

Untersuchung chromatographischer Racemattrennungen, III<sup>1)</sup>

## Chromatographie racemischer Mandelsäure an Polyacrylsäureestern und -amiden optisch aktiver Ephedrinderivate

Gottfried Blaschke

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, D-2300 Kiel, Gutenbergstraße 76–78

Eingegangen am 24. April 1973<sup>1a)</sup>

---

Die chromatographische Racemattrennung von Mandelsäure an optisch aktiven Polyacrylsäureestern und -amiden von Ephedrinderivaten wurde mit <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-doppelmarkiertem Racemat untersucht. An basischen Polyacrylsäureestern von *N*-Alkylephedrinderivaten wird racem. Mandelsäure — wahrscheinlich über eine Zweizentrenbindung — stereoselektiv adsorbiert, wodurch eine teilweise Auftrennung in die Antipoden erfolgt. Die Stereoselektivität der Adsorption wird durch die Konfiguration an C-2 des Ephedrinteils bestimmt. Auch Polyacrylsäureamide von Ephedrinderivaten trennen racem. Mandelsäure teilweise auf, wobei die Stereoselektivität im Gegensatz zu den basischen Derivaten von der Konfiguration an C-1 bestimmt wird. Die Trennleistung der Adsorbentien hängt sehr vom Polymerisationsverfahren ab.

Investigation of Chromatographic Resolutions of Racemates, III<sup>1)</sup>

### Chromatography of Racemic Mandelic Acid on Polyacrylic Esters and Amides of Optically Active Ephedrine Derivatives

The chromatographic resolution of racemic mandelic acid on optically active polyacrylic esters and amides of ephedrine derivatives was investigated using the racemate composed of specifically labelled enantiomers. Polyacryl esters of *N*-alkylephedrine derivatives adsorb mandelic acid, resulting in partial resolution. Evidence is presented that these polymers have affinity for mandelic acid at two points. The stereoselectivity of adsorption is determined by the configuration at C-2 of the ephedrine portion. Also, polyamides of ephedrine derivatives affect a partial resolution of mandelic acid. In contrast to the basic derivatives, the stereoselectivity is determined by the configuration at C-1. The separation efficiency of these adsorbents is highly dependent on the polymerisation procedure.

---

Bisherige Versuche zur chromatographischen Racematspaltung an optisch aktiven Adsorbentien, in fast 400 Veröffentlichungen<sup>2)</sup> beschrieben, haben nur in Ausnahmefällen zu optisch reinen Antipoden oder gar zur quantitativen Auftrennung des Race-

<sup>1)</sup> II. Mittel.: G. Blaschke, Chem. Ber. 107, 232 (1974), vorstehend.

<sup>1a)</sup> Ergänzt am 25. Oktober 1973.

<sup>2)</sup> V. A. Dawankow, S. V. Rogozhin, A. V. Semechkin und T. P. Sachkova, J. Chromatogr. 82, 359 (1973).

mats geführt<sup>3)</sup>. So konnten anorganische Komplexsalze<sup>4)</sup>, Biphenylderivate<sup>5)</sup>, Catechine<sup>6)</sup>, Aminosäuren als Cu<sup>2+</sup>-Komplexe<sup>2)</sup> sowie ein cyclisches Disulfid<sup>7)</sup> in die reinen Antipoden aufgetrennt werden. Als Adsorbentien bewährten sich dabei besonders Stärke, Cellulose sowie das von Lüttringhaus<sup>8)</sup> auf seine Anwendbarkeit eingehend untersuchte Cellulose-2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-acetat, das Racemformen sämtlicher Chiralitätsklassen anreichert<sup>9)</sup>. Leider ist der Anreicherungs-effekt des Cellulose-2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-acetats meist so gering, daß zur präparativen Racematspaltung, beispielsweise des racem. 4,5,6,7-Dibenzo-1,2-dithiacyclooctadiens<sup>7)</sup>, an 6.7 m langen Säulen des Cellulose-2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-acetats chromatographiert werden mußte, wonach die Racemform aus den an Enantiomeren angereicherten Fraktionen durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt werden konnte.

Dennoch scheint die Trennleistung des Cellulose-2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-acetats bisher von synthetisch hergestellten Adsorbentien nicht erreicht worden zu sein. Allenfalls sind Racemate aus sehr polaren Verbindungsklassen wie Aminosäuren durch Liganden-Austauschchromatographie als Metallkomplexe an synthetischen Adsorbentien<sup>2, 10, 11)</sup> präparativ auftrennbar.

Da auch Umsetzungsprodukte von *L*-Ephedrin mit chlorsulfo-niertem Polystyrol sowie Poly[4,6-dichlor-2-(*p*-vinylanilino)-*s*-triazin] nur sehr geringe Trennleistung aufwiesen<sup>12)</sup>, wurden neue mit optisch aktiven Ephedrinderivaten substituierte Polymere unter systematischer Variation der Versuchsbedingungen hergestellt und im Mikromaßstab mit <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-doppelmarkierter racem. Mandelsäure<sup>1)</sup> auf ihre Trennleistung untersucht.

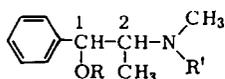
### Synthese monomerer Ephedrinderivate

*N*-Methylephedrin (**4**)<sup>13)</sup> und *N*-Benzylephedrin (**5**)<sup>14)</sup> stellte man aus Ephedrin (**1**), *N*-Benzylpseudoephedrin (**6**)<sup>15)</sup> aus Pseudoephedrin (**2**) und *N*-Benzylhexahydroephedrin (**7**) aus Hexahydroephedrin (**3**) durch Alkylierung her. Durch Veresterung mit Acrylsäureanhydrid erhielt man aus **4** und **5** die basischen Acrylsäureester **8** und **9**.

#### <sup>3)</sup> Literaturübersichten:

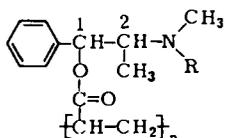
- G. Losse und K. Kuntze, *Z. Chem.* **10**, 22 (1970); H. Krebs, *Die Trennung von Racematen auf chromatographischem Wege*, Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen 1956; W. Dawankow, *Ideen des exakten Wissens* **1972**, 319.
- <sup>4)</sup> H. Krebs und J. Diwald, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **287**, 98 (1956); L. T. Taylor und D. H. Busch, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 5372 (1967).
- <sup>5)</sup> W. Steckelberg, M. Bloch und H. Musso, *Chem. Ber.* **101**, 1519 (1968).
- <sup>6)</sup> W. Mayer und F. Merger, *Liebigs Ann. Chem.* **644**, 65 (1961).
- <sup>7)</sup> H. J. Rosenbaum, Dissertation, Univ. Freiburg 1967; A. Lüttringhaus, U. Hess und H. J. Rosenbaum, *Z. Naturforsch.* **22B**, 1296 (1967).
- <sup>8)</sup> A. Lüttringhaus und K. C. Peters, *Angew. Chem.* **78**, 603 (1966); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **5**, 593 (1966).
- <sup>9)</sup> E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoff-Verbindungen*, S. 73, Verlag Chemie, Weinheim 1966; *Woelm-Information* Nr. **25**, Fa. M. Woelm, Eschwege.
- <sup>10)</sup> K. Bernauer, M.-F. Jeanneret und D. Vonderschmitt, *Helv. Chim. Acta* **54**, 297 (1971).
- <sup>11)</sup> R. V. Snyder, R. J. Angelici und R. B. Meck, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 2660 (1972).
- <sup>12)</sup> G. Manecke und W. Lamer, *Naturwissenschaften* **52**, 539 (1965); **54**, 140 (1967).
- <sup>13)</sup> A. Skita und F. Keil, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **62**, 1142 (1929).
- <sup>14)</sup> H. Takamatsu, *J. Pharm. Soc. Japan* **76**, 1219 (1956) [*C. A.* **51**, 4304 (1957)].
- <sup>15)</sup> G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss und G. Ohegyi, *J. Org. Chem.* **14**, 337 (1949).

Acylierung<sup>16)</sup> von **1** bzw. **2** ergab die Amide **12**, **13** und **14**, Veresterung von **12** bzw. **13** mit Acrylsäureanhydrid die *N*-Acetylerster **15** und **16**. Durch Umsetzung von **1** und **2** mit Acrylsäureanhydrid wurden die Acrylamide **10** und **11** erhalten.



	R	R'	Konfiguration
<b>1</b>	H	H	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>2</b>	H	H	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>
<b>3</b>	H	H	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> statt C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> an C-1
<b>4</b>	H	CH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>5</b>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>6</b>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>
<b>7</b>	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> statt C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> an C-1
<b>8</b>	COCH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>9</b>	COCH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>10</b>	H	COCH=CH <sub>2</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>11</b>	H	COCH=CH <sub>2</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>
<b>12</b>	H	COCH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>13</b>	H	COCH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>
<b>14</b>	H	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>15</b>	COCH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>16</b>	COCH=CH <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>

### Synthesen optisch aktiver Adsorbentien und Chromatographie-Versuche



	R	Konfiguration
<b>17</b>	CH <sub>3</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>18</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>19</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>
<b>20</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> ; c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> statt C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> an C-1
<b>21</b>	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
<b>22</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>⊕</sup> C <sup>⊖</sup> statt N(CH <sub>3</sub> )R	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>
Vernetzt mit		
<b>a</b>	1,6-Hexandiol	
<b>b</b>	Äthylendiacyrlat	
<b>c bzw. c'</b>	<i>N</i> , <i>N'</i> -Methylenbis(acrylamid)	

<sup>16)</sup> L. H. Welsh, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 128 (1947); **71**, 3500 (1949).

### Polyacrylsäure-[(1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrinester] (17)

Durch Umsetzung von (1*R*,2*S*)-*N*-Methylephedrin (4) mit der viskosen Lösung von Polyacrylsäurechlorid in Dioxan unter Zusatz von Triäthylamin erhielt man einen hellgelb gefärbten, flockenartigen Feststoff, der von niedermolekularen Anteilen durch gründliches Waschen mit Methanol, Wasser, Dioxan und Benzol befreit wurde. Nach Trocknen bildete das Präparat 17 ein sprödes Harz, das in Wasser oder Äthanol kaum, in wäßriger Salzsäure, Benzol oder Dioxan dagegen zu einem voluminösen Gel quillt. Nach der Elementaranalyse sind von durchschnittlich 3 Säurechloridgruppen des Polyacrylsäurechlorids 2 verestert. Die dritte, an der Reaktion mit dem voluminösen *N*-Methylephedrin-Molekül offenbar sterisch behindert, wurde bei der Aufarbeitung mit Wasser zur Carboxylgruppe verseift.

17 selbst war als Adsorbens zur Säulenchromatographie wegen unzureichender Durchflußgeschwindigkeiten nicht geeignet. Es wurde daher eine dünnschichtchromatographische Auftrennung von Mandelsäure versucht. Dazu beschichtete man eine Glasplatte mit einer Suspension von 17 in Benzol. Nach Verdunsten des Lösungsmittels trug man eine Lösung doppelmarkierter Mandelsäure<sup>1)</sup> auf, entwickelte die Platte wie ein Dünnschichtchromatogramm und bestimmte das <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-Verhältnis des quer zur Laufrichtung des Fließmittels in schmalen Streifen abgeschabten Gels. Das Isotopenverhältnis war in allen Proben konstant, eine Enantiomertrennung ist somit nicht erfolgt.

Zur Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit vermischte man 17 mit silanisierendem Celite als inertem Trägermaterial. Diese Mischung trennte in einer 52 cm hohen Säule racem. Mandelsäure mit einer optischen Ausbeute von 9.3% teilweise auf, wobei in der ersten Fraktion eine 22.0proz. Anreicherung des *S*-, in der letzten Fraktion eine 13.8proz. Anreicherung des *R*-Antipoden gemessen wurde.

Zum Vergleich der Trennleistung verschiedener Adsorbentien wird häufig die Anreicherung von Antipoden in Anfangs- und Endfraktionen der Eluate herangezogen, wobei kleinere Fraktionsvolumina höhere Werte der maximal möglichen Anreicherung liefern. Ein objektiver Vergleich von Chromatographieversuchen ist durch Angabe der optischen Ausbeute, von Rosenbaum<sup>7)</sup> als „prozentuale Aktivierung gerechnet über alle Fraktionen einer Chromatographie“ bezeichnet, möglich. Sie wird aus der optischen Reinheit  $p$  und der Menge  $m$  aller Fraktionen nach Gl. (1) als

$$\text{optische Ausbeute} = \frac{\sum(p_i \cdot m_i)}{\sum m_i} \quad (1)$$

berechnet. Würde man bei symmetrischen Elutionskurven das Eluat eines Chromatographieversuchs von Beginn bis zur Elution racem. Substanz und dann bis zur Beendigung der Elution in 2 Fraktionen vereinigen, so ist nach Gl. (1) die optische Reinheit dieser beiden Fraktionen bestimmt.

Durch Umsetzung von Polyacrylsäurechlorid mit 4 und 1,6-Hexandiol als Vernetzer stellte man das Adsorbens 17a her, an dem Chromatographieversuche ohne Trägermaterial möglich waren. An der Schichthöhe von 8.0 cm wird nach Chromatographie racem. Mandelsäure eine optische Ausbeute von 1.1% erhalten.

Am gleichen Adsorbens führte man auch eine Frontalchromatographie durch. Dazu wurde eine Probe <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-doppelmarkierter Mandelsäure aufgetragen und mit einer Lösung nicht radioaktiver, racemischer Mandelsäure in Benzol eluiert. Das

scintillationsspektroskopisch bestimmte Antipodenverhältnis blieb jedoch in allen untersuchten Fraktionen konstant, eine Auftrennung der Enantiomeren ist somit nicht erfolgt.

Racem. Mandelsäure wird am Polyester **17b**, durch Umsetzung äthylendiacylatvernetzten Polyacrylsäurechlorids mit **4** hergestellt, ebenfalls teilweise aufgetrennt. Die Elution aus einer 12 cm hohen Säule erfolgt bereits mit dem Fließmittel Dioxan/Benzol ohne Zusatz von Säuren oder Basen. Die optische Ausbeute beträgt 6.2%.

Wie an den Polyestern **17** und **17a, b** wurde auch an weiteren Polyacrylsäureestern des (1*R*,2*S*)-*N*-Methylephedrin (**4**), hergestellt unter Variation der Reaktionsbedingungen und der Vernetzerkonzentration, mit verschiedenen Fließmitteln stets der *R*-Antipode von Mandelsäure stärker adsorbiert, im Vergleich zu **17b** jedoch ohne Verbesserung der Trennwirkung. Versuche zur Darstellung von Polymerisaten der Struktur **17** durch radikalische Polymerisation des (1*R*,2*S*)-Acrylsäure-(*N*-methylephedrinester) (**8**) blieben erfolglos.

#### Polyacrylsäure-[(1*R*,2*S*)-*N*-benzylephedrinester (**18**)

**18a**, aus Polyacrylsäurechlorid, **5** und 1,6-Hexandiol als Vernetzer hergestellt, ist nach der Elementaranalyse aus durchschnittlich 1 Ephedrinester-, 0.1 Hexandiol-diester- und 0.75 Acrylsäureeinheiten zusammengesetzt. Bei einer Schichthöhe von 14 cm war Mandelsäure aus diesem im Vergleich zum *N*-Methylderivat **17** schwächer basischen Adsorbens bereits durch Benzol eluierbar, wobei eine optische Ausbeute von 4.9% erreicht wurde. Ähnliche Trennleistungen erhielt man auch mit den Adsorbentien **18b** und **c**, die durch Veresterung von **5** mit Copolymerisaten aus Acrylsäurechlorid und Äthylendiacylat bzw. *N,N'*-Methylenbis(acrylamid) hergestellt worden waren.

Den Chromatographieversuch an **18b** führte man mit racem. (*R*)-[Carboxy-<sup>14</sup>C]/(*S*)-[u-<sup>3</sup>H]Mandelsäure, an **18c** mit racem. (*R*)-[u-<sup>3</sup>H]/(*S*)-[Carboxy-<sup>14</sup>C]Mandelsäure durch. Von beiden Racematen wird jeweils das *R*-konfigurierte Enantiomere stärker adsorbiert, Isotopeneffekte beeinflussen somit das Versuchsergebnis nicht.

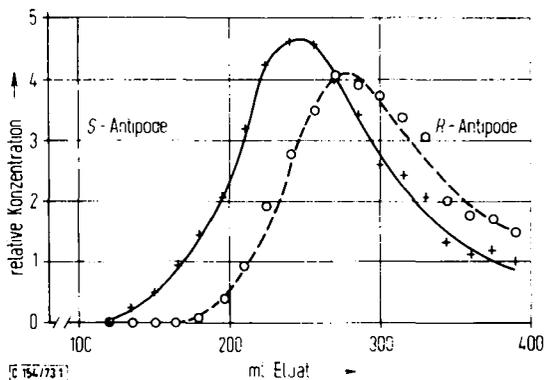


Abb. 1. Chromatographie racem. Mandelsäure an 2.7 g **18c'**, Schichthöhe 13 cm. Fließmittel: Benzol/Dioxan (9:1)

+ - + - + Elutionskurve des S-Antipoden  
- o - o - o Elutionskurve des R-Antipoden

Während (1*R*,2*S*)-Acrylsäure-(*N*-benzylephedrinester) (**9**) wie das entsprechende *N*-Methylderivat **8** als Base nicht polymerisierbar war, konnte eine radikalische Copolymerisation des Hydrochlorids **9**·HCl mit *N,N'*-Methylenbis(acrylamid) in wäßriger Lösung durchgeführt werden. Man erhielt das Adsorbens **18c'** in Form eines weißen Pulvers, dessen Trennleistung im Vergleich zu den Präparaten **18a**–**c** gesteigert ist. Obwohl bei einer Schichthöhe von 13 cm die ersten 3 Fraktionen reine (*S*)-Mandelsäure enthalten (Abb. 1), beträgt die optische Ausbeute wegen starken „tailings“ der Elutionskurven nur 19.4%.

### Versuche zur Bestimmung der Bindungsstellen von diastereomeren Komplexen

Die vorstehend beschriebenen 1*R*,2*S*-konfigurierten Polyacrylsäureester des *N*-Methyl- bzw. *N*-Benzylephedrins hatten jeweils (*R*)-Mandelsäure stärker festgehalten. Der zu **18** diastereomere, 1*R*,2*R*-konfigurierte Polyester **19b** adsorbiert dagegen bevorzugt (*S*)-Mandelsäure. An den 1*R*,2*S*-konfigurierten Adsorbentien **20b**, **21b** und **22b** wird racem. Mandelsäure nicht nachweisbar getrennt. Diese Adsorbentien wurden durch Veresterung des jeweiligen monomeren Ephedrinderivats mit äthylendiacyrat-vernetztem Polyacrylsäurechlorid (**19b**, **20b** und **21b**) oder durch radikalische Copolymerisation des monomeren Acrylsäureesters mit Äthylendiacyrat (**22b**) hergestellt.

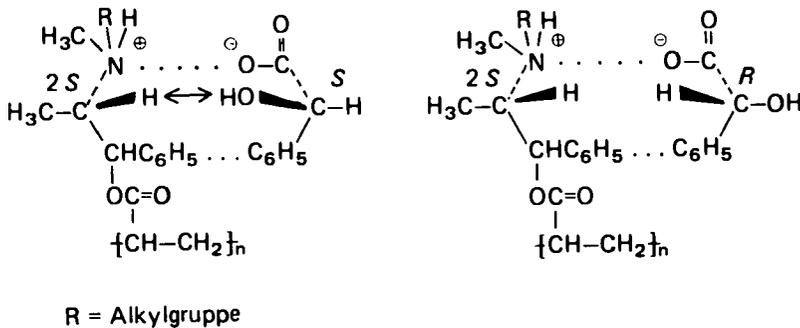
Durch diese Chromatographieversuche sind die für eine Auftrennung wesentlichen Bindungsstellen im diastereomeren Komplex zwischen Mandelsäureantipoden und Adsorbens bestimmt.

1. Die 1*R*,2*S*-konfigurierten Adsorbentien **17** und **18** hatten trotz unterschiedlicher Alkylsubstitution des Stickstoffs mit einer Methyl- bzw. Benzylgruppe bei annähernd gleicher Trennleistung jeweils den *R*-Antipoden stärker festgehalten. Somit ist der Benzolring der *N*-Benzylgruppe an der Bindung von Mandelsäure nicht beteiligt.
2. Die diastereomeren Adsorbentien **18** und **19** sind bei gleicher Struktur an C-2 unterschiedlich konfiguriert. An **18** wird (*R*-), an **19** (*S*)-Mandelsäure stärker adsorbiert. Damit wird die adsorptive Stereoselektivität dieser Polymeren ausschließlich durch die Konfiguration an C-2 bestimmt.
3. An der stereoselektiven Adsorption ist der Phenylrest an C-1 des Ephedrinteils beteiligt, da **20** mit einem Cyclohexyl- statt Phenylrest racem. Mandelsäure nicht auftrennt.
4. Die neutralen Polyacrylsäureester **21** und **22** trennen Mandelsäure ebenfalls nicht nachweisbar auf. Somit war für die stereoselektive Adsorption racem. Mandelsäure an **17**, **18** und **19** ein basischer Stickstoff erforderlich<sup>17)</sup>.

Da eine Auftrennung racem. Mandelsäure an polymeren Ephedrinderivaten sowohl den Phenylrest an C-1 als auch den basischen Stickstoff voraussetzt, sollten diese beiden Gruppen an der stereoselektiven Bindung von Mandelsäure beteiligt sein. Die Enantiomeren werden offenbar über eine Zweizentrenbindung durch  $\pi$ - $\pi$ -Wech-

<sup>17)</sup> Auch an diastereomeren Polyacrylsäure-(*N*-acetylephedrinestern) der Struktur **25** und **26**, durch Veresterung von **12** und **13** mit Polyacrylsäurechlorid hergestellt, wird racem. Mandelsäure nicht getrennt: G. Blaschke, unveröffentlichte Versuche.

selwirkung der Aromaten sowie Ionenbindung zwischen Carboxylatgruppe und protoniertem Stickstoff adsorbiert. Dabei sollte die Anlagerung der Enantiomeren an den Ephedrinteil des Adsorbens von der sterisch weniger gehinderten, der Methylgruppe an C-2 abgewandten Seite erfolgen (Abb. 2). Nun wird der Komplex des 2*S*-konfigurierten Adsorbens mit (*R*)-Mandelsäure beständiger sein als der Komplex mit (*S*)-Mandelsäure, welcher durch die Hydroxygruppe sterisch gehindert ist. Mit diesem Modell ist einmal die festere Bindung von (*R*)-Mandelsäure am 2*S*- und entsprechend die festere Bindung von (*S*)-Mandelsäure am 2*R*-konfigurierten Adsorbens erklärbar, zum andern der Befund, daß die stereoselektive Adsorption nicht durch die Konfiguration an C-1 beeinflusst wird.

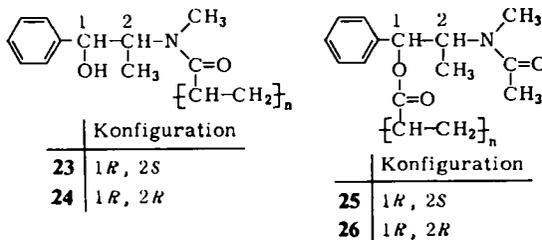


[c 154/73.2]

Abb. 2. Diastereomere Komplexe von Polyacrylsäureestern 2*S*-konfigurierter *N*-Alkylephedrinderivate mit (*S*)- und (*R*)-Mandelsäure. Der Komplex mit (*S*)-Mandelsäure ist sterisch gehindert ( $\longleftrightarrow$ ). Die Punkte bezeichnen Bindungsstellen

### Perlpolymerisate von *N*-Acylephedrinderivaten

Durch radikalische Copolymerisation der Acrylsäureamide **10** und **11** mit Äthylendiacyrlat stellte man die diastereomeren Polyamide **23b** und **24b**, aus **15** und **16** die diastereomeren Polyacrylsäure-(*N*-acylephedrinester) **25b** und **26b** als weiße Perlpolymerisate her. An diesen 1*R*,2*S*- bzw. 1*R*,2*R*-konfigurierten Adsorbentien wurde bei optischen Ausbeuten von 1.0–8.7% jeweils (*R*)-Mandelsäure stärker gebunden. Die stereoselektive Adsorption an polymeren *N*-Acylephedrinderivaten ist durch die Konfiguration an C-1 bestimmt, wobei die unterschiedliche Trennleistung dieser Polymerisate durch das jeweilige Mengenverhältnis von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren mit bedingt sein könnte.



b: vernetzt mit Äthylendiacyrlat

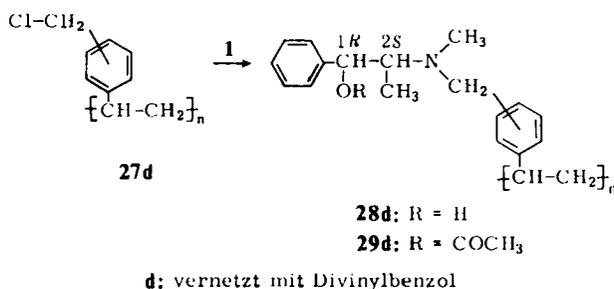
Die Protonensignale der NMR-Spektren monomerer *N*-Acylephedrinderivate sind bei Raumtemperatur jeweils verdoppelt<sup>18)</sup>. Diese Doppelsignale fallen bei Temperaturerhöhung zu einem einzigen Signal zusammen, wobei die freie Enthalpie der Aktivierung<sup>19)</sup> je nach Acylrest und Lösungsmittel 15.7–21.7 kcal/mol beträgt. Somit liegen die Amide von Ephedrinderivaten infolge Rotationsbehinderung an der CO–N-Bindung als (*E*)- und (*Z*)-Isomere vor, deren NMR-spektroskopisch bestimmtes Mengenverhältnis vom *N*-Acylrest und Lösungsmittel abhängig ist. Entsprechende Isomere werden auch bei polymeren *N*-Acylephedrinderivaten vorliegen, sind aber aus meßtechnischen Gründen nicht direkt nachzuweisen.

Das vom *N*-Acylrest abhängige Mengenverhältnis von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren der Ephedrinreste an den Polymeren **23–26** könnte entscheidend die Trennleistung dieser Adsorbentien beeinflussen.

### Polymerer *N*-Benzylephedrinderivate **28d** und **29d**<sup>1a)</sup>

Das Adsorbens der Struktur **28d** wurde durch mehrstündiges Erhitzen einer Suspension chlormethylierten Polystyrols, vernetzt mit Divinylbenzol (**27d**), mit **1** erhalten.

Racem. Mandelsäure konnte von diesem Adsorbens selbst mit polaren Lösungsmitteln wie Äthanol oder Eisessig nicht desorbiert werden. Erst mit einer Lösung racem. Mandelsäure in Äthanol beobachtete man eine schleppende Elution der aufgegebenen <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C-doppelmarkierten Mandelsäure ohne nachweisbare Auftrennung der Enantiomeren.



Durch Umsetzung von **28d** mit Acetanhydrid erhielt man das *O*-Acetylderivat **29d**, an dem racem. Mandelsäure ebenfalls nicht auftrennbar war.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sach- und Personalmittel, der Fa. *Knoll AG* und der Fa. *Merck AG* für Ausgangsverbindungen und Frau *U. Wallner* für geschickte experimentelle Mitarbeit. Herrn Prof. Dr. *O.-E. Schultz* bin ich für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. *A. Lüttringhaus* für wertvolle Hinweise sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>18)</sup> G. Blaschke, Habilitationsschrift, Univ. Kiel 1972.

<sup>19)</sup> A. S. Gutowsky und C. H. Holm, *J. Chem. Physics* **25**, 1228 (1956).

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) gemessen und sind nach Eichsubstanzen der Fa. Kofler, Wien, korrigiert. Drehwerte bestimmte man mit dem Präzisionspolarimeter LEP A 2 der Fa. Carl Zeiss in 1-dm-Küvetten. IR-Spektren wurden mit dem Gitterspektrographen Perkin-Elmer 237 in KBr, NMR-Spektren mit dem Varian A-60 A und TMS als internem Standard aufgenommen. Radioaktivitätsmessungen vgl. 1).

*Synthese monomerer Ester und Amide* (Tab. 1): Zur gerührten Lösung von 100 mmol des jeweiligen Amins bzw. Alkohols in 100 ml Benzol tropfte man bei Raumtemp. 150 mmol Acrylsäureanhydrid, dem 0.05 g 4-*tert*-Butylbrenzcatechin als Polymerisationsinhibitor beigemischt waren. Bei der Umsetzung nichtbasischer Alkohole fügte man 1 ml Pyridin zu. Nach 5 h verrührte man mit der Mischung von 100 g Eis und 200 ml 3 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, trennte die Benzolphase ab, extrahierte die wäbr. Phase 2mal mit jeweils 50 ml Benzol und wusch die vereinigten Benzolphasen bei neutralen Estern und Amiden jeweils 2mal mit 100 ml eiskalter 3 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Wasser, bei basischen Estern nur mit Wasser. Das Benzol dampfte man nach Trocknen mit Kaliumcarbonat i. Vak. am Rotationsverdampfer, dann i. Hochvak., ab.

(*1R,2S*)-*N*-Benzylhexahydroephedrin (7): Die Lösung von 34.2 g (200 mmol) (*1R,2S*)-Hexahydroephedrin (3), 26.0 g (200 mmol) *N*-Äthyl-diisopropylamin und 34.2 g (200 mmol) Benzylbromid in 30 ml wasserfreiem Äthanol wurde 1 h unter Rückfluß gekocht. Man verdünnte die erhaltene Lösung mit 300 ml 3 N NaOH, wobei ein farbloses Öl ausfiel. Ausb. 43.8 g (84%), Sdp. 90–94°C/0.01 Torr,  $n_D^{20} = 1.5236$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 20.0^\circ$  ( $c = 4.5$  in Äthanol).

*Hydrochlorid*: Schmp. 171–172°C (aus Äthanol/Aceton).

[C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO]Cl (297.9) Ber. C 68.55 H 9.47 N 4.70 Gef. C 68.83 H 9.57 N 4.81

*Polyacrylsäurechloride*: Die Lösung von 200 mg Azoisobutyronitril in der Mischung der jeweils angegebenen Menge (Tab. 2) frisch dest. Acrylsäurechlorids und 100 ml wasserfreiem Dioxan wurde unter Stickstoff 48 h auf 65°C erhitzt<sup>20)</sup>. Man erhielt schwach gelb gefärbte, viskose Lösungen unvernetzten Polyacrylsäurechlorids. Durch Zugabe von bifunktionellen Acrylsäurederivaten wie Äthylendiacyrat (= Äthylenglykol-diacyrat) oder *N,N'*-Methylenbis(acrylamid) zum Polymerisationsansatz wurden vernetzte Polyacrylsäurechloridgele erhalten.

*Veresterung von Polyacrylsäurechlorid* (Tab. 2): Zum Polyacrylsäurechlorid, das in Gegenwart von Glasperlen in 200 ml wasserfreiem Dioxan unter Feuchtigkeitsausschluß mit einem Magnetstab gerührt wurde, tropfte man die in Tab. 2 angegebenen Mengen des optisch aktiven Alkohols und Triäthylamins in 200 ml wasserfreiem Dioxan, erhitzte 12 h auf 60°C und vermischte die hellgelbe Suspension mit 200 ml Methanol. Anschließend dekantierte man von den Glasperlen, zentrifugierte die Suspension und wusch den Niederschlag mit Methanol/Wasser (2:1), Methanol und Dioxan, bis in den Filtraten kein Abdampfdruckstand mehr nachzuweisen war. Adsorbentien, die unzureichende Fließgeschwindigkeiten bei der Säulenchromatographie aufwiesen, suspendierte man in Dioxan und schlammte die feinsten Partikel durch wiederholtes Dekantieren ab. Zur Analyse trocknete man 7 h i. Hochvak.

*Polyacrylsäure-[(1R,2S)-N,N-dimethylephedriniumchlorid-ester] (22b)*: Die Lösung von 5.83 g (25.0 mmol) (*1R,2S*)-Acrylsäure-(*N*-methylephedrinester) (8) und 10.6 g (75 mmol) Methyljodid in 20 ml Aceton wurde 15 min unter Rückfluß gekocht. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Methojodid wurde in 50 ml Wasser gelöst und durch Filtration über 20 g Ionenaustauscher (IRA 400, Cl<sup>⊖</sup>-Form) in das Chlorid übergeführt. Den Abdampf-

<sup>20)</sup> R. C. Schulz, P. Elzer und W. Kern, Makromol. Chem. 42, 189 (1960).

Tab. 1. Acrylsäureester und -amide

Ausgangs- verbindung g (mmol)	Produkt	Ausb. g (%)	Sdp./Torr bzw. Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
4 17.9 (100)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-Acrylsäure- ( <i>N</i> -methylphedrin- ester) (8)	18.3 (79)	Sdp. 90–93°C/0.01 Schmp. 125–126°C <sup>a)</sup>	–20.9° ( $c = 2$ in Äthanol)	$[C_{14}H_{20}NO_2][C_6H_2N_3O_7^a]$ (462.4)	Ber. 51.95 4.80 12.12 Gef. 51.90 4.92 12.12
5 25.5 (100)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-Acrylsäure- ( <i>N</i> -benzylphedrin- ester) (9)	26.2 (85)	Sdp. 122–125°C/0.01 Schmp. 130–131°C <sup>a)</sup>	–21.6° ( $c = 4.7$ in Äthanol)	$[C_{20}H_{24}NO_2][C_6H_2N_3O_7^a]$ (538.5)	Ber. 58.00 4.87 10.40 Gef. 57.90 4.88 10.41
1 49.5 (300)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -Acrylyl- ephedrin (10)	20.4 <sup>b)</sup> (30)				
2 16.5 (100)	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -Acrylyl- pseudoephedrin (11)	7.0 (32)	Schmp. 123°C (aus Benzol)	–106.8° ( $c = 1.9$ in Äthanol)	$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3)	Ber. 71.20 7.82 6.39 Gef. 71.01 7.65 6.33
12 20.7 (100)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-Acrylsäure- ( <i>N</i> -acetylphedrin- ester) (15)	12.0 <sup>b)</sup> (46)				
13 20.7 (100)	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-Acrylsäure- ( <i>N</i> -acetylpseudo- ephedrinester) (16)	17.8 (68)	Schmp. 77°C (aus Benzol/Petroläther)	–86.7° ( $c = 1.5$ in Äthanol)	$C_{15}H_{19}NO_3$ (261.3)	Ber. 68.94 7.33 5.36 Gef. 68.72 7.39 5.30

a) Pikrat (aus Äthanol/Aceton).

b) Das als Öl erhaltene Rohprodukt wurde an Aluminiumoxid mit Benzol als Elutionsmittel chromatographisch gereinigt, da bei der Destillation Polymerisation eintrat.

Tab. 2. Adsorbentien durch Veresterung von Ephedrinderivaten mit Polyacrylsäurechlorid

g (mmol)	Reaktionspartner		Vernetzer g (mmol)	Ausb. (g)	Bezeichnung	Summenformel der Ester-Einheit	Produkt Vernetzer- einheiten d	Acrylsäure- einheiten	durch- schnittliche Mol.-Masse <sup>a)</sup>	Analyse		
	g (mmol)	g (mmol)								C	H	N
4 (700)	101 (10000)	47.0 (520)	84.0	84.0	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -methylphedrinester] (17)	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	—	0.50	269.3	Ber. 69.13 Gef. 69.00	7.86 7.92	5.20 5.27
4 (100)	17.7 (120)	10.9 (120)	2.95 <sup>a)</sup> (25.0)	17.1	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -methylphedrinester], vernetzt mit 1,6-Hexandiol (17a)	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	0.25	1.5	396.5	Ber. 65.13 Gef. 64.35	7.12 8.06	3.53 3.49
4 (120)	12.1 (100)	9.05 (100)	1.70 <sup>b)</sup> (10.0)	15.7	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -methylphedrinester], vernetzt mit Äthylendiacyrylat (17b)	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	0.10	0.85	311.6	Ber. 66.88 Gef. 65.33	7.57 7.55	4.50 4.52
5 (46.3)	4.68 (46.3)	3.00 (30.9)	1.09 <sup>a)</sup> (9.26)	6.40	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -benzylphedrinester], vernetzt mit 1,6-Hexandiol (18a)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0.10	0.75	386.1	Ber. 72.95 Gef. 71.98	7.26 7.64	3.63 3.58
5 (120)	12.1 (120)	9.05 (100)	1.70 <sup>b)</sup> (10.0)	19.6	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -benzylphedrinester], vernetzt mit Äthylendiacyrylat (18b)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0.10	0.35	351.7	Ber. Gef.	3.98 3.99	
5 (120)	15.1 (150)	9.05 (100)	0.771 <sup>c)</sup> (5.00)	22.3	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -benzylphedrinester], vernetzt mit <i>N,N'</i> - Methylenbis(acrylamid) (18c)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0.05	0.25	333.2	Ber. Gef.	4.62 4.56	
6 (100)	10.1 (100)	9.05 (100)	1.70 <sup>b)</sup> (10.0)	16.3	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -benzylpseudoephedrin- ester], vernetzt mit Äthylendiacyrylat (19b)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	0.10	0.65	373.3	Ber. Gef.	3.75 3.75	
7 (100)	10.1 (100)	9.05 (100)	1.70 <sup>b)</sup> (10.0)	10.2	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -benzylhexahydro- ephedrinester], vernetzt mit Äthylendiacyrylat (20b)	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub>	0.10	2.5	512.6	Ber. 66.31 Gef. 65.70	7.87 7.86	2.73 2.75
14 (100)	10.1 (100)	5.72 (63.2)	1.08 <sup>b)</sup> (6.30)	8.00	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -benzylphedrinester], vernetzt mit Äthylendiacyrylat (21b)	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	0.10	2.1	491.5	Ber. Gef.	2.84 2.85	

a) 1,6-Hexandiol, als Vernetzer dem monomeren Ephedrinderivat beigemischt.

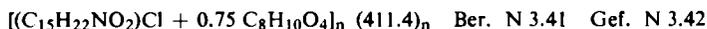
b) Äthylendiacyrylat, copolymerisiert mit Acrylsäurechlorid.

c) *N,N'*-Methylenbis(acrylamid), copolymerisiert mit Acrylsäurechlorid.

d) Summenformeln der Vernetzer-Einheiten: 1,6-Hexandioliacrylat = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (226.3), Äthylendiacyrylat = C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> (170.2), *N,N'*-Methylenbis(acrylamid) = C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (154.2).

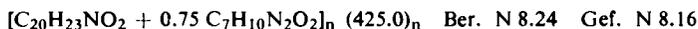
e) Als Summe der Mol.-Massen der Ester-Einheit und der angegebenen Anteile Vernetzer- sowie Acrylsäure-Einheiten berechnet. Polyacrylsäure-methylester-Einheiten, die bei der Aufarbeitung der Produkte entstanden sein könnten, wurden nicht berücksichtigt.

rückstand (6.9 g) löste man in 50 ml frisch dest. Dimethylformamid, fügte 690 mg (10 Gew.-%) Äthylendiacyrylat sowie 21 mg Azoisobutyronitril zu und erhitze 3 h unter Stickstoff auf 80°C. Den Niederschlag filtrierte man ab, wusch mit Dimethylformamid und Dioxan und trocknete i. Hochvak. 6 h bei 70°C. Man erhielt 2.47 g eines hellgelben, spröden Harzes, das in Benzol oder Dioxan nicht, in Methanol oder Wasser stark aufquoll.



*Versuch zur Polymerisation des Acrylsäureesters 8:* Die Lösung von 11.6 g **8** und 300 mg Dibenzoylperoxid in 20 ml Dioxan wurde unter Stickstoff 24 h auf 70°C erhitzt. Anschließend fügte man zur hellgelben, leicht beweglichen Flüssigkeit weitere 300 mg Dibenzoylperoxid und erhitze erneut 24 h auf 70°C. Destillation i. Hochvak. lieferte 9.9 g eines farblosen Öls vom Sdp. 90–91°C/0.01 Torr, das nach NMR und DC aus reiner Ausgangsverbindung **8** bestand. Die Polymerisation war somit nicht erfolgt.

*Durch Polymerisation hergestellter Polyacrylsäure-[(1R,2S)-N-benzylephedrinester] (18c):* Zur Lösung von 4.64 g (15.0 mmol) **9** in 15 ml N HCl gab man die Lösung von 1.16 g (7.5 mmol) N,N'-Methylenbis(acrylamid) in der Mischung von 10 ml Äthanol und 10 ml Wasser, fügte 25 mg Ammoniumperoxodisulfat zu und erhitze 4 h auf 70°C, wobei die anfangs klare Lösung zu einer weißen, krümeligen Masse erstarrte. Das Polymerisat wurde abfiltriert, mit wäbr. Natriumcarbonatlösung verrieben und gründlich mit Wasser, Äthanol, Benzol und Dioxan gewaschen. Nach Trocknen i. Hochvak. erhielt man 2.8 g schneeweißes Adsorbens.



*Suspensionspolymerisation (Tab. 3):* Die Mischung von Acrylsäurederivat, Äthylendiacyrylat und Lösungsmittel wurde unter Stickstoff in 150 ml 0.25proz. wäbr. Polyvinylalkohollösung suspendiert und nach Zugabe von 1 Mol-% Azoisobutyronitril, bezogen auf Acrylsäurederivat, unter ständigem Rühren 3 h auf 80°C erhitzt. Das ausgefallene Perlpolymerisat wurde gründlich mit Wasser, Methanol, Benzol und Dioxan gewaschen und 6 h i. Hochvak. bei 70°C getrocknet.

*Poly[N-vinylbenzyl-(1R,2S)-ephedrin] (28d):* Die Suspension von 10.0 g (60 mval  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ) chlormethylierten Polystyrols (vernetzt mit Divinylbenzol, 21.3% Cl)<sup>21)</sup> (**27d**) in der Lösung von 30.1 g (182 mmol) (1R,2S)-Ephedrin (**1**) in 200 ml Dioxan wurde 24 h auf 70°C erhitzt. Anschließend filtrierte man ab, wusch mit Dioxan und Äthanol und extrahierte 24 h im Soxhlet mit Benzol. Nach Trocknen i. Hochvak. bei 70°C erhielt man 17.0 g des hellgelb gefärbten Produkts.



*Poly[O-acetyl-N-vinylbenzyl-(1R,2S)-ephedrin] (29d):* Die Suspension von 7.5 g **28d** in der Mischung von 7.5 ml Acetanhydrid, 0.5 ml Pyridin und 50 ml wasserfreiem Dioxan wurde 24 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf 70°C erhitzt. Nach Waschen mit Dioxan und Trocknen i. Hochvak. bei 70°C erhielt man 7.6 g des Acetylierungsprodukts. — IR (KBr): 1730 (Ester)  $\text{cm}^{-1}$ .



*Polyester 17 als Adsorbens zur DC:* Die Suspension von 0.60 g **17** in 50 ml Benzol wurde im Starmix homogenisiert. Die abzentrifugierten Polymerenpartikel verteilte man gleichmäßig

21) Summenformel des chlormethylierten Polystyrols (Versuchspräparat der Fa. Merck AG):  $[15 C_9H_9Cl + 2 C_{10}H_{10}]_n$  (2549.8)<sub>n</sub>, Ber. Cl 20.9, Gef. Cl 21.3. Die Summenformeln  $C_{19}H_{23}NO$ ,  $C_{21}H_{25}NO_2$ ,  $C_9H_9Cl$  bzw.  $C_{10}H_{10}$  entsprechen den Elementarzellen der Strukturen **28**, **29**, **27** bzw. des Divinylbenzols.

Tab. 3. Peripolymerisate von Acrylsäurederivaten des Ephedrins

Ausgangs- verbindung	Polymerisationsansatz		Äthylendi- acrylat g (mmol)	Ausb. g	Bezeichnung	Produkt		durch- schnittliche Mol.-Masse <sup>c)</sup>	Analyse	
	g (mmol)	Lösungs- mittel ml				Amideinheit	Vernetzer- einheiten <sup>b)</sup>		C	H N
10	16,5 (75,0)	Benzol 30	2,56 (15,0)	15,3	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- ephedrinamid] (23b)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	0,30	270,3	Ber. Gef.	5,18 5,20
11	7,02 (32,0)	n-Butanol <sup>a)</sup> 40	1,09 (6,40)	7,0	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- pseudoephedrinamid] (24b)	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	0,25	261,8	Ber. Gef.	68,82 7,51 5,35 69,40 7,82 5,37
15	4,70 (18,0)	Benzol 0,85	0,61 (3,60)	3,3	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )- N-acetylephehdriester] (25b)	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	0,30	312,4	Ber. Gef.	66,90 7,10 4,49 66,10 7,33 4,53
16	7,58 (29,0)	Benzol 5,0	0,99 (5,80)	6,4	Polyacrylsäure-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-N-acetyl- pseudoephedrinester] (26b)	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	0,30	312,4	Ber. Gef.	66,90 7,10 4,49 65,78 7,44 4,47

a) 11 war in Benzol sehr schwer löslich.

b) Äthylendiacylat = C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (170,2).

c) Als Summe der Mol.-Massen einer Amideinheit und des angegebenen Anteils an Vernetzer berechnet.

Tab. 4. Versuchsbedingungen und Ergebnisse der chromatographischen Auftrennung racem. Mandelsäure

Versuch Nr.	Adsorbens (g)	Säule (Breite × Höhe, cm)	Fließmittel	ml/Frakt.	Frakt./h	Racemat (mg)	optische Reinheit (%) (überwiegender Antipode der ersten letzten Fraktion)	optische Ausb. (%)
1	17 (3.0) <sup>a</sup>	1.1 × 52	663 ml Benzol, dann Benzol/Triäthylamin (99.9:0.1) <sup>b</sup>	3	1	0.950 <sup>e</sup>	22.0 (S)	13.8 (R) 9.3
2	17a (2.6)	1.4 × 8.0	2220 ml Benzol/Äthanol (95:5), dann Benzol/Äthanol/Triäthylamin (95:5:0.5) <sup>b</sup>	20	4	1.970 <sup>e</sup>	18.9 (S)	5.0 (R) 1.1
3	17a (2.6)	1.4 × 8.0	0.1proz. Lösung racem. Mandelsäure in Benzol	20	4	0.580 <sup>e</sup>	—	— 0
4	17b (5.7)	1.2 × 12	Benzol/Dioxan (7:3)	15	2	0.932 <sup>e</sup>	11.8 (S)	16.2 (R) 6.2
5	18a (6.0)	1.3 × 14	Benzol	15	4	1.490 <sup>e</sup>	11.4 (S)	10.4 (R) 4.9
6	18b (7.4)	0.9 × 48	230 ml Benzol/Dioxan (98:2, dann 94:6) <sup>b</sup>	10	2	0.999 <sup>e</sup>	29.0 (S)	36.4 (R) 16.9
7	18c (4.5)	1.3 × 9.0	Benzol/Äthanol (98:2)	6	1	1.405 <sup>d</sup>	5.2 (S)	12.6 (R) 4.5
8	18c' (2.7)	1.2 × 13	Benzol/Dioxan (9:1)	15	0.3	0.360 <sup>e</sup>	100 (S)	22.0 (R) 19.4
9	19b (4.9)	1.3 × 12	Benzol/Dioxan (94:6)	4	2	0.707 <sup>e</sup>	6.2 (R)	6.8 (S) 3.8
10	20b (5.2)	1.3 × 23	Benzol/Dioxan (9:1)	10	1	0.802 <sup>e</sup>	—	— 0
11	21b (7.9)	1.2 × 19	Benzol	8	2	0.607 <sup>e</sup>	—	— 0
12	22b (2.4)	1.3 × 8.0	Äthanol	7	2	0.793 <sup>e</sup>	—	— 0

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Versuch Nr.	Adsorbens (g)	Säule (Breite × Höhe, cm)	Fließmittel	ml/Frakt.	Frakt./h	Racemat (mg)	optische Reinheit (%) (überwiegender Antipode) der ersten Fraktion	optische Ausb. (%) letzten Fraktion		
13	23b	(12.0)	1.4 × 20	470 ml Benzol, dann Benzol/Dioxan (95:5) <sup>b)</sup>	10	2	0.398 <sup>c)</sup>	20.0 (S)	16.0 (R)	8.7
14	24b	(6.5)	1.4 × 30	700 ml Benzol, dann Benzol/Dioxan (95:5) <sup>b)</sup>	10	1	0.692 <sup>c)</sup>	12.0 (S)	12.0 (R)	5.6
15	25b	(3.1)	1.3 × 9.0	750 ml Benzol, dann Benzol/Dioxan (95:5) <sup>b)</sup>	10	3	0.748 <sup>c)</sup>	2.2 (S)	3.6 (R)	1.0
16	26b	(6.3)	1.2 × 22	450 ml Benzol, dann 550 ml Benzol/Dioxan (95:5, dann 80:20) <sup>b)</sup>	10	5	1.059 <sup>c)</sup>	8.0 (S)	10.2 (R)	6.3
17	28d	(8.4)	1.3 × 14	280 ml Benzol/Dioxan (9:1), dann 400 ml Dioxan, dann 450 ml Äthanol, dann 700 ml Äthanol/Eisessig (99:1), dann 2proz. Lösung racem. Mandelsäure in Äthanol <sup>b)</sup>	14	0.7	0.748 <sup>c)</sup>	—	—	0
18	29d	(7.5)	1.0 × 14	Benzol/Dioxan (95:5)	10	5	0.692 <sup>c)</sup>	—	—	0

a) Vermischt mit 30.0 g silanisierterm Celite.

b) Mandelsäure wurde erst mit dem letztgenannten Fließmittel eluiert.

c) racem. (R)-[<sup>3</sup>H](S)-[<sup>14</sup>C]Mandelsäure.d) racem. (R)-[<sup>3</sup>H](S)-[<sup>14</sup>C](S)-[<sup>3</sup>H]Mandelsäure.

auf eine Glasplatte  $10 \times 20$  cm und ließ das Lösungsmittel verdunsten, wonach die Platte mit einem spröden Film überzogen war. Dann trug man strichförmig die Lösung von 0.730 mg racem. (R)-[ $u\text{-}^3\text{H}$ ]/(S)-[Carboxy- $^{14}\text{C}$ ]Mandelsäure in 0.5 ml Dioxan auf und entwickelte das Chromatogramm mit Benzol, nach Verdampfen des Benzols anschließend mit Dioxan. Da nach Prüfung mit dem Dünnschichtscanner die Radioaktivität jeweils an der Startlinie verblieben war, entwickelte man das Chromatogramm nochmals mit dem Fließmittel Benzol/Methanol (1:1). Das Adsorbens schabte man in Streifen von 0.5 cm Breite quer zur Laufrichtung von der Glasplatte ab und bestimmte scintillationsspektrometrisch die  $^3\text{H}$ - und  $^{14}\text{C}$ -Aktivität jeder Probe.

Streifen in cm von Startlinie						0–0.5	0.5–1	1–1.5
$^3\text{H}$ + $^{14}\text{C}$ -Aktivität in % der aufgetragenen Aktivität						5	7	11
1.5–2	2–2.5	2.5–3	3–3.5	3.5–4	4–4.5	4.5–5	5–5.5	5.5–6
18	12	12	12	8	5	5	1	1
6–6.5	6.5–7	7–7.5						
0.7	0.1	0.1						

*Ausführung der Chromatographieveruche* (Tab. 4): Das Adsorbens wurde in dem zur Chromatographie zuerst verwendeten Lösungsmittel suspendiert und luftblasenfrei in eine Glassäule mit Glasfritte und Teflonhahn eingefüllt. Nach Abfließen des Lösungsmittels trug man die Lösung  $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -doppelmarkierter racem. Mandelsäure in 0.5 ml Benzol auf die Säulenfüllung auf und eluierte mit den in Tab. 4 angegebenen Fließmitteln. Die i. Vak. eingedampften Fraktionen wurden scintillationsspektroskopisch auf ihren  $^3\text{H}$ - und  $^{14}\text{C}$ -Gehalt untersucht<sup>1)</sup>.

[154/73]