

## 综述

## 手性分子的色谱分离

林炳承

(中国科学院大连化学物理研究所 中国大连色谱技术研究开发中心, 116012)

对映体(又称手性异构体,旋光异构体)的存在是自然界的一种普遍现象,在有机化学,生物化学,药物化学等领域尤为突出。就医药工业而言,已知药物中约有30%~40%是手性的,而这些手性药物中只有约20%以纯的对映体销售,剩下的大都以消旋混合物的形式进入市场(1)。这些消旋物进入人体后,和人体内部不对称的糖,酶,蛋白质等作用,在药物运动学,药物动力学和毒性模式等代谢途径上都有明显的差别(2),其后果至今尚不清楚。随着生命科学,特别是生物化学和药物化学的发展,对于光学纯的物质的需要越来越大,因此,对映体的分离已引起人们普遍的关注,率先把光学纯生物药物制品投入市场已成为欧、美、日有关厂商竞相争夺的热点。对映体的纯度用对映体过剩(ee)确定。在很多情况下,ee是一个很好的定量指标,准确地测定ee值对于确定各种产品中对映体不纯,了解手性催化剂的选择性,研究反应机理等有相当的作用。

## 分离机理

分离对映体的办法很多,主要可分为两大类,一类称非色谱法,另一类是色谱法。一般说来无论用哪一种方法分离,其基本原理大多是基于把对映体的混合物转换成非对映异构体,然后利用它们在化学或物理化学性质上的差异使之分开。

常用的非色谱分离法主要是结晶,也包括微生物或酶的消化。但是,这些方法耗时较长,过程繁复而且也不能制备较纯的对映体,因此,难以被现代化工业所普遍接受,目前已倾向于大量采用色谱法。1988年6月在巴黎召开的第1届国际手性分子分离会上,90%的文章是涉及到色谱的。色谱已成为对映体分离中的一个主要工具,而与此同时,对映体分离也已成为色谱研究的一个重要对象。1988年9月在维也纳召开的17届国际色谱会上,有关对映体分离的报告竟占大会报告的15%。包括气相色

谱、液相色谱、薄层色谱、超临界色谱和电泳在内的几乎所有色谱和准色谱手段都已涉足到对映体分离这一领域,一些重要的综述性文章也已先后发表(3-5)。

不管哪一种色谱,为了使对映体的物质转化为化学和物理化学性质不同的非对映体,多宜提供一个手性源,使欲分离的对映体(样品),手性作用物(比如固定相)和手性源之间形成一个非对映异构分子的络合物。为了形成这样一种分子络合物,要有一种同时存在的分子之间作用力,以保持分子的空间定位,Dalgliesh和Pirkle认为,这种情况下,至少要有三个作用力,其中的一个要有立体选择性,可以是吸引的,也可以是排斥的。这就是在对映体分离中颇为流行的三点作用原理。不少作者从这一原理出发合成了一系列的手性固定相,证明了三作用理论的生命力,对对映体分离的发展起到了很大的推动作用(6,7)。当然也有一些作者举出了这样那样的实例,说明可以是一点或二点作用。

## 气相色谱

气相色谱是较早用来进行对映体分离的一种色谱形式。一般地说,它速度快、简单、灵敏,在分离对映体时,其分离度、重复性和精度都很高,因此对于可挥发的热稳定手性分子,它表现出了明显的活力。1966年E·Gil-Av等在涂有低分子量含氢键的手性活性固定相的玻璃毛细管柱上,分离了9对18种消旋蛋白质氨基酸的三氟脲衍(TFA)衍生物(8),1971年又采用活性金属配位化合物作为手性选择剂分离对映体,从而扩大了气相色谱对映体分离的范围(9),目前分离手性分子的主要手段仍是由上述两个方面发展而来的即氢键型固定相和络合色谱。现阶段最常用的氢键型固定相是具有光学活性的聚硅氧烷固定相Chirasil-Val,它是在低分子量的二酰胺固定相的基础上发展起来的,但是具有更好的热稳定性和温度使用范围(30℃~230℃),

有关的第一篇文章在1977年由 Frank, Nicholson 和 Bayer 发表(10)。近年来,工作已在醇、二酮、羟基内酯、芳基甘醇、氨基酸和其它方面广泛展开(11—16),目前则开始转向二肽和三肽, Koppenhofer 和林炳承等对二肽和三肽的对映体分离作了一系列的研究(17—19),在温和条件下一次分出了 Ala-Ala-Ala 的 8 个对映体,研究了它们的热力学性质,比较了构型和焓值的关系,还确证了 DDD/LLL 峰对的  $\alpha$  值随温度减小而减少,最终出现了峰序颠倒的实验现象,为对映体识别的理论的发展提供了重要的实验依据(19)。

许多情况下,在 Chirasil-val 上分离的样品需要衍生。常用的衍生剂有 TFA, 五氟乙酰酐 (PFP), 光气, 异氰酸酯等(1)。但是衍生会带来一系列的问题,诸如耗时、耗成本,不够准确,甚至有有毒等,尽可能避免衍生也是一些作者关心的问题, Koppenhofer 和林炳承等以二醇为对象,研究了非衍生的可能性,指出:对于一定类型的化合物,只要手性毛细管柱严格脱活,即可直接分离。从而不仅避免了光气等的作用,也为测定不对称合成中的微量 ee 值、证实手性药物的光学纯度等带来了诸多方便(20—22)。除此之外,对柱本身的研究工作还在进行,一种固载化的 Chirasil-Val 柱已见报道(23)。

另一类以氢键为分离基础的光学活性聚硅氧烷固定相是由 W. A. König 等发展的。这种固定相把 OV-225 的氨基通过聚合反应转移到 Chirasil-Val 所用的同类型的聚合物上,比较常用的有 XE-60-L-缬氨酸-S- $\alpha$  苯基乙基胺(24),这儿,苯基乙基胺作为一个补充的手性中心,结合到了 L-缬氨酸的酰胺基上。在这样一个有 2 个手性中心的情况下,相对结构对于对映体的选择性就显得特别重要。König 等已在这种柱上通过不同的衍生手段来分离各种氨基酸、氨基醇胺、环聚醇、二醇、酮和不同类型的药物(25,26)。除此之外,国内张遂之、周良模等也曾对手性固定相的研制进行过很好的工作(27)。络合气相色谱是区别于上述以氢键来分离对映体的另一种色谱形式, Schurig 实验室围绕着这一方面的课题做了大量的工作(5,28,29)。络合气相色谱是把过渡金属 (Mg(II) Ni(II)) 用交换电子或配位的办法加到固定相中;由于在添加剂和溶质(具有用作配位的合适功能)之间的相互作用,使异构体或同位素分离。如果采用手性的非消旋物作为添加剂即可实现手性分离。这种方法和采用氢键

类固定相的一个重要区别是它们的样品通常不需要衍生。另外,它要求的进样量很低,样品也可以像顶空进样那样直接从反应混合物的气相中收集,同时,做这种分析时不需要纯对映体的物质作为标准,因此,这种络合色谱方法特别适合于不对称合成和酶合成时的痕量分析。目前已在很多方面应用。今后除了和氢键类固定相一样,通过热力学参数的测定做一些手性识别的工作外,还可以尝试的是用大口径填充柱络合气相色谱来作半制备手性分离(30)。

手性分离在气相色谱上的成功,促进了这种工作在高效液相色谱上的开展。反过来,近年来出现的另一个趋势是把液相色谱手性固定相移植到气相色谱上来,一个重要的例子是环糊精。König 竟把疏水环糊精衍生物称作是毛细管气相色谱中新一代的手性固定相(31)。环糊精的特性在于它们的均匀包容性质,对大部分物质来说,手性识别的能力有显著提高,现在已开始制备的有环糊精的烷基衍生物和乙酰基衍生物等(32,33)。尽管气相色谱是开发得较早的一种分离对映体的色谱手段,而且仍然在很多方面保持着继续发展的势头,但是,它毕竟存在着一些固有的局限性。其中包括:气相色谱要求被分离的样品是挥发的;气相色谱的操作温度相对比较高,因此使非对映异构体之间的相互作用能差别变小,对映体分离困难;另一方面柱温高会引起手性固定相的消旋,导致对映体选择性的降低,一般说来,气相色谱要实现制备比较困难。相比之下,液相色谱没有上述局限性,因此受到了更加广泛的关注。

## 液相色谱

随着手性固定相和添加剂研究的加速,第一批商用手性固定相的出现和一些重要的机理,理论问题的初步解决,80年代开始,液相色谱逐渐发展成为对映体分离中的最重要的一种手段。液相色谱直接分离对映体的方法主要有下述两种,一是采用手性固定相,即把手性源合成到原有的固定相上。另一是在移动相中加入适当的手性添加剂,当然以前一种方法更为普遍。目前已在市场供应的液相色谱手性固定相大体有四类,一是所谓的 Pirkle 型固定相(34),这是 Pirkle 实验室根据三点作用原理设计合成的,它的母体结构是 3,5-二硝基苯甲酸,然后接上诸如苯基甘氨酸或亮氨酸这样的基团,3,5-二硝基苯甲酸是公认的作为接受  $\pi$ - $\pi$  相互作用的重要基团。

Pirkle型固定相通常具有三种相互作用, 诸如氢键作用, 偶极偶极相互作用,  $\pi$ - $\pi$ 相互作用。Pirkle实验室发展了一系列以相互作用为基础的手性固定相, 最近又推出一些新的(35), 并已开始进入市场。除了Pirkle外, 还有一些实验室也合成了一系列 $\pi$ - $\pi$ 活性手性固定相(36,37)。这种类型的固定相已广泛用于分离胺, 醇, 硫醇, 氨基酸, 氨基醇等, 尽管这类固定相的共价键合型式使其原则上也可以采用极性相对较大的流动相, 但是, 在实际使用中采用的还是正相, 比如已烷异丙醇体系, 这同大多数液相色谱使用的反相系统有所不同, 因此造成了一定的不方便。由于手性识别的可逆性, 3,5-二硝基苯甲酰也可用于对样品的衍生, R•Dappen等专门对它在手性分离中的作用作了详细的研究(38)。前已提及的环糊精类化合物是近年来在国外发展迅速的一类商品化手性固定相, 由Armstrong等发展, 它分 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三类, 以 $\beta$ 型用得最广, 由于它可采用反相系统, 既可分离手性物质, 又可分离非手性物质, 因此, 迅速在液相色谱中推广, 成为应用最广的手性固定相之一, 有人已经用它来分离芳香氨基酸, 巴比妥类药物, 多环芳烃的立体异构体, 甾体, 多环化合物, 噻吩(39,40)等, 国内也开始有人用环糊精作为液相色谱固定相(41)。前已提及环糊精的特殊性很大程度是由于它的均一包容作用, 尽管在实验上它可以采用诸如甲醇-水(加缓冲液)或乙腈-水(加缓冲液)这样的常用系统, 但是它和一般的反相色谱有许多明显的差别, 例如, 包容络合就对保留起很大的作用, 同时, 温度, pH, 离子强度等因素对保留的影响也远较普通的反相色谱更为显著。高聚合手性固定相是目前流行的另一种商品固定相, 主要包括蛋白质键合相(42)和纤维素(43,44)等, 现阶段用得较多的蛋白质键合相是牛血清蛋白和 $\alpha$ -酸糖蛋白。后者本身就是一种重要的转换蛋白, 用于把人体血清中的药物转换出来, E•Delee等以水相作冲洗剂, 用它来直接分离各种中性, 酸性和碱性的药物而不改变很多的液相色谱条件(45), J.Hermansson用它来直接测定人体血清中的消旋药物内的对映体(46)。纤维素包括它的酯和醚, 例如纤维素三醋酸酯就是一种比较便宜, 性能优异的活性吸附剂, 它可直接用作填料, 适合于分离手性药物, 特别是芳香化合物。已经证明在分离巴比妥药物, 麻醉药和抗抑郁药物中有重要作用(47), 第四种已经商品化的液相色谱手性固定相是配位体交换剂(48), 它以苯乙烯-

二乙烯苯聚合物作为载体, 在上面接上一个手性氨基比如L-缬氨酸, 在流动相中加入II价铜离子, 当被分离的手性物质(比如氨基酸)随流动相进入系统后, 在手性源, 铜离子和被分离的物质之间形成一个络合物。它是当前最有效的分离不衍生氨基酸对映体的方法之一。还有人用它来分离二肽和羧基酸的对映体, 并合成了一系列的类似化合物来比较它们的对映体分离能力, 考察各种参数如温度, 流动相组成, 流动相pH值对分离的影响(49)。除了上述商品手性固定相外, 各国目前正加紧研制一些新的固定相, 其中比较集中的是冠醚类和氨基甲酸酯类固定相。早在1976年Sogeh和Cram等就合成了若干手性的, 以联萘基为基础的冠醚, 并发现由于18-冠-6络合氨离子的缘故, 冠-6衍生物可以作为很好的固定相, 后来提出了所谓的“主客络合色谱”(即在手性冠醚和氨基酸之间形成非对映络合物)。近期Tshinbo等用动态法把一种新的冠醚涂到反相填料上, 用以分离氨基酸对映体和光学活性的胺等(50)。Okamoto等合成了25种纤维素的苯基氨基甲酸酯衍生物, 把这些氨基甲酸酯衍生物吸附在大孔硅胶上(10 $\mu$ m, 400nm)作为液相色谱手性固定相, 并对这些衍生物进行筛选确定其中最佳对象, 作者认为, 分离能力受控于氨基甲酸酯基团(NHCOO)。这种固定相非常稳定, 可用于分离许多含羟基、羧基、氨基和氨基甲酸酯基的物质(51)。国内徐修容等合成了二肽-叔丁胺手性固定相用于分离对映体(52)。在近期内估计还有一些新的固定相进入市场。随着实际工作的广泛开展, 相应的理论工作也有很多进展, 对于三点作用理论, 对映体识别等已有不少讨论, 同时有人已开始把量子化学, 群论等作为工具运用于色谱的手性分离, D.R.Taylor等用计算机的分子模型来作蛋白质结构分析, 生物受体机理研究和治疗药物的设计, 并试图解释手性识别过程的结构特征(53)。O.Wennerström等用群论研究在手性识别中的分子对称性规则, 解释C<sub>1</sub>对称和C<sub>n</sub>对称手性分子在手相固定相中行为差别的原因, 并把其和实验结果进行比较(54)。未来液相色谱手性分离的另一个发展趋势是制备液相色谱。生物工业和药物工业的发展加剧了对制备色谱的需要。A. Tanbute等用8 $\times$ 220mm的柱作了对映体的半制备分离, K.Tachibana等用100 $\times$ 500mm的柱子(Chiracel)在8h内收集了56g的纯对映体((+)-反-氧化芪, 99.7%ee), 并考察了它们在耐压, 寿命、操作难易, 应用范围和产率重复性等方面的性

能(55), T.N.Kinkel把微结晶纤维素三醋酸酯和光学活性聚合物键合到硅胶上作制备分离,并用分析色谱进行对映体纯度的监控(56),下一个问题是如何制备千克级甚至更大量的对映体纯品。在流动相里加手性添加物是用液相色谱分离对映体的另一种办法(36,57),它的优点是可以采用普通的非手性柱,手性添加物本身能流出,也能更换,同时,添加剂的可变范围较宽,缺点是许多添加剂很贵,且要自行合成,添加剂的选择还受到检测方法的限制,另外,如果用于制备场合,添加剂还要从被分离对象中除去。总的说来,此法不如直接采用手性固定相方便。

**薄层色谱、超临界色谱和电泳**

除了气相色谱和液相色谱外,其它色谱手段和电泳技术也被用于手性物质的分离。其中手性薄层板已经商品化,由西德 Merck 公司生产的 TLC 板的分离特点类似于前述的配位体交换色谱,该系统的固定相是反相硅胶,上面浸渍着铜盐和脯氨酸衍生物,在这样的系统里,对映体保留行为的差别与所形成的络合物稳定性差别有关(58)。也有人开始在超临界色谱(SFC)上分离对映体,Macandiere 等介绍了在 SFC 上配置手性固定相的工作,由于它分析时间短、溶剂便宜,又可使用气相色谱检测器,因此可以用来探讨如何扩大液相色谱手性固定相的应用范围,比较手性识别机理(59)。很多研究结果表明,电泳同样具有分离对映体的能力。A.S.Cohen 等用毛细管区带电泳做了这一方面的工作(60),在日本召开的 89 年液相色谱会上,出现了一系列电动力学色谱分离对映体的文章。

总而言之,色谱已成为对映体分离的一个主要工具,而对映体分离也已成为色谱应用的一个重要对象,这样一个总趋势值得引起我们广大色谱工作者的重视。

**致谢** 作者感谢联邦德国洪堡基金会 (A·V·H) 和中国科学院大连化学物理研究所所长基金给予的资助。

**参 考 文 献**

(1) W. A. König "The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography", Huethig, Heidelberg, 1987.  
 (2) E. Ariens, Medicinal Research Reviews. 6/4, 451(1986).  
 (3) W. Lindner, Chromatographia Vol. 24, 97 (1987).

(4) D. W. Armstrong, Analytical Chemistry, Vol. 59, No. 2, Jan. 15, 1987.  
 (5) V. Schurig, Kontakte (Darmstadt) (1), 3 (1986).  
 (6) K. Lipkowitz, J. Landwer, T. Darden, Anal. Chem., 58, 1611(1986).  
 (7) W. Pirkle, T. Pochapsky, G. Mahler, D. Corey, D. Reno, D. Alessis, J. Org. Chem., 51, 4991(1986).  
 (8) E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charlessigler, Tetrahedron Lett. 6, 1069(1966).  
 (9) V. Schurig, E. Gil-Av, J. Chem. Soc., Chem. Soc., Chem. Commun. 650(1971).  
 (10) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, J. Chromatogr., Sci. 15, 174(1977).  
 (11) B. Koppenhoefer, E. Bayer, J. Chromatogr., 32, 1(1985).  
 (12) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, J. Chromatogr., 146, 197(1978).  
 (13) Wang Qinghai, H. Frank, Zhun Liangmo, Lu, Peichang J. Chromatogr., 262, 353(1983).  
 (14) 林炳承, 卢佩章, E. Bayer, B. Koppenhoefer. 色谱, 6(2), 69(1988).  
 (15) 林炳承, 卢佩章, 化学学报, 47, 221(1989).  
 (16) Lin Bingcheng, Lin Bingchang, Bernhard Koppenhoefer, Anal. Chem., 60, 2135(1988).  
 (17) B. Koppenhoefer, H. Allmendinger, Lu Peichang, Lin Bingcheng, J. Chromatogr., 441, 19(1988).  
 (18) B. Koppenhoefer, Lin Bingcheng, Volker Moschalek, Ulrich Trettin, Hans Willisch, Ernst Bayer, Proceedings of the 20th European Peptide Symposium, Tübingen FRG, Sept., 4-9, 1988; (Bayer, E., Jung, G. Editors), Walter de Gruyter, Berlin 1988, p. 109-111.  
 (19) 林炳承, E. Bayer, B. Koppenhoefer, 中国科学 B No9, 917(1999).  
 (20) 林炳承, E. Bayer, B. Koppenhoefer, 分析化学 (待发表)  
 (21) B. Koppenhoefer, Lin Bingcheng, J. Chromatogr., 481, 171(1989).  
 (22) B. Koppenhoefer, U. Trettin, R. Figura, Lin Bingcheng, Tetrahedron Lett. 30, 5109(1989).  
 (23) Guangde Lai, G. Nicholson, E. Bayer, Abstracts of 17th International Symposium on Chromatography, P., 1 p.99, September 25-30, 1988, Wien, Austria.  
 (24) W. A., König, I. Benecke, S. Sievers, J. Chromatogr., 217, 71(1981).  
 (25) W. A. König, I. Benecke, S. Sievers, J. Chromatogr., 238, 427(1982).  
 (26) W. A. König, I. Benecke, K. Ernst, J. Chromatogr., 253, 267(1984).  
 (27) 张遂之, 王光华, 张桐凤, 周良模, 化学试剂, 7(4), 197(1985).  
 (28) V. Schurig, W. Burkle, J. Am. Chem. Soc., 104, 7573(1982).  
 (29) V. Schurig, D. Wistuba, Tetrahedron Lett., 25, 5633(1984).

- (30) V. Schurig, Abstracts of 17th International Symposium on Chromatography, P. L P.5, September 25—30, 1988, Wien, Austria.
- (31) W. A. König, Abstracts of 17th International Symposium on Chromatography, P. 1, p. 109, September 25—30, 1988, Wien, Austria.
- (32) W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von der Bey, J. HRC & CC, Vol. 11, 506(1988).
- (33) W. A. König, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Gunther, A. Kusterermann, J. HRC & CC, Vol. 11, 621(1988).
- (34) W. H. Pirkle, D. W. House, J. M. Fin, J. Chromatogr., 103, 143(1980).
- (35) W. Pirkle, G. Mahler, H. Hyun, J. Chromatogr. 9, 423(1986).
- (36) W. Lindner, J. Lepage, G. Davies, D. Seitz, B. L. Karger, J. Chromatogr., 185, 323(1979).
- (37) N. Oi, H. Kitahara, J. Liq. Chromatogr. 9, 511(1986).
- (38) R. Dappen, R. M. Wolf, H. Kariunke, Abstracts of 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 17, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (39) D. W. Armstrong, Anal. Chem., 59, 84A (1987).
- (40) Lin Bingcheng, B. Koppenhoefer, D. L. Massart, J. Chromatogr., (in press).
- (41) 旷昌渝, 吴邦桂, 周竞先, 色谱, 7(1), 21 (1989).
- (42) S. Allenmark, E. Fomgren, H. Boren, J. Chromatogr., 23, 473(1982).
- (43) A. Mannschreck, H. Kolber, R. Wernicke Kontakte(Darmstadt) 1985, 40.
- (44) G. Blaschke, J. Liq. Chromatogr., 9, 341 (1986).
- (45) E. Delee, L. Le Garrec, I. Jullien, Abstracts of 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 23, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (46) J. Hermansson, 1st International Symposium on separation of Chiral Molecules, p. 21, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (47) G. Blaschke, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 36, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (48) V. A. Davantov, A. A. Kurganov, A. S. Bocklov, Advances. Chromatography, Giddings, J. C., Grushka, E., Cazes, J., Brown, P. R., Eds.; Marcel Dekker, New York, 1983, Vol. 22, p. 71.
- (49) G. Gubitz, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 38, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (50) T. Shinbo, T. Yamaguchi, K. Nishimura, M. Sugiura, K. Tachibana, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 18, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (51) Y. Okamoto, R. Aburatani, T. Fukumoto, K. Hatano, K. Hatada, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 15, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (52) J. Liu, X. Xu, J. Huang, M. Shi, Z. Cao, J. Xu, Abstracts of CIS'89 TOKYO Chromatography, International Symposium, Tokyo, 1989.
- (53) D. R. Taylor, G. Bridger, D. Garner, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 30, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (54) O. Wennerstrom, R. Isaksson, H. Wennerstrom, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 23, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (55) K. Tachibana, M. Kawabe, M. Yoshikane, H. Ikeda, K. Mori, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 16, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (56) J. N. Kinkel, K. Reichert, P. Knoll, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 17, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (57) J. Wagner, E. Wolf, B. Heintzelmann, C. Gagel, J. Chromatogr., 392, 211(1987).
- (58) M. Macé, H. E. Hauck, W. Jost, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 21, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (59) P. Macaudiera, M. Caude, R. Rosset, T. Tambute, 1st International Symposium On separation of Chiral Molecules, p. 26, 31 May-2 June 1988, Paris, France.
- (60) A. S. Cohen, A. Paulus, B. L. Karger, Chromatographia, 24, 15(1987).

(收稿日期: 1989年9月2日)