

Untersuchung chromatographischer Racemattrennungen, IV¹⁾

Trennwirkung optisch aktiven Poly [*N*-((*S*)-1-phenyläthyl)acrylamids] in Abhängigkeit vom Polymerisationsverfahren

Gottfried Blaschke* und Frank Donow²⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel.

D-2300 Kiel, Gutenbergstraße 76/78*¹⁾

Eingegangen am 30. September 1974

Die optisch aktiven Suspensionspolymerisate **2a**–**o** wurden aus *N*-[(*S*)-1-Phenyläthyl]acrylamid [(*S*)-**1**] unter systematischer Variation der Versuchsbedingungen hergestellt und auf ihre Trennwirkung durch Chromatographie racem. Mandelsäure geprüft. Die Enantiomeren wurden sehr unterschiedlich getrennt. Je nach Herstellung von **2** schwankten die optischen Ausbeuten von 0 (**2e**, **f**, **n**, **o**) bis 43% (**2i**, **j**). Bei der Trennung von racem. Mandelamid an **2d** betrug sie 35%. Ferner wird über Untersuchungen zur Kornstruktur der Polymeren sowie über die präparative Anreicherung der Enantiomeren von **3** berichtet.

Investigation of Chromatographic Resolutions of Racemates, IV¹⁾

Separation Efficiency of Optically Active Poly [*N*-((*S*)-1-phenylethyl)acrylamide] Depending on the Polymerisation Procedure

The optically active suspension polymers **2a**–**o** were synthesized from *N*-[(*S*)-1-phenylethyl]-acrylamide [(*S*)-**1**] by systematic variation of the polymerisation procedure. These adsorbents whose separation efficiencies were determined by chromatography of racemic mandelic acid separated the enantiomers with very different results. Depending on the synthesis of **2**, the optical yields were between 0 (**2e**, **f**, **n**, **o**) and 43% (**2i**, **j**). Additionally, **2d** separated the enantiomers of mandelamide, the optical yield being 35%. Furthermore, investigations on the particle structure of these adsorbents and the preparative partial separation of **3** are reported.

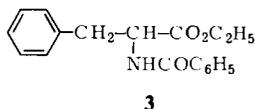
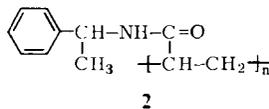
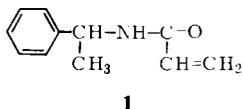
Nach Chromatographie racem. Mandelsäure an optisch aktiven Polyacrylsäurederivaten des Ephedrins hatte man geringfügige Anreicherungen der Enantiomeren beobachtet¹⁾. Für eine Anwendung dieser Polymerisate zur präparativen Anreicherung oder Isolierung reiner Enantiomeren war die Trennleistung jedoch viel zu gering. Es sollte daher versucht werden, diese durch Verbesserung der Herstellungsbedingungen optisch aktiver Adsorbentien weiter zu erhöhen. Als Monomeres verwendete man dabei statt der öligen, in reiner Form schlecht zugänglichen Ephedrinderivate das in hoher Ausbeute einfach herzustellende, kristallisierte *N*-[(*S*)-1-Phenyläthyl]acrylamid [(*S*)-**1**]. Durch Polymerisation stellte man daraus die optisch aktiven Adsorbentien **2a**–**p** her, wobei Art und Menge von Schutzkolloid, Vernetzer und Lösungsmittel systematisch variiert wurden.

*¹⁾ Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, D-5300 Bonn-Endenich, An der Immenburg.

¹⁾ III. Mitteil.: G. Blaschke, Chem. Ber. 107, 237 (1974).

²⁾ Teil der Dissertation F. Donow, Univ. Kiel 1974.

Die Trennleistung dieser Präparate bestimmte man durch Chromatographie enantiomeren-spezifisch doppelmarkierter racem. Mandelsäure als Tetracemat³⁾ an jeweils etwa 5 g des Polymerisats. Das Eluat eines Chromatographieversuchs wurde in 10-m-Fractionen aufgefangen und durch Radioaktivitätsmessung³⁾ für jede Fraction die



	vernetzt mit
a-e	Äthylendiacyrylat
f,g,i-p	1,4-Butandiol-bis(methacrylat)
h	Divinylbenzol techn.
i	Adipinsäure-divinylester

Gewichtsmenge an *R*- und *S*-Enantiomeren (m_R und m_S) ermittelt. Daraus erhielt man nach Gl. (1) die optische Reinheit p für das in der jeweiligen Fraction überwiegende Enantiomere. Als Maß der Trennleistung berechnete man schließlich aus den Meßdaten aller Fractionen des Eluats die optische Ausbeute¹⁾ des Chromatographieversuchs nach Gl. (2).

$$p = \frac{|m_R - m_S|}{m_R + m_S} \cdot 100 [\%] \quad (1)$$

$$\text{optische Ausbeute} = \frac{\sum [p \cdot (m_R + m_S)]}{\sum (m_R + m_S)} [\%] \quad (2)$$

Schutzkolloid- und Lösungsmittelkonzentration (Tab. 1)

Das Adsorbens **2a** erhielt man wie die früher beschriebenen Suspensionspolymerisate von Ephedrinderivaten¹⁾ durch Polymerisation der Benzollösung von (*S*)-**1** in 0,25proz. wäßriger Lösung von Polyvinylalkohol als Schutzkolloid. An diesem Präparat wurden die Enantiomeren racem. Mandelsäure mit einer optischen Ausbeute von nur 4% angereichert. Die Steigerung der Konzentration an Schutzkolloid in der wäßrigen Phase bis zur Sättigung auf 2,5% unter sonst gleichen Polymerisationsbedingungen verbesserte die Trennwirkung auf mehr als das dreifache (Präparat **2b**). Bei der Herstellung der Adsorbentien **2c** und **d** erniedrigte man das Gewichtsverhältnis Benzol: Monomeres **1** von ursprünglich 4:1 auf 2:1 bzw. 1:1, wodurch die optische Ausbeute weiter bis auf 28% gesteigert wurde. Durch Polymerisation des geschmolzenen Monomeren (*S*)-**1** ohne Lösungsmittel erhielt man das Präparat **2e**, welches Mandelsäure im Vergleich zu **2a-d** sehr fest adsorbierte. Die Elution erfolgte erst mit reinem Dioxan ohne nachweisbare Anreicherung der Enantiomeren. Diese Versuche zeigen die Bedeutung allein der Konzentration von Inertstoffen auf die Trennwirkung der Polymerisate.

³⁾ G. Blaschke, Chem. Ber. **107**, 232 (1974).

Tab. 1. Suspensionspolymerisation von (S)-**1** unter Variation der Schutzkolloid- und Lösungsmittelkonzentration (Vernetzer: 10 Mol-% Äthylendiacylat)

Adsorbens	Gewichtsverhältnis		Säulenlänge (cm)	Trennergebnis	
	Polyvinylalkohol: Wasser	Benzol: Monomeres 1		Säulenlänge (cm)	opt. Ausb. (%)
2a	0.25	4.0	16	4.0 ^{a)}	
2b	2.5	4.0	14	13 ^{a)}	
2c	2.5	2.0	17	25 ^{a)}	
2d	2.5	1.0	13	28 ^{a)}	
2e	2.5	0.0	7.0	0.0 ^{b)}	

^{a)} Fließmittel Benzol/Dioxan 4 : 1.

^{b)} Fließmittel Dioxan.

Vernetzer und Vernetzerkonzentration (Tab. 2)

In einer weiteren Versuchsreihe wurde unter Einhaltung der nach Tab. 1 optimalen Konzentration an Schutzkolloid und Lösungsmittel Art sowie Menge des Vernetzers verändert. Wie ein Vergleich der Trennwirkung der Adsorbentien **2d** (Äthylendiacylat) mit **2g** [1,4-Butandiol-bis(methacrylat)], **2h** (Divinylbenzol techn.) und **2i** (Adipinsäure-divinylester) zeigt, hängt die Trennwirkung nur unwesentlich von Struktur und Kettenlänge des Vernetzers ab. Entscheidend ist der Vernetzungsgrad: Das mit 5 Mol-% vernetzte Präparat **2j**⁴⁾ wie das nach Elementaranalyse etwa zu 6% vernetzte **2i** weisen in dieser Versuchsreihe die beste Trennwirkung auf. Die Säulen mit den Adsorbentien **2a–j** hatten hohe Durchlaufgeschwindigkeiten des Fließmittels von mehr als 40 ml/h ermöglicht. Eine Erniedrigung der Vernetzerkonzentration auf 2.5 Mol-% (**2k**) ergab stark quellende Gele, die als Säulenfüllung wegen zu geringer Durchlaufgeschwindigkeit des Fließmittels (< 1 ml/h) für Chromatographieversuche nicht mehr geeignet waren.

Tab. 2. Suspensionspolymerisation von (S)-**1** unter Variation des Vernetzers und der Vernetzerkonzentration. Fließmittel Benzol/Dioxan (4 : 1)

Adsorbens	Vernetzer	Vernetzer- konzentration ^{a)}	Trennergebnis	
			Säulenlänge (cm)	opt. Ausb. (%)
2f	1,4-Butandiol-bis(methacrylat)	50	7.0	0
2g	1,4-Butandiol-bis(methacrylat)	10	28	33
2h	Divinylbenzol	10	34	29
2i	Adipinsäure-divinylester	10	34	43
				(Abb. a)
2j	1,4-Butandiol-bis(methacrylat)	5.0	30	43
2k	1,4-Butandiol-bis(methacrylat)	2.5	—	— ^{b)}

^{a)} Mol-%, bezogen auf **1**.

^{b)} Nicht bestimmbar.

⁴⁾ Alle hier beschriebenen Polymerisate waren S-konfiguriert und hatten, falls eine Trennwirkung bestand, stets (S)-Mandelsäure stärker als (R)-Mandelsäure adsorbiert. Ein zur Kontrolle analog zu **2j** aus N-[(R)-1-Phenyläthyl]acrylamid [(R)-**1**] hergestelltes R-konfiguriertes Polymerisat adsorbierte erwartungsgemäß bei annähernd gleicher Trennleistung stärker das R-Enantiomere racem. Mandelsäure.

Die Erhöhung der Vernetzerkonzentration auf 50 Mol-% (**2f**) bewirkte dagegen eine solche Verdichtung der Polymerenketten, daß die Moleküle des Racemats mit den optisch aktiven Gruppen des Adsorbens offenbar nicht mehr in Wechselwirkung treten konnten, die Trennwirkung somit ausblieb.

Lösungsmittel und Schutzkolloid (Tab. 3)

Das mit Chloroform als Lösungsmittel hergestellte Adsorbens **2l** zeigt im Vergleich zu **2g**, unter identischen Reaktionsbedingungen mit Benzol als Lösungsmittel erhalten, annähernd die gleiche Trennwirkung. Dieser Befund ist für die Polymerisation in Benzol schwerlöslicher Monomere wichtig, da diese somit auch in Chloroform polymerisiert werden könnten. Bei Erhöhung der Viskosität des Lösungsmittels durch Zusatz unvernetzten Polystyrols erhielt man das Präparat **2m** mit stark verminderter Trennleistung.

Tab. 3. Suspensionspolymerisation von (*S*)-**1** unter Variation des Lösungsmittels und Schutzkolloids. Vernetzer: 1,4-Butandiol-bis(methacrylat). Fließmittel Benzol/Dioxan (4 : 1)

Adsorbens	Lösungsmittel (Gewichtsverhältnis von Lösungsmittel : 1)	Schutzkolloidlösung (Gew.- % Schutzkolloid in Wasser)	Vernetzer- konzentration ^{a)}	Trennergebnis Säulen- länge (cm)	opt. Ausb. (%)
2l	Chloroform (1.0)	Polyvinylalkohol (2.5)	10	27	31
2m	Benzol + Polystyrol (1.1) ^{b)}	Polyvinylalkohol (2.5)	10	26	13
2n	Benzol (1.5)	Polyvinylpyrrolidon (0.50)	4.0	15	0
2o	Benzol (1.5)	Polyvinylpyrrolidon (2.0)	4.0	16	0

^{a)} Mol-%, bez. auf **1**.

^{b)} 10proz. Lösung von Polystyrol in Benzol.

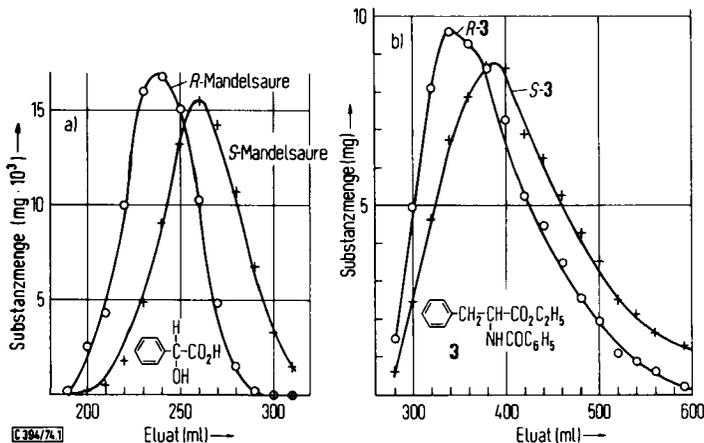


Abb. Trennversuche an optisch aktiven Adsorbentien. Chromatographie der Racemate
a) 0.200 mg Mandelsäure an 5.1 g **2i** (Säule $\varnothing \times$ Höhe 1.0 \times 34 cm), Fließmittel Benzol/Dioxan (4 : 1)
b) 154 mg *N*-Benzoylphenylalanin-äthylester (**3**) an 80.0 g **2d** (Säule 4.5 \times 16 cm), Fließmittel Benzol/Cyclohexan (1 : 1)

Mit Polyvinylpyrrolidon als Schutzkolloid, das sich bei der Herstellung von Adsorbentien zur Gelchromatographie als am besten geeignet erwiesen hatte⁵⁾, wurden die Präparate **2n** und **o** erhalten. Sie trennten racem. Mandelsäure nicht nachweisbar auf.

Bei Verwendung des Emulgators Tween^R anstelle eines Schutzkolloids (Präparat **2p**) bildete sich ein Emulsionspolymerisat, das als Säulenfüllung wegen zu geringen Partikeldurchmessers und damit zu geringer Fließgeschwindigkeit des Elutionsmittels als Adsorbens nicht geprüft werden konnte.

Versuche zur Bestimmung der Kornstruktur

Die Unterschiede der Trennleistung vorstehend beschriebener Präparate könnten vorwiegend durch unterschiedliche Kornstruktur bedingt sein. Die in einem Lösungsmittel wie Benzol gequollenen Partikel der Suspensionspolymerisate **2a**–**o** ließen jedoch lichtmikroskopisch keine Unterschiede erkennen. Neben glasig durchsichtigem Perlpolymerisat beobachtete man jeweils geringe Mengen flockenartiger Anteile, die während der Polymerisation durch mechanischen Abrieb entstanden sein könnten. Das Quellvolumen, welches 1.0 g des trockenen Polymeren nach Quellung in dem zur Chromatographie verwendeten Fließmittelsystem Benzol/Dioxan (4:1) einnimmt, ermöglichte ebenfalls keine Rückschlüsse auf die Trennleistung (Tab. 4).

Auch die aus Gasadsorptionsmessungen ermittelte spezifische Oberfläche gab keine Hinweise auf die Trennleistung (Tab. 4). So hatte man bei den mit Äthylendiacrylat vernetzten Präparaten **2d** (gute Trennwirkung) und **2e** (keine Trennwirkung) Werte von 0.3 und 1.3 m²/g, bei dem mit längerkettigen 1,4-Butandiol-bis(methacrylat) vernetzten gut trennenden Präparat **2g** den Wert von 44 m²/g festgestellt.

Somit kann die Kornstruktur im gequollenen Zustand, in dem das Adsorbens während der Chromatographie vorliegt, nicht mit der lösungsmittelfreie Proben voraussetzenden Messung der spez. Oberfläche bestimmt werden.

Tab. 4. Quellvolumen, spez. Oberfläche und Trennleistung von Adsorbentien

Adsorbens	Quellvolumen in Benzol/Dioxan (4:1) (ml/g)	spez. Oberfläche (m ² /g)	Trennergebnis	
			Säulenlänge (cm)	opt. Ausb. (%)
2d	4.5	0.3	13	28
2e	4.1	1.3	7.0	0
2g	4.3	44	28	33

Hinweise auf die Kornstruktur gequollener Präparate geben lichtmikroskopische Phasenkontrastaufnahmen von Adsorbentien nach Einbettung in Poly(*p*-jodstyrol).

Dazu ließ man die Proben in *p*-Jodstyrol als polymerisierbarem, kontrastierendem Lösungsmittel, dem eine geringe Menge an Radikalstarter beigemischt war, quellen und

⁵⁾ W. Heitz und K. L. Platt, Makromol. Chem. **127**, 113 (1969).

erhitzte, wobei die Versuchsansätze als Block durchpolymerisierten. Das gut trennende Adsorbens **2d** ist durch lichtmikroskopisch homogene Struktur gekennzeichnet, während beim nicht trennenden Adsorbens **2o** größere Poren zu erkennen sind. Von elektronenmikroskopischen Aufnahmen, die bei gleicher Probenvorbereitung in Vorversuchen kontrastreiche Bilder ermöglichten, sind weitere Informationen über die Kornstruktur zu erwarten.

Chromatographieversuch mit racem. Mandelamid und präparativer Trennversuch mit 3

Mandelamid wurde an **2d** teilweise aufgetrennt. Unter sonst gleichen Versuchsbedingungen liegt die optische Ausbeute mit 35% höher als im entsprechenden Versuch mit racem. Mandelsäure. Das Amid wird langsamer als Mandelsäure eluiert. Außerdem beobachtet man im Gegensatz zur Mandelsäure eine festere Bindung des *R*-Enantiomeren an das *S*-konfigurierte Adsorbens.

Die vorstehend beschriebenen Versuche mit Mandelsäure als Testracemat sind mit dem Ziel durchgeführt worden, die Trennleistung von Adsorbentien zunächst gegenüber Mandelsäure zu erhöhen, da eine entsprechende Verbesserung der Trennwirkung auch gegenüber anderen Racematen zu erwarten war. Dabei hatte man die Chromatographieversuche wegen der extrem hohen Nachweisempfindlichkeit des enantiomerspezifisch doppelmarkierten Racemats mit sehr geringen Mengen an Racemat (< 1 mg) durchführen können. So brauchte jedes der Adsorbentien nur in geringer Menge von 5–10 g hergestellt zu werden.

Zur Anwendung dieser Untersuchungen im präparativen Maßstab mit nichtmarkiertem Racemat chromatographierte man an einer Säule von 80.0 g des Adsorbens **2d** 154 mg racem. *N*-Benzoylphenylalanin-äthylester (**3**). Da keine Bestandteile des optisch aktiven Adsorbens an das Elutionsmittel abgegeben wurden, stellte man Enantiomerenverhältnis und Substanzmenge in den Fraktionen des Eluats konventionell durch Messung der Drehwerte und Wägung fest. Bereits in diesem Vorversuch⁶⁾ mit einem willkürlich ausgewählten Racemat erhielt man bei einer Säulenlänge von 16 cm eine optische Ausbeute von 18%, wobei das *S*-Enantiomere von **3** stärker zurückgehalten wurde (Abb. b).

Über weitere präparative Trennversuche⁶⁾ wird in Kürze berichtet.

Herrn Prof. Dr. *O.-E. Schultz*, der Firma *Merck AG*, Darmstadt, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für Förderung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. *H. J. Pfänder* danken wir für licht- und elektronenmikroskopische Aufnahmen, *Fräulein B. Hansen* für gewissenhafte experimentelle Mitarbeit.

⁶⁾ Dissertation *A.-D. Holz*, Univ. Kiel, voraussichtlich 1975.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden vgl.^{1,3)}

N-[(*S*)-1-Phenyläthyl]acrylamid [(*S*)-1]: Zur gerührten Lösung von 121 g (1.00 mol) (*S*)-1-Phenyläthylamin und 0.10 g 4-*tert*-Butylbrenzcatechin als Polymerisationsinhibitor in der Mischung aus 60.1 g (1.00 mol) Eisessig und 300 ml wasserfreiem Benzol gab man unter Eiskühlung

Tab. 5. Vernetzte Suspensionspolymerisate aus (*S*)-1

(S)-1 g (mmol)	Polymerisationsansatz			Vernetzer ^{b)} g (mmol)	Produkt ^{c)}
	Schutzkolloid ^{a)} (g)	Wasser (g)	Benzol (g)		
10.0 (57.0)	PVA 0.50	200	40.0	ÄDA 0.970 (5.60)	2a
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	24.0	ÄDA 0.580 (3.43)	2b
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	12.0	ÄDA 0.580 (3.43)	2c
60.0 (343)	PVA 12.5	488	60.0	ÄDA 5.80 (34.3)	2d
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	—	ÄDA 0.580 (3.43)	2e
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00	BDD 3.37 (17.0)	2f
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00	BDD 0.680 (3.43)	2g
25.0 (143)	PVA 5.00	195	25.0	DVB 1.85 (14.3)	2h
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00	ADVE 0.680 (3.43)	2i
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00	BDD 0.341 (1.72)	2j
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00	BDD 0.170 (0.86)	2k
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00 ^{d)}	BDD 0.680 (3.43)	2l
6.00 (34.3)	PVA 5.00	195	6.00 ^{e)}	BDD 0.680 (3.43)	2m
40.0 (228)	PVP 4.50	896	60.0	BDD 1.81 (9.14)	2n
40.0 (228)	PVP 18.0	882	60.0	BDD 1.81 (9.14)	2o
6.00 (34.3)	Tween ^R 80 1.00	199	6.00	BDD 0.680 (3.43)	2p

^{a)} PVA = Polyvinylalkohol (Art.-Nr. 821 038, E. Merck AG, Darmstadt), PVP = Polyvinylpyrrolidon (Luviskol^R K 90, BASF AG).

^{b)} ÄDA = „Äthylendiacylat“ (1,2-Äthandioldiacylat), BDD = 1,4-Butandiol-bis(methacrylat), DVB = Divinylbenzol techn. (Art.-Nr. 803 598, E. Merck AG, Darmstadt; ca. 50proz. Lösung in Vinyläthylbenzol), ADVE = Adipinsäure-divinylester.

^{c)} Bezeichnung der Produkte: Poly[*N*-((*S*)-1-phenyläthyl)acrylamid]; vernetzt mit Äthylendiacylat (**2a** – **e**), vernetzt mit 1,4-Butandiol-bis(methacrylat) (**2f**, **g**, **j** – **p**), vernetzt mit Divinylbenzol techn. (**2h**), vernetzt mit Adipinsäure-divinylester (**2i**).

^{d)} Chloroform statt Benzol.

^{e)} Lösung von 0.60 g Polystyrol in 6.00 g Benzol.

portionsweise 126 g (1.00 mol) Acrylsäureanhydrid und rührte 2 h bei Raumtemp. In die klare Lösung tropfte man unter Eiskühlung 3 N NaOH bis zur stark alkalischen Reaktion, trennte die Benzolschicht ab, extrahierte die wäbr. Phase 2 mal mit 100 ml Benzol und schüttelte die vereinigten Benzolphasen mehrmals mit eiskalter 3 N H₂SO₄ aus. Nach Trocknen der Benzolschicht über CaCl₂ dampfte man das Lösungsmittel i. Vak. ab und kristallisierte den farblosen Rückstand aus Benzol/Petroläther um, wobei man 157 g (90%) farblose Nadeln vom Schmp. 92–93°C erhielt. $[\alpha]_D^{20} = -207^\circ$ ($c = 1.5$ in Benzol) (Lit.⁷⁾: -232° , $c = 1.754$ in Benzol).

C₁₁H₁₃NO (175.2) Ber. C 75.41 H 7.48 N 7.99 Gef. C 75.22 H 7.65 N 7.88

Auf gleiche Weise erhielt man aus (R)-1-Phenyläthylamin *N*-[(R)-1-Phenyläthyl]acrylamid [(R)-1], Schmp. 93°C, $[\alpha]_D^{20} = +207^\circ$ ($c = 1.2$ in Benzol).

Suspensionspolymerisation (Tab. 5): Die Lösung von (S)-1, 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (1 Mol-%, bezogen auf 1) und Vernetzer in Benzol wurde mit der wäbr. Lösung des Schutzkolloids in einem Dreihalskolben mit einem Teflonblattrührer bei ca. 400 Upm gerührt. Den Ansatz spülte man 5 min mit N₂ und hielt die gerührte Mischung 6 h bei 80–85°C, wonach das schneeweiße Perlpolymerisat annähernd quantitativ ausgefallen war. Es wurde abgesaugt, gründlich mit heißem Wasser, Äthanol und Benzol gewaschen und 5 h i. Vak. bei 60°C getrocknet. Ein geringer Anteil gröberer Partikel wurde ausgesiebt (Maschenweite 0.10 mm) und verworfen.

Elementarzusammensetzung (Tab. 6): Von den mit unterschiedlichen Vernetzern hergestellten Polymerisaten wurde jeweils an einem Präparat durch N-Analyse der Vernetzeranteil bestimmt.

Tab. 6. Vernetzeranteile

Präparat	Versuchsansatz	Ergebnis			Analyse N
	Vernetzer (Mol-%, bezogen auf 1)	Amideinheit	Vernetzer-einheiten		
2d	Äthylendiacyrat (10.0)	1.00 C ₁₁ H ₁₃ NO	0.10 C ₈ H ₁₀ O ₄	Ber. 7.29 Gef. 7.20	
2i	Adipinsäure-divinylester (10.0)	1.00 C ₁₁ H ₁₃ NO	0.07 C ₁₀ H ₁₄ O ₄	Ber. 7.38 Gef. 7.38	
2h	Divinylbenzol techn. (10.0) + Vinyläthylbenzol ^{a)} (10.0)	1.00 C ₁₁ H ₁₃ NO	x C ₁₀ H ₁₀ + y C ₁₀ H ₁₂ ^{b)}	Ber. 7.33 Gef. 7.33	
2m	1,4-Butandiol-bis-(methacrylat) (10.0)	1.00 C ₁₁ H ₁₃ NO	0.13 C ₁₂ H ₁₈ O ₄	Ber. 6.80 Gef. 6.80	

^{a)} Handelsübliche Mischung aus Divinylbenzol techn./Vinyläthylbenzol (1 : 1).

^{b)} $x + y = 0.12$.

Ausführung der Chromatographieversuche im Mikromaßstab: Die Suspension der Adsorbentien in Benzol/Dioxan (4 : 1) wurde in eine Glassäule eingefüllt. Nach Abläufen des Lösungsmittels trug man die Lösung einer bekannten Menge (0.2 bis 0.8 mg) racem. (R)-[u-³H]/(S)-[Carboxy-¹⁴C]-Mandelsäure, bei 2d in einem getrennten Versuch auch racem. (R)-[u-³H]/(S)-[Carboxy-¹⁴C]-Mandelamid in jeweils 0.5 ml des Fließmittels auf und eluierte mit Benzol/Dioxan (4 : 1). Mandelsäure wurde aus 2e erst mit Dioxan eluiert. Bei einer Fließgeschwindigkeit von ~40 ml/h fing man jeweils Fraktionen von 10 ml auf, deren Gehalt an R- und S-Antipoden scintillations-spektroskopisch bestimmt wurde³⁾. Aus diesen Daten berechnete man nach Gl. (1) die optische Reinheit

⁷⁾ Zit. in R. C. Schulz und E. Kaiser, *Advan. Polymer Sci.* 4, 236 (1965).

der Fraktionen und nach Gl. (2) die optische Ausbeute des Chromatographieversuchs. Nachfolgend sind als Beispiel die Daten des Chromatographieversuchs an **2i** (Abb. a) aufgeführt, vollständige Aufstellung in Lit.²⁾.

5.1 g **2i** in Säule 1.0 × 34 cm (Ø × Höhe), 0.200 mg racem. Mandelsäure.

Fraktions-Nr.	m_R (mg × 10 ³)	m_S (mg × 10 ³)	p (%)
19	0.20	0.00	100
20	2.5	0.20	85
21	4.3	0.50	79
22	10	1.8	70
23	16	4.9	53
24	17	9.0	30
25	15	13	6.4
26	10	16	20
27	4.8	14	49
28	1.5	11	75
29	0.20	6.7	94
30	0.00	3.3	100
31	0.00	1.4	100

Optische Ausb. des Chromatographieversuchs: 43%.

(*R,S*)- und (*S*)-*N*-Benzoylphenylalanin-äthylester [(*R,S*)-**3** und (*S*)-**3**]: (*R,S*)-**3** (Schmp. 94°C, Lit.⁸⁾; 94–95°C) und (*S*)-**3** (Schmp. 102°C, Lit.⁸⁾; 101.5–102°C) stellte man aus racem. bzw. (*S*)-Phenylalanin her⁶⁾. (*S*)-**3**: $[\alpha]_{D}^{20} = -161.4^\circ$ ($c = 0.120$, Methanol).

Präparativer Trennversuch mit (R,S)-3 (Abb. b)⁹⁾: Die Suspension von 80.0 g **2d** in Benzol/Cyclohexan (1 : 1), in eine Säule mit innerem Ø 4.5 cm gefüllt, ergab nach Ablauf des Lösungsmittels eine Schichthöhe von 16.0 cm. Man trug die Lösung von 154 mg (*R,S*)-**3** in 2 ml des Fließmittels auf und eluierte mit Benzol/Cyclohexan (1 : 1) bei einer Fließgeschwindigkeit von 40 ml/h, wobei Fraktionen von jeweils 20 ml aufgefangen wurden. Diese dampfte man ein und bestimmte die Gewichtsmenge des Abdampfrückstandes durch Wägung. Zur Drehwertbestimmung bei 365 nm löste man den Inhalt der einzelnen Abdampfkolben in 5.00 ml Methanol. Daten s. S. 1197.

Einbettung von Adsorbentien in Poly(p-jodstyrol): Ca. 2–5 mg der Probe wurden am Boden der Gelatine kapsel (Parke, Davis & Co., Nr. 1) durch einen Wattebausch fixiert. Man füllte die Kapsel mit einer auf 30°C erwärmten Lösung von 30 mg 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) in 1.0 ml *p*-Jodstyrol¹⁰⁾ auf und hielt die Probe 12 h bei 45°C, wonach die Polymerenpartikel in der viskos gewordenen Masse vollständig gequollen waren. Nach Entfernen des Wattebausches polymerisierte man durch 24stdg. Erhitzen auf 65°C aus, entfernte die Gelatine kapsel mit warmem Wasser und fertigte mit dem Ultramikrotom Schnitte von 0.5–1 µm an. Für Phasenkontrastaufnahmen benutzte man das Photomikroskop der Firma Zeiss.

⁸⁾S. Kaufmann und H. Neurath, Arch. Biochem. **21**, 437 (1949).

⁹⁾ Durchgeführt von A.-D. Holz⁶⁾.

¹⁰⁾ D. Braun, R. Jung und W. Kern, J. Prakt. Chem. **14**, 24 (1961).

Fraktions-Nr.	m_R (mg)	m_S (mg)	p (%)
14	1.46	0.54	47
15	4.97	2.43	34
16	8.17	4.63	28
17	9.58	6.72	18
18	9.31	7.89	8.3
19	8.65	8.65	0.0
20	7.24	8.16	6.0
21	5.26	6.84	13
22	4.48	6.22	16
23	3.47	5.23	20
24	2.55	4.25	25
25	1.96	3.54	29
26	1.10	2.50	39
27	0.93	2.17	40
28	0.61	1.69	47
29 + 30	0.77	2.63	55

Optische Ausb. des Chromatographieversuchs: 18 %.

[394/74]