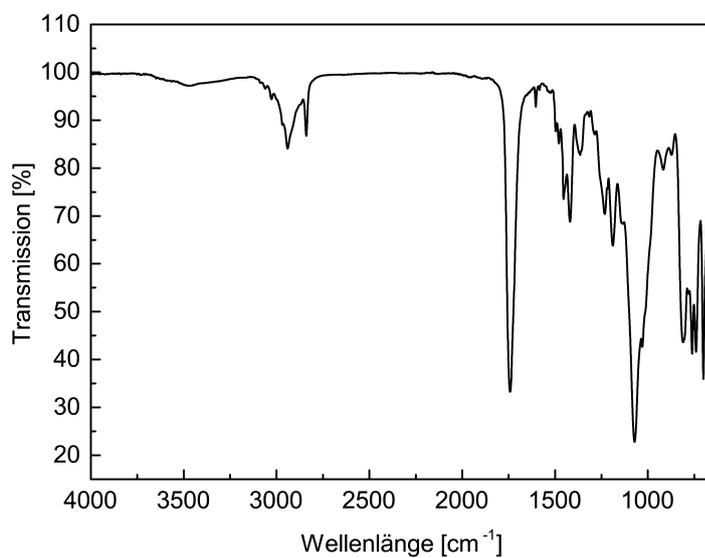


Abbildung A.16: IR-Spektrum von *(S)*-4-Benzyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12a**.

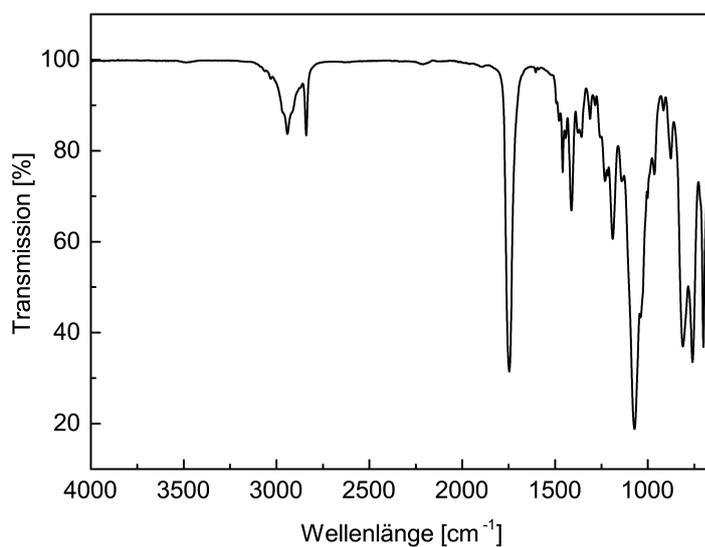


Abbildung A.17: IR-Spektrum von *(S)*-4-Phenyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12b**.

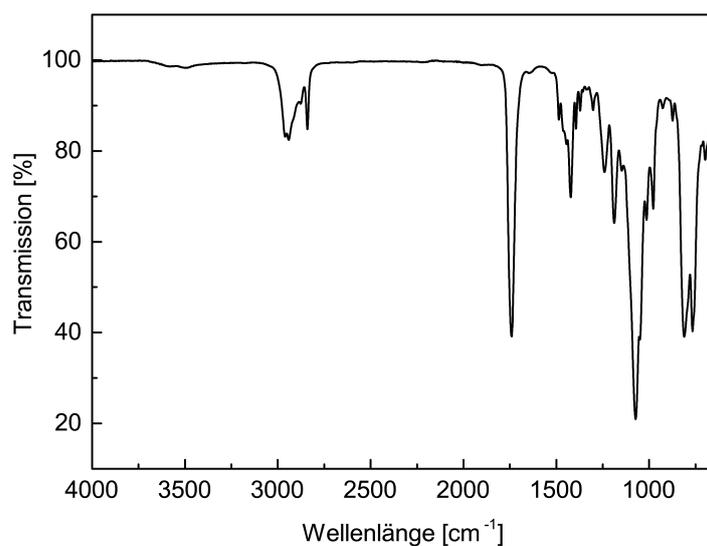


Abbildung A.18: IR-Spektrum von (S)-4-Isopropyl-3-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on 12c.

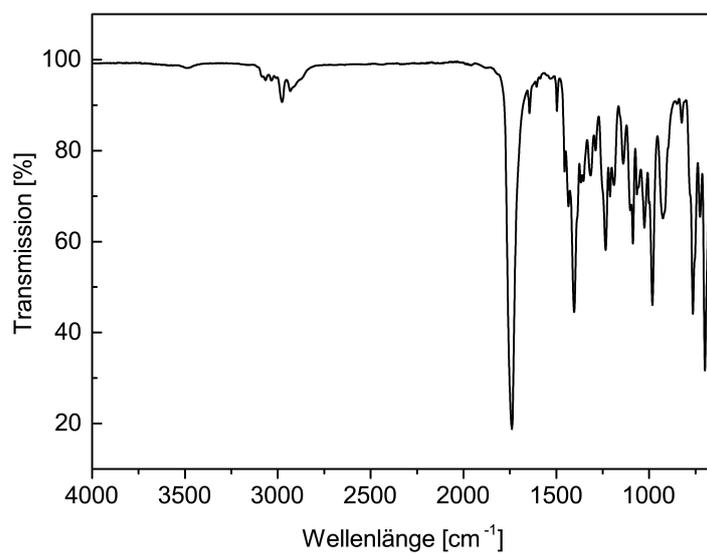


Abbildung A.19: IR-Spektrum von (4R,5S)-3-Allyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 8d.

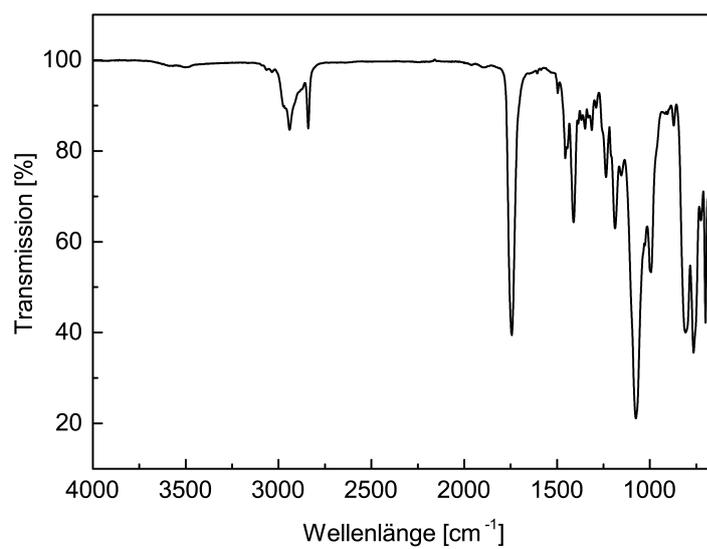


Abbildung A.20: IR-Spektrum von *(4R,5S)*-4-Methyl-5-phenyl-(3-(trimethoxysilyl)propyl)oxazolidin-2-on **12d**.

A.4 Chromatographische Charakterisierung der chiralen stationären Phasen

A.4.1 CSP 1

Tabelle A.1: Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 1. Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur: 10°C

Analyt	t _R [min]	N	H	k	α	R _S	ϑ [%]
(R)-Carvon	8,83	7504	0,03	0,41	-	-	-
(S)-Carvon	8,82	8147	0,03	0,41	1,01	0,03	-
(R)-Limonen	6,48	13151	0,02	0,03	-	-	-
(S)-Limonen	6,44	3590	0,07	0,03	1,00	0,12	-
(R)-Citronellol	9,63	9964	0,03	0,53	-	-	-
(S)-Citronellol	9,62	17130	0,01	0,53	1,00	0,02	-
Trans-Stilbenoxid	9,65	12047	0,02	0,54	-	-	-
(R)-Campher	8,19	15863	0,02	0,30	-	-	-
(S)-Campher	8,19	13475	0,02	0,30	1,00	0,00	-
(R)-4-Benzylloxazolidin-2-on	61,99	5285	0,05	8,88	-	-	-
(S)-4-Benzylloxazolidin-2-on	62,08	5524	0,05	8,89	1,00	0,03	-
(4R,5S)-(+)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	54,49	11676	0,02	7,69	-	-	-
(4S,5R)-(-)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	55,02	9438	0,03	7,77	1,01	0,25	-
(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on	53,16	5779	0,04	7,47	-	-	-
(S)-4-Phenyloxazolidin-2-on	53,28	5442	0,05	7,49	1,00	0,04	-
(R)-(+)-1-Phenylethanol	13,15	6852	0,04	1,10	-	-	-
(S)-(-)-1-Phenylethanol	13,19	8047	0,03	1,10	1,00	0,06	-
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	13,08	14021	0,02	1,08	-	-	-
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	13,10	13336	0,02	1,09	1,00	0,04	-
rac-Träger's Base	12,59	3511	0,07	1,01	-	-	-
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	18,66	12947	0,02	1,97	-	-	-
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	19,10	13086	0,02	2,04	-	-	-
2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol	21,65	2023	0,12	2,45	-	-	-
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	21,87	9084	0,03	2,49	-	-	-
rac-Naproxen	23,65	13854	0,02	2,77	1,11	2,08	97,49
rac-Naproxen	50,51	222	1,13	7,05	-	-	-
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	58,24	11836	0,02	8,28	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	55,37	12056	0,02	4,15	2,00	1,38	80,32

A.4 Chromatographische Charakterisierung der chiralen stationären Phasen

A.4.2 CSP 2

Tabelle A.2: Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 2. Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95%/5%; Temperatur: 10°C

Analyt	t _R [min]	N	H	k	α	R _S	ϑ [%]
(R)-Carvon	8,38	9724	0,03	0,35	-	-	-
(S)-Carvon	8,49	9971	0,03	0,36	1,05	0,31	-
(R)-Limonen	6,29	3428	0,07	0,01	-	-	-
(S)-Limonen	6,28	8546	0,03	0,01	1,00	0,03	-
(R)-Citronellol	8,70	6341	0,04	0,40	-	-	-
(S)-Citronellol	8,69	10459	0,02	0,40	1,00	-0,01	-
Trans-Stilbenoxid	9,34	8832	0,03	0,50	-	-	-
(R)-Campher	7,89	10644	0,02	0,27	-	-	-
(S)-Campher	7,88	9840	0,03	0,27	1,01	0,03	-
(R)-4-Benzyloxazolidin-2-on	43,40	5864	0,04	5,98	-	-	-
(S)-4-Benzyloxazolidin-2-on	42,61	5087	0,05	5,85	1,02	0,34	-
(4R,5S)-(+)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	40,99	6991	0,04	5,59	-	-	-
(4S,5R)-(-)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	41,58	6879	0,04	5,68	1,02	0,30	-
(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on	38,83	4750	0,05	5,24	-	-	-
(S)-4-Phenyloxazolidin-2-on	38,44	4888	0,05	5,18	1,01	0,18	-
(R)-(+)-1-Phenylethanol	11,80	3447	0,07	0,90	-	-	-
(S)-(-)-1-Phenylethanol	11,91	3235	0,08	0,91	1,02	0,14	-
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,35	8730	0,03	0,82	-	-	-
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,37	9129	0,03	0,83	1,00	0,03	-
rac-Tröger's Base	9,93	5329	0,05	0,60	-	-	-
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	14,75	8945	0,03	1,37	-	-	-
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	16,00	8317	0,03	1,57	-	-	-
2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol	22,04	2145	0,12	2,54	-	-	-
	21,64	7792	0,03	2,48	1,02	0,28	8,35
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	19,88	6978	0,04	2,19	-	-	-
	21,08	6835	0,04	2,39	1,09	1,22	77,97
rac-Naproxen	20,29	1376	0,18	2,26	-	-	-
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	56,03	7342	0,03	8,00	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	50,56	7152	0,03	7,13	1,12	2,19	91,06

A.4.3 CSP 3

Tabelle A.3: Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 3. Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur: 10°C

Analyt	t _R [min]	N	H	k	α	R _S	ϑ [%]
(R)-Carvon	8,57	15883	0,02	0,37	-	-	-
(S)-Carvon	8,57	5755	0,04	0,37	1,00	0,02	-
(R)-Limonen	6,39	4678	0,05	0,02	-	-	-
(S)-Limonen	6,36	17550	0,01	0,02	1,00	0,12	-
(R)-Citronellol	9,23	7731	0,03	0,48	-	-	-
(S)-Citronellol	9,23	18424	0,01	0,48	1,00	0,00	-
Trans-Stilbenoxid	9,37	16076	0,02	0,50	-	-	-
(R)-Campher	7,98	17999	0,01	0,28	-	-	-
(S)-Campher	7,98	17999	0,01	0,28	1,00	0,00	-
(R)-4-Benzylloxazolidin-2-on	39,66	8150	0,03	5,35	-	-	-
(S)-4-Benzylloxazolidin-2-on	39,67	9325	0,03	5,35	1,00	0,01	-
(4R,5S)-(+)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	43,00	8881	0,03	5,89	-	-	-
(4S,5R)-(-)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	43,21	9327	0,03	5,92	1,01	0,11	-
(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on	37,16	8788	0,03	4,95	-	-	-
(S)-4-Phenyloxazolidin-2-on	37,51	8232	0,03	5,01	1,01	0,21	-
(R)-(+)-1-Phenylethanol	12,29	10668	0,02	0,97	-	-	-
(S)-(-)-1-Phenylethanol	12,30	12991	0,02	0,97	1,00	0,03	-
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	12,02	15533	0,02	0,93	-	-	-
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	12,01	15637	0,02	0,92	1,00	0,03	-
rac-Tröger's Base	9,99	10723	0,02	0,60	-	-	-
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	16,51	4831	0,05	1,64	-	-	-
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	16,63	12793	0,02	1,66	-	-	-
2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol	23,09	4684	0,05	2,70	-	-	-
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	22,39	13590	0,02	2,59	-	-	-
	22,78	14453	0,02	2,65	1,02	0,52	13,50
	24,35	13136	0,02	2,90	1,09	1,95	97,36
rac-Naproxen	23,15	2579	0,10	2,71	-	-	-
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	54,49	12372	0,02	7,73	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	54,06	12032	0,02	7,66	1,01	0,22	-

A.4 Chromatographische Charakterisierung der chiralen stationären Phasen

A.4.4 CSP 4

Tabelle A.4: Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 4. Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95%/5%; Temperatur: 10°C

Analyt	t _R [min]	N	H	k	α	R _S	ϑ [%]
(R)-Carvon	7,78	17109	0,01	0,33	-	-	-
(S)-Carvon	7,81	14238	0,02	0,33	1,01	0,11	-
(R)-Limonen	6,10	4674	0,05	0,04	-	-	-
(S)-Limonen	6,11	11518	0,02	0,04	1,04	0,03	-
(R)-Citronellol	9,56	8299	0,03	0,63	-	-	-
(S)-Citronellol	9,58	18231	0,01	0,63	1,01	0,06	-
Trans-Stilbenoxid	7,81	9065	0,03	0,33	-	-	-
(R)-Campher	7,55	17867	0,01	0,29	-	-	-
(S)-Campher	7,61	19907	0,01	0,30	1,04	0,27	-
(R)-4-Benzyloxazolidin-2-on	41,45	8919	0,03	6,07	-	-	-
(S)-4-Benzyloxazolidin-2-on	41,76	8697	0,03	6,12	1,01	0,18	-
(4R,5S)-(+)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	41,45	8919	0,03	6,07	-	-	-
(4S,5R)-(-)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	41,76	8697	0,03	6,12	1,01	0,18	-
(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on	36,27	7793	0,03	5,18	-	-	-
(S)-4-Phenyloxazolidin-2-on	36,96	7880	0,03	5,30	1,02	0,42	-
(R)-(+)-1-Phenylethanol	12,28	17261	0,01	1,09	-	-	-
(S)-(-)-1-Phenylethanol	12,29	17297	0,01	1,10	1,00	0,03	-
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,55	17257	0,01	0,97	-	-	-
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,57	17485	0,01	0,97	1,00	0,06	-
rac-Träger's Base	9,32	5802	0,04	0,59	-	-	-
	9,50	5007	0,05	0,62	1,05	0,35	15,15
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	24,88	7416	0,03	6,74	-	-	-
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	15,31	15882	0,02	1,61	-	-	-
2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol	15,52	16201	0,02	1,65	-	-	-
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	18,36	13865	0,02	2,13	-	-	-
	18,93	13752	0,02	2,23	1,05	0,91	67,28
rac-Naproxen	42,94	315	0,79	6,32	-	-	-
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	52,15	13590	0,02	7,89	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	52,57	4	67,72	7,96	1,01	0,01	-

A.4.5 CSP 5

Tabelle A.5: Chromatographische Parameter verschiedener Analyten bei CSP 5. Fluss: 0,5 ml min⁻¹; Injektionsvolumen: 0,5 µl; Eluent: n-Heptan/Isopropanol 95 %/5 %; Temperatur: 10°C

Analyt	t _R [min]	N	H	k	α	R _S	ϑ [%]
(R)-Carvon	8,28	19378	0,01	0,33	-	-	-
(S)-Carvon	8,44	18514	0,01	0,36	1,08	0,66	-
(R)-Limonen	6,35	7457	0,03	0,02	-	-	-
(S)-Limonen	6,33	17384	0,01	0,02	1,00	0,07	-
(R)-Citronellol	8,63	11069	0,02	0,39	-	-	-
(S)-Citronellol	8,65	17720	0,01	0,39	1,01	0,09	-
Trans-Stilbenoxid	8,83	16884	0,01	0,42	-	-	-
(R)-Campher	7,86	15839	0,02	0,27	-	-	-
(S)-Campher	7,87	16110	0,02	0,27	1,01	0,05	-
(R)-4-Benzylloxazolidin-2-on	38,11	8971	0,03	5,14	-	-	-
(S)-4-Benzylloxazolidin-2-on	38,47	9007	0,03	5,20	1,01	0,22	-
(4R,5S)-(+)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	36,61	12857	0,02	4,90	-	-	-
(4S,5R)-(-)-cis-4,5-Diphenyloxazolidin-2-on	36,86	13276	0,02	4,94	1,01	0,19	-
(R)-4-Phenyloxazolidin-2-on	33,94	8241	0,03	4,47	-	-	-
(S)-4-Phenyloxazolidin-2-on	34,93	8218	0,03	4,63	1,04	0,66	-
(R)-(+)-1-Phenylethanol	11,41	15889	0,02	0,84	-	-	-
(S)-(-)-1-Phenylethanol	11,43	17065	0,01	0,84	1,01	0,07	-
(R)-(-)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,32	15647	0,02	0,82	-	-	-
(S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtol	11,35	17309	0,01	0,83	1,01	0,08	-
rac-Tröger's Base	9,13	8956	0,03	0,47	-	-	-
(±)-1-(1-Naphtyl)ethanol	15,45	9154	0,03	1,49	-	-	-
(±)-1-(2-Naphtyl)ethanol	15,60	15596	0,02	1,51	-	-	-
2,2,2-Trifluoro-1-phenylethanol	20,80	4085	0,06	2,35	-	-	-
2,3-Diphenylbutan-2,3-diol	18,40	16515	0,02	1,96	-	-	-
	18,67	20101	0,01	2,01	1,02	0,50	8,72
	19,53	15102	0,02	2,15	1,07	1,47	95,08
rac-Naproxen	27,98	326	0,77	3,51	-	-	-
(R)-(-)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	57,77	12421	0,02	8,31	-	-	-
(S)-(+)-1-(Anthr-9-yl)-2,2,2-trifluoroethanol	52,57	11126	0,02	7,47	1,11	2,56	99,60