

# Bedeutung der Chiralität und Enantiomerentrennung - Methoden der Chiralitätserkennung

V. Schurig, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen

*Einleitung:*

Der Begriff Chiralität (*Händigkeit* aus dem griech. von *cheir* = Hand) wurde vor über hundert Jahren von Lord Kelvin geprägt. Danach ist jede geometrische Figur chiral, wenn Bild und Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden können. Chirale Objekte enthalten keine Elemente der Reflexion wie Spiegelebene ( $\sigma$ ,  $S_1$ ), Inversionszentrum ( $i$ ,  $S_2$ ) oder Drehspiegelachse ( $S_n$ ). Deshalb bilden chirale Objekte, wie die Hand, stets zwei inkongruente Spiegelbildformen, die als Enantiomere bezeichnet werden. Nach Lord Kelvin sind zwei rechte (oder zwei linke) Hände *homochiral*, während rechte und linke Hand *heterochiral* sind.



Homochiral



Heterochiral

Homo- und Heterochiralität kann auch auf den Vergleich zwischen helikalen Objekten angewendet werden.



Homochiral



Heterochiral

Bereits Immanuel Kant hat in der „Prolegomena zu einer jeden künftigen Metaphysik, die als Wissenschaft wird auftreten können“ bemerkt:

## Prolegomena

zu  
jeder künftigen Metaphysik,  
die  
als Wissenschaft  
wird auftreten können,  
von  
Immanuel Kant.

Was kann wohl meiner Hand oder meinem Ohr ähnlicher und in allen Stücken gleicher sein, als ihr Bild im Spiegel? Und dennoch kann ich eine solche Hand, als im Spiegel gesehen wird, nicht an die Stelle ihres Urbildes setzen; denn wenn dieses eine rechte Hand war, so ist jene im Spiegel eine linke.

(sie können nicht congruieren); der Handschuh der einen Hand kann nicht auf der andern gebraucht werden.

Als ein weiteres Beispiel „incongruenter Dinge“ erwähnt Kant „widersinnig gewundene Schnecken“.



selten      häufig

Der erste Hinweis auf Chiralität geht bereits auf die Heilige Schrift zurück. Im Buch des Propheten Jona; Vers 11 steht geschrieben:

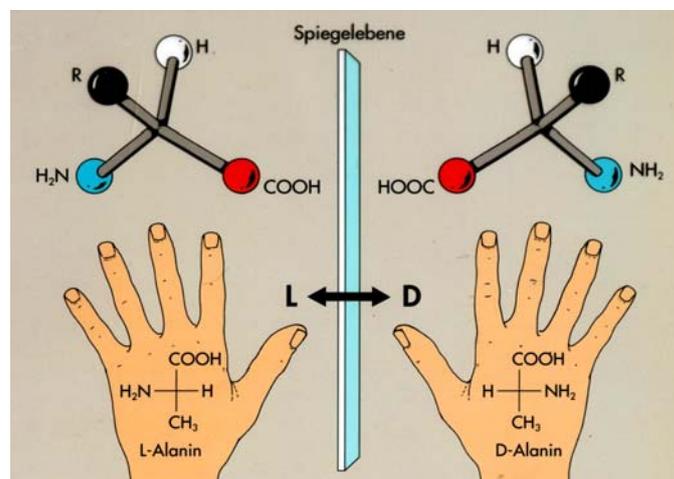


יֵאֱמָר לֹא אֲחֻס׃ עַל נִינְוָה הַעִיר הַגְּדוֹלָה׃  
 אֲשֶׁר יֵשׁ בָּהּ הֲרֵבָה מִשְׁתִּים עֶשְׂרֵה רְבֹו אָדָם׃  
 אֲשֶׁר לֹא-יָדַע בֵּין-יְמִינִי לְשִׁמְאֹלִי וּבִהְמָה רְבָה׃

11. Und mich sollte nicht jammern  
 Ninive, solcher großen Stadt, in welcher  
 sind mehr denn hundert und zwanzig  
 tausend Menschen, die nicht wissen  
 Unterschied, + was recht oder link ist,

Im Gegensatz zum hebräischen Text (**yemino**, **smolo**) wird nach der Luther'schen Übersetzung **,recht'** mit ‚rechthaben‘ und **,link'** mit ‚linken‘ oder ‚linkisch‘ assoziiert, was den rechts/links-Unterschied noch deutlicher ausdrückt.

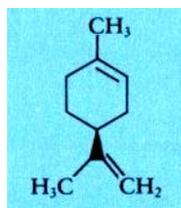
Chiralität hat eine zentrale Bedeutung in den Naturwissenschaften. Die meisten Bausteine von Lebewesen, wie Aminosäuren und Zucker, sind chiral und zeigen Spiegelbildasymmetrie. Dabei tritt bei allen selbstreplizierenden Systemen (Viren, Bakterien, Pflanzen, Tiere, Mensch) immer nur eine Form auf, z. B. ausschließlich *L*-konfigurierte Aminosäuren und *D*-konfigurierte Zucker (*L* = *levo* = **links**, *D* = *dextro* = **rechts**).



Enantiomere von Aminosäuren im Tetraedermodell nach van't Hoff und von *D,L*-Alanin in der Fischer-Projektion (Quelle: Fond der chemischen Industrie)

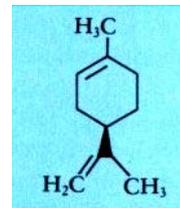
Die vorherige Abbildung verfehlt ihr didaktisches Ziel, falls aus ihr hervorgehen sollte, dass die rechte Hand *D*-Alanin enthält. Beide Hände sind zwar heterochiral, bestehen aber aus homochiralen molekularen Bausteinen. Deshalb besteht zwischen rechter und linker Hand streng genommen eine diastereomere und keine enantiomere Beziehung. Das gleiche gilt für die "widersinnig gewundenen Schnecken", bei denen spiegelbildliche Formen aus homochiralen Bausteinen ausgebildet werden können.

Die Homochiralität gilt als die notwendige Bedingung für die Entstehung des Lebens auf der Erde. Selbst im dritten Millennium ist noch unbekannt, wie die Bevorzugung des Bildes vor dem Spiegelbild erfolgte und warum *L*-Aminosäuren und *D*-Zucker ausgewählt wurden. Die chirale Urzeugung mag auf der Erde stattgefunden haben, kann aber grundsätzlich auch durch Kontamination mit homochiraler Materie aus dem Weltraum herrühren. Deshalb sind Raumsonden auf dem Weg (Rosetta-Mission) oder in der Planung (Exo-Mars, Titan: Mond des Saturn), um extraterrestrische Homochiralität nachzuweisen. Chiralität spielt auch bei Riechstoffen und Geschmacksstoffen eine wichtige Rolle.



**S** (Geruch nach Zitronen)

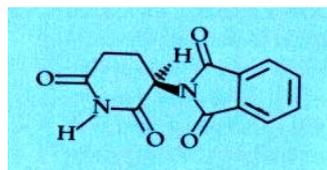
**Limonen**



(Geruch nach Orangen)

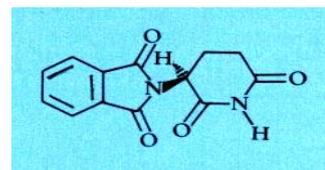
**R**

Der Eindruck, der beim Riechen einer duftenden Substanz gewonnen wird, hängt mit der Händigkeit des Moleküls zusammen, da die Riechrezeptoren der Nase chiral aufgebaut sind, vergleichbar mit einem rechten Handschuh, der rechte und linke Hand unterscheidet. Dieses Prinzip gilt nahezu für alle biogenen Wechselwirkungen und betrifft besonders chirale Medikamente. Meist entfaltet nur eines der beiden Enantiomere (Eutomer) die gewünschte Wirkung, während das andere Enantiomer (Distomer) unwirksam oder sogar toxisch ist. So wird für das Schlafmittel Contergan (Thalidomid) vermutet, dass ein Enantiomer sedierende Eigenschaften aufweist, während das andere Enantiomer fruchtschädigende Wirkungen ausübt.



**S** extrem teratogen

**Contergan**



sedativ

**R**

Da bei einer chemischen Synthese in symmetrischer Umgebung beide Enantiomere als Racemat im Verhältnis von 1:1 entstehen, sind synthetische Arzneimittel mit 50% Distomer verunreinigt, das den Stoffwechsel zusätzlich belastet oder sogar unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft. Nach der Contergan-Katastrophe wurden gesetzgeberische Instanzen weltweit auf diesen unhaltbaren Sachverhalt aufmerksam und verordneten der pharmazeutischen Industrie die Herstellung des therapeutisch nützlichen Eutomers in einer enantioselektiven asymmetrischen Synthese. Der Umsatz enantiomerenreiner Medikamente betrug um die Jahrtausendwende 150 Milliarden US-Dollar jährlich mit 15%igen Zuwachsraten, wobei Sicherheit mit einem erheblichen Kostenaufwand erkaufte wurde. Dabei taugt das Beispiel Contergan wenig. Es ist nicht eindeutig bewiesen, dass nur das Distomer von Contergan toxische Eigenschaften besitzt. Außerdem werden die Enantiomere im menschlichen Organismus ineinander umgewandelt, wodurch die Verabreichung des

Eutomers obsolet ist (siehe unten). Neben der enantioselektiven Synthese ist die Analytik chiraler Verbindungen von großer Bedeutung. Die Ausgaben für die Enantiomeranalytik betragen um die Jahrtausendwende weltweit 150 Millionen US-Dollar jährlich. In unserer Arbeitsgruppe werden seit 30 Jahren chromatographische Verfahren zur Enantiomerentrennung entwickelt, die weltweit eingesetzt werden. Diese Trennmethode machen sich das einfache Prinzip der Unterscheidung von rechten und linken Händen durch einen rechten Handschuh zunutze, auf das schon Kant hinwies. Allerdings ist die Übertragung dieses Prinzips in den molekularen Maßstab aufwändig und zeitraubend. Hierbei wird zum Beispiel ein **rechtshändiger** Selektor ( $R'$ ) in eine Trennsäule eingebracht und danach **rechtshändige** und **linkshändige** Selektanden ( $R$  und  $S$ ) beim Durchströmen der Säule aufgetrennt. Die Enantiomerentrennung beruht auf dem energetischen Unterschied der diastereomeren Assoziate  $RR'$  und  $SR'$ , die in jedem theoretischen Boden der Trennsäule schnell und reversibel ausgebildet werden.

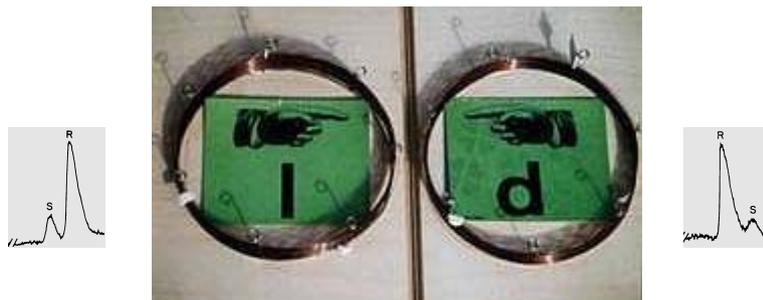
#### *Gaschromatographische Enantiomerentrennung:*

Das erste Beispiel der Enantiomerentrennung racemischer  $D,L$ -Aminosäuren als  $N$ -Trifluoracetyl- $O$ -alkylester an verschiedenen  $L$ -Aminosäureselektoren wurde 1966 von E. Gil-Av et al. am Weizmann Institute of Science, Israel, 1966 beschrieben. Allerdings lassen sich nur Racemate trennen, die zu einer enantioselektiven Wechselwirkung über Wasserstoffbrückenbindungen befähigt sind.

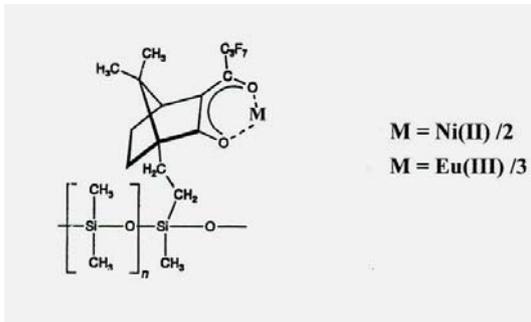


E. Bayer   E. Gil-Av   V. Schurig

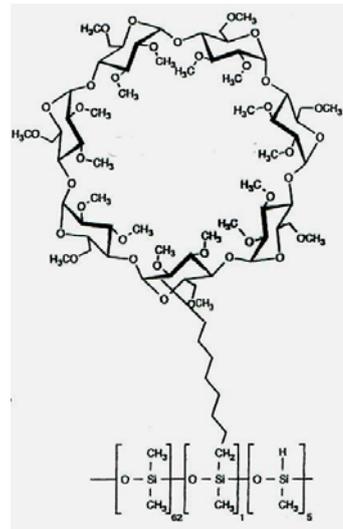
H. Frank, G. Nicholson und E. Bayer haben 1977 den  $L$ -Valindiamidselektor von Gil-Av an ein Polydimethylsiloxan gebunden (*Chirasil-L-Val*) und auf diese Weise die Enantioselektivität mit der gaschromatographischen Effizienz von Siliconen kombiniert. Quarzkapillarsäulen (25 m x 0.25 mm) wurden mit der chiralen Stationärphase belegt. Eine gelungene Enantiomerentrennung kann eindeutig durch die Verwendung des Selektors mit entgegengesetzter Chiralität (*Chirasil-D-Val*) bewiesen werden, wobei Peakumkehr auftreten muß.



V. Schurig et al. erweiterten 1990 das Spektrum der Chirasil-Phasen auf angebundene Metallkomplexe (*Chirasil-Metall*) und permethyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin (*Chirasil- $\beta$ -Dex*):

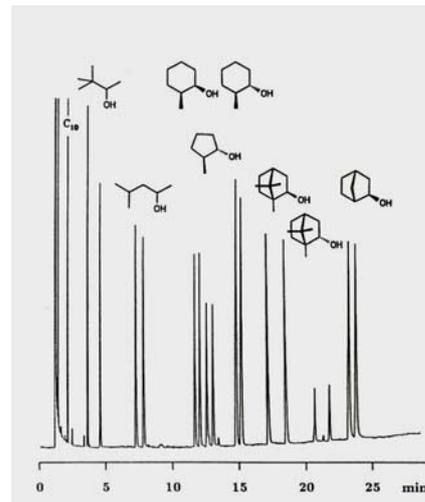
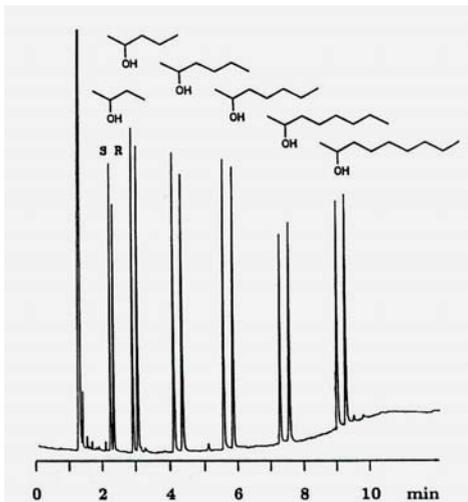


**Chirasil-Metall**

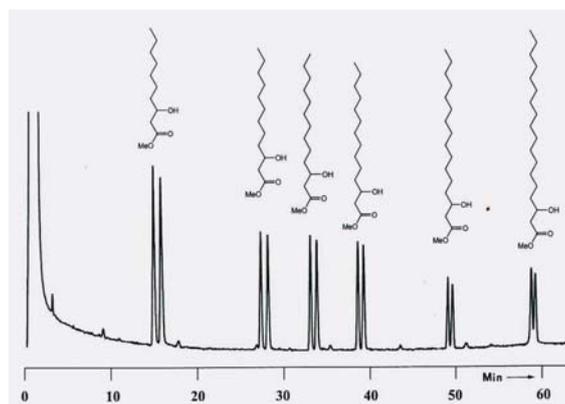


**Chirasil-β-Dex**

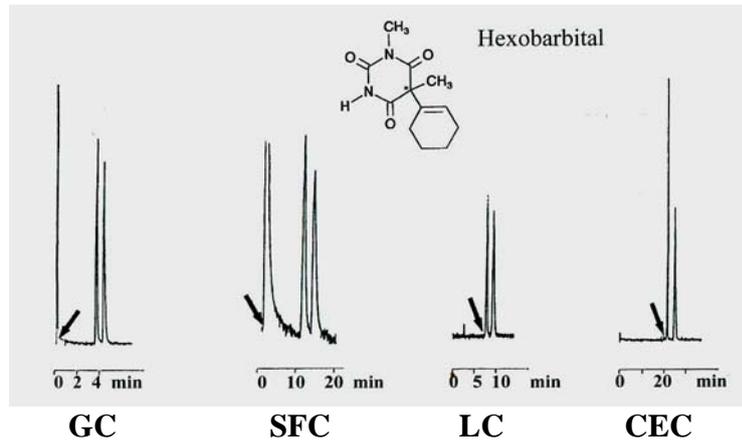
Chirasil-Europium(III) kann in drei enantioselektiven Anwendungen eingesetzt werden: (i) als chirale stationäre Phase (CSP) in der Gaschromatographie, (ii) als chirales paramagnetisches Verschiebungsreagenz in der NMR-Spektroskopie und (iii) als chiraler Katalysator für enantioselektive Synthesen. Die gaschromatographische Enantiomerentrennung von underivatisierten racemischen Alkoholen gelingt an *R*-Chirasil-Nickel(II):



In Chirasil-β-Dex ist permethyliertes β-Cyclodextrin über einen Mono-octamethylen-Anker an Polydimethylsiloxan chemisch angebunden. Die Enantiomerentrennung einer homologen Reihe von racemischen 3-Hydroxycarbonsäuremethylestern gelingt an Chirasil-β-Dex:



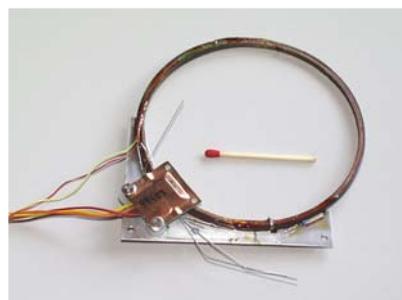
Chirasil- $\beta$ -Dex lässt sich thermisch auf Quarz- und Silica-Oberflächen immobilisieren. Es kann deshalb in allen modernen chromatographischen und elektrophoretischen Methoden als universelle chirale Trennphase in offenen und gepackten Säulen eingesetzt werden. An einer 80 cm x 0.05 mm offenen Quarz-Kapillarsäule, die mit Chirasil- $\beta$ -Dex belegt wurde, lässt sich das Barbiturat *Hexobarbital* in allen modernen Trennverfahren in die Enantiomere trennen („unified enantioselective approach“: GC = Gaschromatographie, SFC = Superkritische Fluidchromatographie, LC = Flüssigchromatographie, CEC = Elektrochromatographie, Pfeile = Totvolumen):



Die robuste Phase Chirasil- $\beta$ -Dex eignet sich auch zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung von derivatisierten Aminosäuren und von gesättigten chiralen Kohlenwasserstoffen. Sowohl eine Chirasil-*L*-Val als auch Chirasil- $\beta$ -Dex Kapillarsäule befinden sich seit einem Jahr im Weltraum auf dem Weg zum Kometen 67P/*Churyumov-Gerasimenko* zum Nachweis etwaiger extraterrestrischer Homochiralität in der Rosetta Mission der europäischen Raumfahrtbehörde. Weitere Anwendungen von Chirasil- $\beta$ -Dex sind für die Mars-Mission *Pasteur* und die Titan-Mission *Huygens II* geplant.



(Quelle: Uwe J. Meierhenrich)



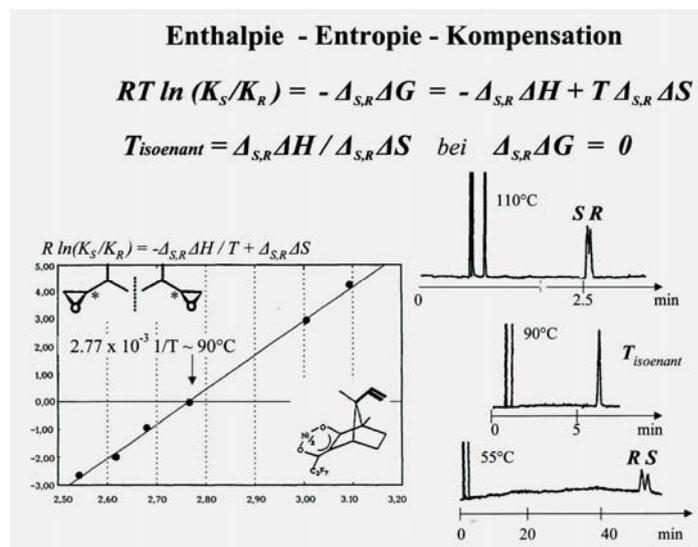
(Quelle: Uwe J. Meierhenrich)

*Theorie:*

Wichtige Informationen lassen sich aus einer chromatographischen Enantiomerentrennung durch die folgenden fünf Peakparameter gewinnen:

<b>Peak-Retention:</b>	<b><i>K</i>, <math>-\Delta G</math></b>
<b>Peak-Trennung:</b>	<b><math>-\Delta \Delta G</math></b>
<b>Peak-Koaleszenz:</b>	<b><i>k</i>, <math>\Delta G^\ddagger</math></b>
<b>Peak-Verhältnis:</b>	<b><i>e</i><sup>r</sup></b>
<b>Peak-Zuordnung:</b>	<b><i>D</i> vs. <i>L</i></b>

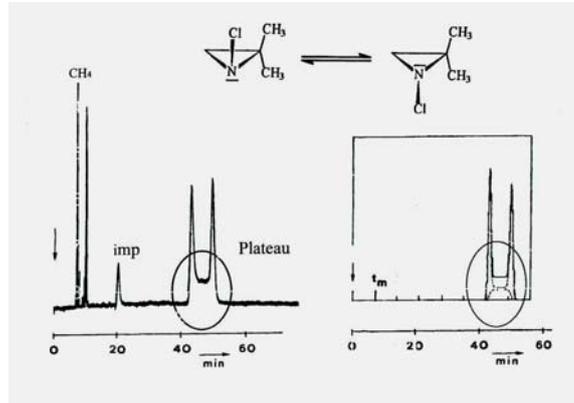
**Peak-Retention & Peak-Trennung:** Bei der chromatographischen Enantiomerentrennung eines Racemates (Selektand  $R,S$ ) an einer chiralen stationären Phase (Selektor  $R'$ ) handelt es sich um einen thermodynamisch kontrollierten Trennprozeß, da die molekulare Wechselwirkung schnell und reversibel erfolgt. Es besteht kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Gesamtwechselwirkung von Selektand und Selektor ( $K$ ,  $-\Delta G$ ) und der beobachteten Enantioselektivität ( $-\Delta_{S,R}\Delta G$ ). Lediglich der Unterschied der Stabilität der diastereomeren Assoziate  $RR'$  und  $SR'$  bestimmt das Ausmaß der Enantioselektivität  $-\Delta_{S,R}\Delta G$ . Die Enantioselektivität ist temperaturabhängig und ändert oberhalb der isoenantioselektiven Temperatur  $T_{isoenant}$  ihr Vorzeichen. Dies führt zu einer Umkehr der Elutionsreihenfolge der Enantiomere. Nimmt man an, dass das Assoziat  $RR'$  durch eine stärkere chemische Bindung enthalpisch stabilisiert ist, so ist dieses Assoziat zugleich aufgrund der höheren Ordnung entropisch destabilisiert. Das Umgekehrte gilt für das Assoziat  $SR'$ . Es gelten folgende thermodynamische Beziehungen:



Aufgrund der Temperaturabhängigkeit des Entropieparameters der Gibbs-Helmholtz-Gleichung existiert eine isoenantioselektive Temperatur  $T_{isoenant}$  bei der durch Entropie-Enthalpie-Kompensation thermodynamisch bedingte Peakkoaleszenz auftritt. Dies konnte an einem Beispiel der enantioselektiven Komplexierungsgaschromatographie experimentell verifiziert werden. So wird  $S$ -Isopropylloxiran unterhalb von  $T_{isoenant}$  an Nickel(II) bis(3-heptafluorbutyryl)-(1*R*,7*R*)-8-methyliden-campherat) in Polydimethylsiloxan aufgrund der stärkeren molekularen Komplexbindung als zweiter Peak eluiert. Bei 90°C tritt Peakkoaleszenz auf. Oberhalb von 90°C wird  $S$ -Isopropylloxiran nunmehr trotz stärkerer Komplexbindung als erster Peak eluiert! Die van't Hoff-Auftragung  $R \ln(K_S/K_R)$  gegen  $1/T$  ist über einen weiteren Temperaturbereich linear und stimmt mit dem experimentell beobachteten  $T_{isoenant}$  (90°C) überein. Sowohl oberhalb als auch unterhalb von  $T_{isoenant}$  nimmt die Enantiomerendiskriminierung zu. Der Entropiebeitrag zur Enantiomerendiskriminierung ist ein wichtiger Parameter, der oft übersehen wird und insbesondere bei molekularen Modellierungen des chiralen Erkennungsvorgangs berücksichtigt werden muß. Da  $T_{isoenant}$  in der Regel sehr hoch liegt ( $>150^\circ\text{C}$ ), ist es aus praktischen Gründen grundsätzlich sinnvoll, chromatographische Enantiomerentrennungen bei niedrigen Temperaturen durchzuführen.

**Peak-Koaleszenz:** Neben der thermodynamisch verursachten Peakkoaleszenz bei  $T_{isoenant}$  tritt zwangsläufig Peakkoaleszenz auch bei Einsatz eines racemischen Selektors auf und wird auch für Selektanden, die während der Trennung schnell racemisieren, beobachtet. Der letztere Vorgang wird auch als Enantiomerisierung bezeichnet. Die Chromatographie konfigurationslabiler Selektanden führt zu einem charakteristischen Peakprofil, das durch die

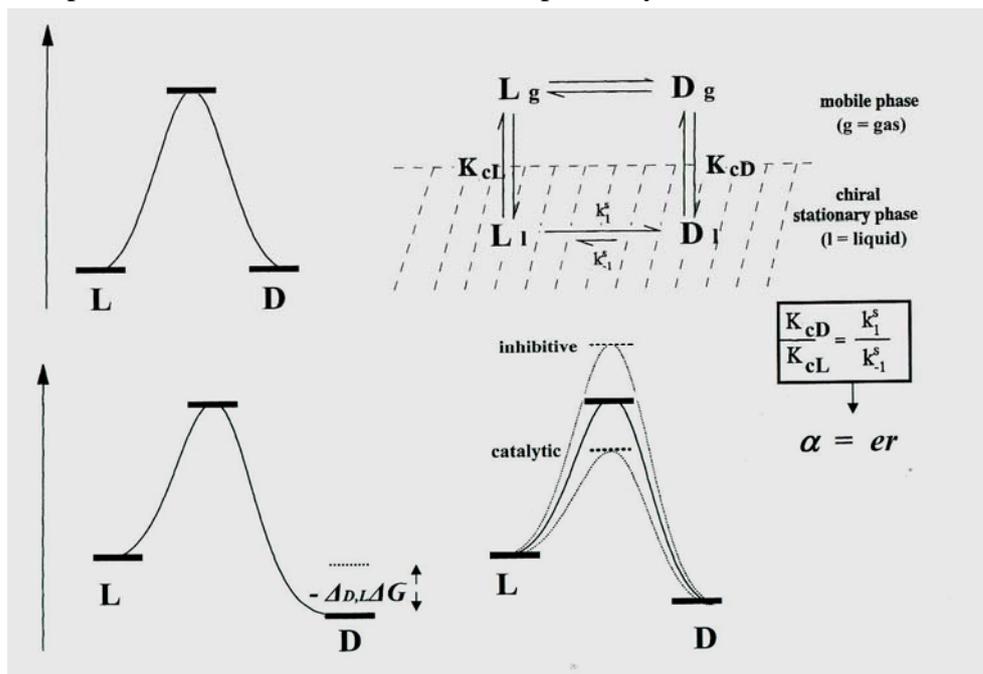
Ausbildung eines Plateaus gekennzeichnet ist. Das erste Beispiel wurde durch Komplexierungsgaschromatographie anhand der Stickstoffinversion in 1-Chlor-2,2-dimethylaziridin, die während der Trennung der Invertomere an Nickel(II) bis(3-trifluoracetyl-(1R)-campherat) in Squalan bei 60°C stattfindet, nachgewiesen:



Experiment

Simulation

Das Plateau entsteht durch Enantiomere, die während der Trennung die Konfiguration ändern. Die Peakformanalyse enantiomerisierender Selektanden erlaubt die Bestimmung kinetischer Eyring-Aktivierungsparameter von Interkonversionsbarrieren nach dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität in einem Zweiphasensystem:



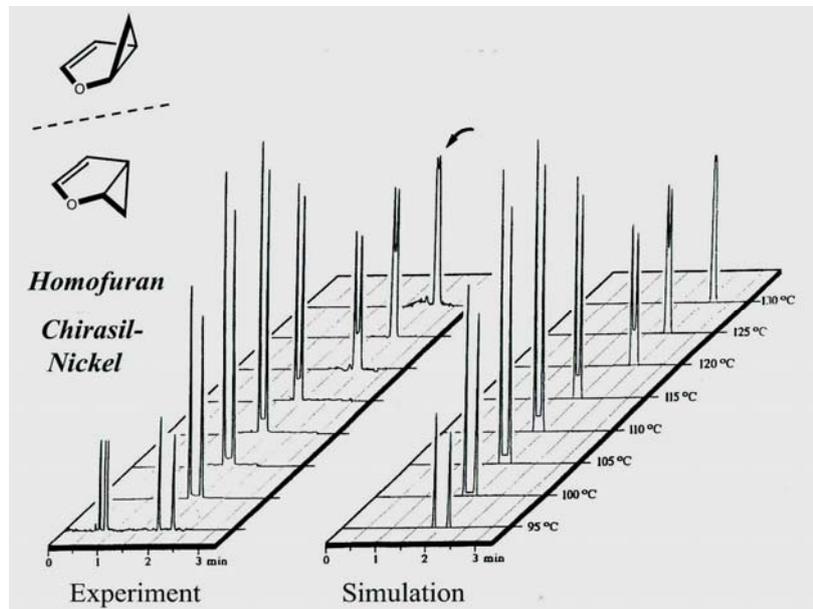
Enantiomerisierung in der Stationärphase

Katalyse der Enantiomerisierung

Da die Enantiomere in Gegenwart der chiralen stationären Phase eine unterschiedliche freie Enthalpie aufweisen ( $-\Delta_{D,L}\Delta G$ ), unterscheiden sich die Geschwindigkeitskonstanten  $k_1$  und  $k_{-1}$  der Enantiomerisierung. Obwohl das zweiteluierte Enantiomer *D* schneller gebildet wird, tritt keine Deracemisierung ein, da *D* eine längere Verweilzeit in der Säule aufweist und damit das ersteluierte Enantiomer *L* bevorzugt zurückbildet. Der chirale Selektor kann grundsätzlich die Enantiomerisierung katalytisch beschleunigen oder inhibieren.

In der Arbeitsgruppe Schurig wurden mehrere Simulationsverfahren entwickelt, z. B. Simul (M. Jung) und Chrom-Win (O. Trapp), mit denen Enantiomerisierungsbarrieren durch

Vergleich experimenteller und simulierter Interkonversionsprofile bestimmt wurden. Das Beispiel Homofuran an Chirasil-Nickel(II) zeigt eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation:



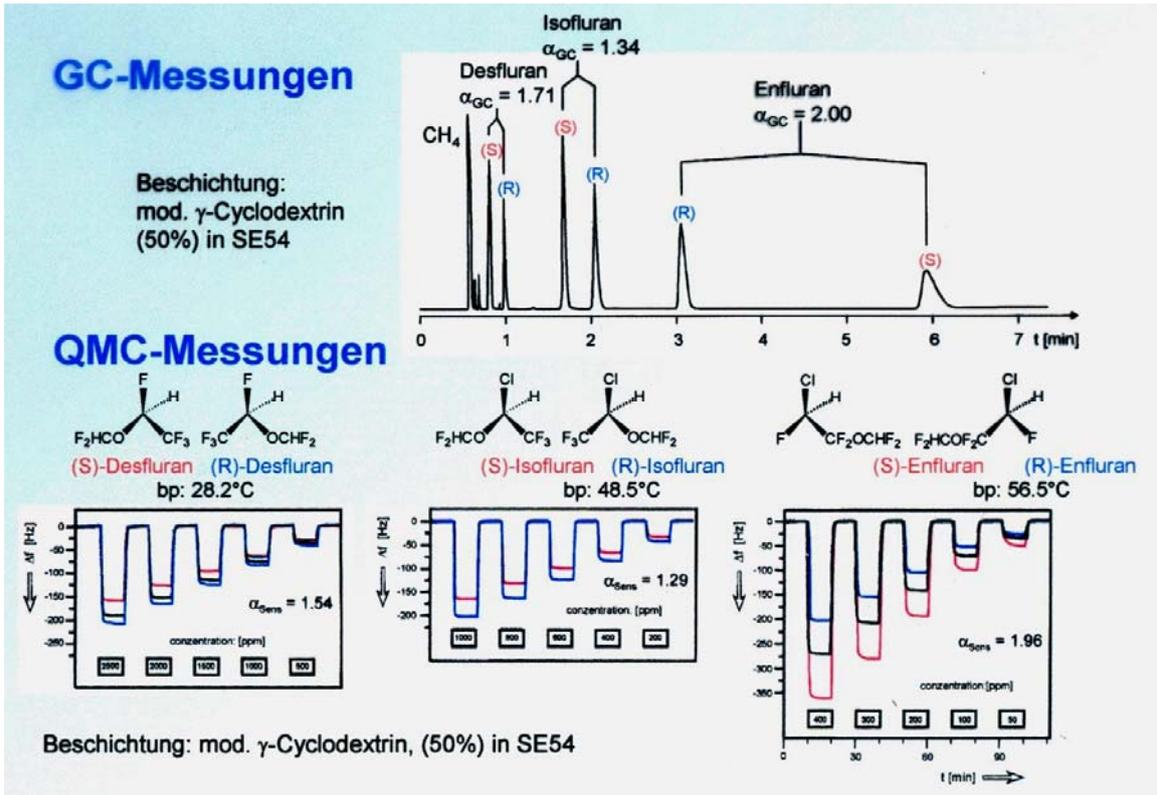
Für die Pharmaka Contergan (Thalidomid), Oxazepam, Lorazepam, Temazepam, Chlorthalidon und Enanlapril wurden sehr niedrige Enantiomerisierungsbarrieren bestimmt, so dass der therapeutische Einsatz von reinen Enantiomeren entfallen kann, da diese im Organismus racemisieren.

*Peak-Verhältnis:* Mit einem achiralen Detektor stellt das Peakverhältnis getrennter Enantiomere präzise das Enantiomerenverhältnis dar (er = ‚enantiomeric ratio‘). Der gaschromatographischen Enantiomerentrennung flüchtiger Analyte kommt eine große Bedeutung in der Enantiomeranalytik zu. Nach der Datenbank Chirbase wurden bis zum Jahr 2000 in der Literatur 5500 verschiedene Racemate gaschromatographisch getrennt. Die Nachweisgrenze liegt bei 0.1% enantiomerer Verunreinigung.

*Peak-Zuordnung:* Oft wurde versucht, die Elutionsreihenfolge von Enantiomeren mit der Absolutkonfiguration in homologen Reihen zu korrelieren. Aufgrund verschiedener Peakinversionsszenarien (z. B. die Existenz von  $T_{\text{isoenant}}$ ) ist eine verlässliche Zuordnung von Absolutkonfigurationen nur mit Referenzsubstanzen möglich.

#### *Enantiomerendiskriminierung durch Sensoren*

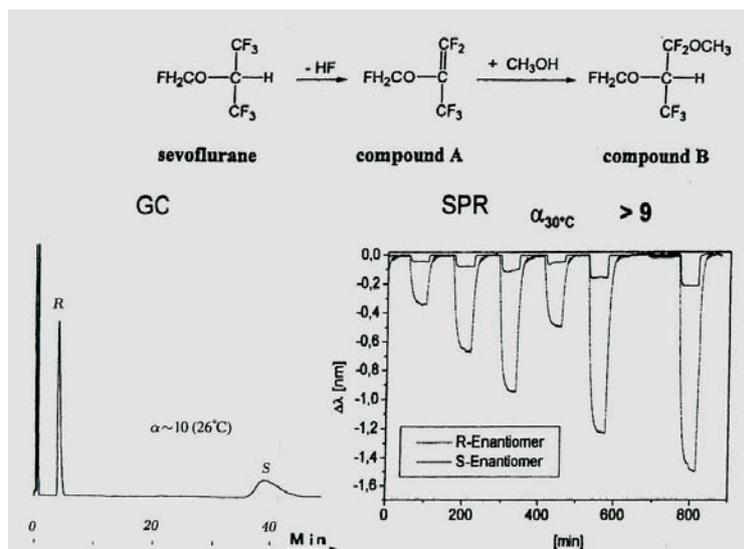
Die Inhalationsanästhetika Desfluran, Isofluran und Enfluran lassen sich durch außerordentlich hohe Trennfaktoren gaschromatographisch an einem modifizierten  $\gamma$ -Cyclodextrin (Octakis-(3-*O*-butanoyl-2,6-*O*-*n*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin, Lipodex E nach W. A. König et al.) in Polydimethylsiloxanlösung (SE 54) in die Enantiomere trennen. Eine Enantiomerendiskriminierung gelingt auch mittels eines Schwingquarzes, der mit der gleichen stationären Phase belegt wurde. Die Trennfaktoren erwiesen sich zwischen beiden unabhängigen Methoden als nahezu identisch. Die Chiralitätserkennung durch Sensoren ist nicht trivial, da im Gegensatz zur Chromatographie, in der der Trennprozeß in bis zu 100 000 theoretischen Böden stetig wiederholt wird, bei Sensoren formal nur ein einzelner Boden zur Verfügung steht.



Der chirale perfluorierte Diether 1,1,1,3,3-Pentafluor-2-(fluormethoxy)-3-methoxypropan (,compound B', ein Zeretzungsprodukt des Narkotikums Sevofluran) zeigt an dem gleichen  $\gamma$ -Cyclodextrin-Selektor den in der enantioselektiven Gaschromatographie größten bisher gemessenen Trennfaktor von  $\alpha = 10$  (26°C). Die extreme Enantiomerendiskriminierung beruht auf den folgenden thermodynamischen Daten:

$$\begin{aligned}
 -\Delta_{D,L}\Delta G &= 5.7 (0.05) \text{ kJ/mol (303 K)} \\
 -\Delta_{D,L}\Delta H &= 20.1 (0.64) \text{ kJ/mol} \\
 \Delta_{D,L}\Delta S &= -47.4 (2.0) \text{ J/K mol}
 \end{aligned}$$

Dieselbe Enantiomerendiskriminierung konnte mit unterschiedlichen Transduktoren in einer Kooperation der Arbeitsgruppen Schurig/Gauglitz in Tübingen nachgewiesen werden: (i) ,thickness shear mode resonators' (TSMR), (ii) ,surface acoustic wave sensors' (AW) , (iii) ,surface plasmon resonance' (SPR) und (iv) 'reflectometric interference spectroscopy' (RIFS).



*Anschrift:*

Prof. Dr. V. Schurig, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen,  
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen  
e-mail: volker.schurig@uni-tuebingen.de  
homepage : www.uni-tuebingen.de/schurig

*Literaturhinweise:*

V. Schurig, "Separation of Enantiomers by Gas Chromatography - Review", *J. Chromatogr. A*, 906 (2001) 275-299.

V. Schurig, "Practice and Theory of Enantioselective Complexation Gas Chromatography" *J. Chromatogr. A*, 965 (2002) 315-356.

V. Schurig, R. Schmidt, "Extraordinary Chiral Discrimination in Inclusion Gaschromatography. Thermodynamics of Enantioselectivity Between a Racemic Perfluoro-diether and a Modified  $\gamma$ -Cyclodextrin", *J. Chromatogr. A*, 1000 (2003) 311-324.

O. Trapp, V. Schurig, "Stereointegrity of Tröger's Base: Gas-chromatographic Determination of the Enantiomerization Barrier", *J. Amer. Chem. Soc.*, 122 (2000) 1424-1430.

O. Trapp, V. Schurig, "ChromWin - A Computer Program for the Determination of Enantiomerization Barriers in Dynamic Chromatography", *Computers & Chemistry*, 25 (2001) 187-195.

V. Schurig, "Peak Coalescence Phenomena in Enantioselective Chromatography", *Chirality*, 10 (1998) 140-146.

B. Kieser, C. Fietzek, R. Schmidt, G. Belge, U. Weimar, V. Schurig, G. Gauglitz, "Use of a Modified Cyclodextrin Host for the Enantioselective Detection of a Halogenated Diether as Chiral Guest via Optical and Electrical Transducers", *Anal. Chem.*, 74 (2002) 3005-3012.