

Untersuchung chromatographischer Racemattrennungen, V¹⁾

Polymere 1-Phenyläthylamin-Derivate als optisch aktive Adsorbentien

Gottfried Blaschke* und Frank Donow²⁾

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn,
D-5300 Bonn-Endenich*, An der Immenburg, und
Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel,
D-2300 Kiel, Gutenbergstraße 76/78

Eingegangen am 19. Februar 1975

10 neue Polyacryl- bzw. Polymethacrylamide (3 bzw. 5) optisch aktiver 1-Phenyläthylamin-Derivate wurden als vernetzte Suspensionspolymerisate hergestellt und auf ihre Trennwirkung bei der Chromatographie racem. Mandelsäure und racem. Mandelamids geprüft. 3 dieser Adsorbentien trennen besser als das früher beschriebene 3a, wobei optische Ausbeuten bis zu 97% erhalten werden. Damit kann eine fast quantitative Racemattrennung durch Adsorptionschromatographie an optisch aktiven Polymeren erreicht werden.

Investigation of Chromatographic Resolutions of Racemates, V¹⁾

Polymeric 1-Phenylethylamine Derivatives as Optically Active Adsorbents

10 new polyacryl- and polymethacrylamides (3, 5) were synthesized as crosslinked suspension polymers, starting with optically active 1-phenylethylamine derivatives. Their separation efficiencies were determined by chromatography of racemic mandelic acid and mandelamide. 3 of these adsorbents separated better than the previously described 3a, the optical yields approaching 97%. These experiments demonstrate that an almost quantitative separation of racemates can be accomplished by adsorption chromatography on optically active polymers.

Durch Suspensionspolymerisation des *N*-[(*S*)-1-Phenyläthyl]acrylamids (2a) hatten wir unter Variation der Polymerisationsbedingungen optisch aktive Adsorbentien der Struktur 3a erhalten, an denen racem. Mandelsäure und racem. Mandelamid säulen-chromatographisch mit optischen Ausbeuten bis zu 43 bzw. 35% aufgetrennt werden konnten¹⁾. In Fortsetzung dieser Arbeiten sollte versucht werden, die Trennleistung solcher Adsorbentien durch Änderung ihrer chemischen Struktur weiter zu steigern. Dazu stellen wir aus den optisch aktiven Phenyläthylaminderivaten 1a–i vernetzte Polyacryl- bzw. Polymethacrylamide unter Standardbedingungen³⁾ her, deren Trennleistung im Mikromaßstab mit enantiomerenspezifisch doppelmarkierter⁴⁾ racem. Mandelsäure und racem. Mandelamid bestimmt wurde.

¹⁾ IV. Mittel.: G. Blaschke und F. Donow, Chem. Ber. 108, 1188 (1975).

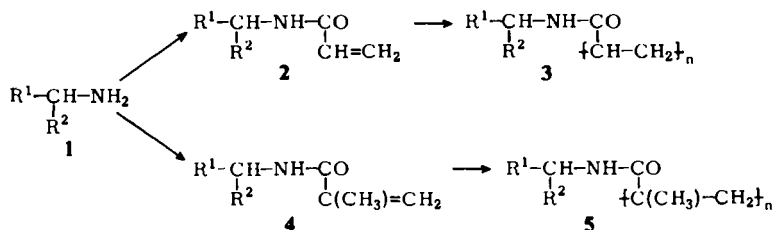
²⁾ Teil der Dissertation F. Donow, Univ. Kiel 1974.

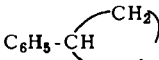
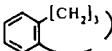
³⁾ Es wurden weitgehend die zur Herstellung des in Lit.¹⁾ mit 2d bezeichneten Präparats beschriebenen Polymerisationsbedingungen angewendet. In einigen Versuchen mußte lediglich die Lösungsmittelmenge wegen zu geringer Löslichkeit der Monomeren erhöht werden.

⁴⁾ G. Blaschke, Chem. Ber. 107, 232 (1974).

Synthesen

Von den Acrylamiden **2b–i**, durch Umsetzung der optisch aktiven Amine **1b–i** mit Acrylsäureanhydrid¹⁾ erhalten, ließen sich **2e** und **f** wegen ihrer zu geringen Löslichkeit in Benzol oder Chloroform nicht unter Standardbedingungen³⁾ polymerisieren. Man stellte daher die entsprechenden besser löslichen Methacrylamide **4e** und **f** sowie zusätzlich **4a** und **g** durch Umsetzung der Amine **1a, e, f** und **g** mit Methacrylsäureanhydrid her, die zu **5a, e, f** und **g** polymerisiert wurden. **3d**, welches ebenfalls aus dem Acrylamid **2d** nicht durch radikalische Polymerisation erhalten werden konnte, stellte man durch Nitrierung von **3a** her.



	R ¹	R ²	Konfiguration
a	C ₆ H ₅	CH ₃	S
b	C ₆ H ₅	CH ₃ ; N(CH ₃) statt NH	S
c	C ₆ H ₄ J-(p)	CH ₃	S
d	C ₆ H ₄ NO ₂ -(p)	CH ₃	S
e	1-Naphthyl	CH ₃	S
f	C ₆ H ₅	c-C ₆ H ₁₁	R
g	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	S
h			1S, 2R
i			R

Chromatographieversuche

Die Trennleistung der unter weitgehend gleichen Versuchsbedingungen hergestellten Adsorbentien wurde jeweils durch Chromatographie racem. Mandelsäure und racem. Mandelamids in Benzol/Dioxan (4:1) bestimmt (Tab. 1). Während die substituierten 1-Phenyläthylamide **3c** und **d** sowie das Tetralinylderivat **3i** beide Racemate nicht nachweisbar trennen, ist die Trennleistung der übrigen untersuchten Polyacrylamide (*N*-Methylverbindung **3b**, 1-Cyclohexyläthylamid **3g** und 2-Phenylcyclopropylamid **3h**) sowie des Polymethacrylamids **5f** mit derjenigen des Poly[*N*-((*S*)-1-phenyläthyl)acrylamids] (**3a**)¹⁾ vergleichbar. Überraschende Ergebnisse werden dagegen an den weiteren untersuchten Polymethacrylamiden erhalten. Die Naphthylverbindung **5e** trennt Mandelsäure nicht, Mandelamid dagegen fast quantitativ in die Enantiomeren auf (Abb.). Auch die Polymethacrylsäure-Derivate des 1-Phenyl- und 1-Cyclohexyläthylamins

(5a und g) trennen Mandelamid, 5g zusätzlich Mandelsäure bedeutend besser als die entsprechenden Polyacrylsäure-Derivate 3a und g. Bemerkenswert sind ferner die Unterschiede in der Stereoselektivität gleich konfigurierter Polyacryl- und Polymethacrylsäure-Derivate. So werden am Polyacrylamid 3a (*S*)-Mandelsäure und (*R*)-Mandelamid, am Polymethacrylamid 5a dagegen (*R*)-Mandelsäure und (*S*)-Mandelamid stärker zurückgehalten. Auch 3g und 5g unterscheiden sich in ihrer Stereoselektivität gegenüber Mandelsäure, nicht aber gegenüber Mandelamid.

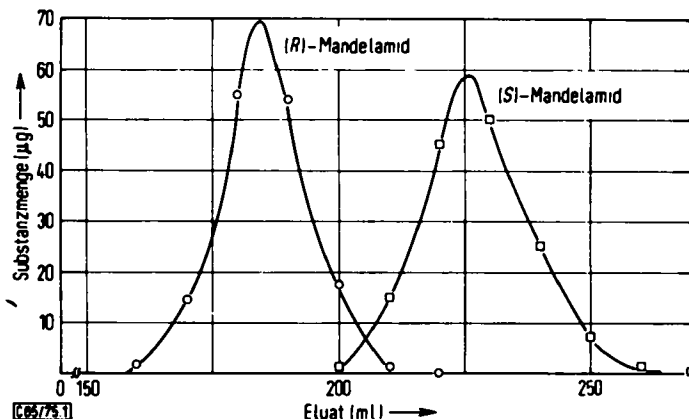


Abb.: Chromatographie von 0.300 mg racem. Mandelamid an 5.6 g 5e.
Säule 1.0 × 34 cm, Fließmittel Benzol/Dioxan (4 : 1)

Tab. 1. Stereoselektivität und Trennleistung optisch aktiver Polyacryl- und Polymethacrylamide.
Fließmittel Benzol/Dioxan (4 : 1)

Adsorbens (Konfiguration)	Säulenhöhe (cm)	% optische Ausbeute des Trennversuchs (stärker gebundenes Enantiomer)	
		Mandelsäure	Mandelamid
Polyacrylamide			
3a ³⁾ (<i>S</i>)	13	28 (<i>S</i>)	35 (<i>R</i>)
b (<i>S</i>)	12	8.0 (<i>S</i>)	15 (<i>R</i>)
c (<i>S</i>)	28	0.0	0.0
d (<i>S</i>)	9.0	0.0	0.0
g (<i>S</i>)	25	12 (<i>S</i>)	15 (<i>S</i>)
h (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)	25	32 (<i>S</i>)	13 (<i>R</i>)
i (<i>R</i>)	12	0.0	0.0
Polymethacrylamide			
5a (<i>S</i>)	26	8.0 (<i>R</i>)	81 (<i>S</i>)
e (<i>S</i>)	34	0.0	97 (<i>S</i>)
f (<i>R</i>)	17	36 (<i>R</i>)	27 (<i>S</i>)
g (<i>S</i>)	27	58 (<i>R</i>)	92 (<i>S</i>)

Die Trennwirkung und Stereoselektivität optisch aktiver Adsorbentien wird also nicht nur von den Polymerisationsbedingungen¹⁾ und den Substituenten an den Chiralitätszentren dieser Polymeren, sondern auch entscheidend von der Polymerenkette

(Polyäthylen- bzw. Polypropylenkette bei Polyacryl- bzw. Polymethacrylamiden) bestimmt. Somit könnten als Ursache der chromatographischen Racemattrennung an den hier beschriebenen Polyamiden asymmetrische Mikrohohlräume⁵⁾ in den möglicherweise stereoregular aufgebauten Polymerisaten diskutiert werden. Dabei würden die Enantiomeren eines Racemats durch Wasserstoffbrückenbindungen mit den Amidgruppen der Polymerenkette in solche asymmetrischen Hohlräume hineingezogen, wobei die unterschiedliche Einpassung der Enantiomeren zur Trennung führt. Diese Vermutungen werden gestützt durch die hohe Trennwirkung des Polymethacrylamids **5g**, welches außer der Amidgruppe keine weitere adsorptiv wirksame Gruppierung aufweist.

Über Versuche zur präparativen Auftrennung weiterer Racemate⁶⁾ an **5a** und **g** wird in einer späteren Mitteilung dieser Reihe berichtet.

Herrn Prof. Dr. O.-E. Schultz, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die Förderung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet. Fräulein B. Hansen danken wir für experimentelle Mitarbeit.

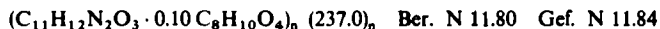
Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden vgl. l. c.¹⁾

(*S*)-1-(4-Jodphenyl)äthylamin (**1c**): Man erhitzte die Mischung von 15.0 g *N*-[(*S*)-1-Phenyläthyl]acetamid⁷⁾ (**1a**, NHCOCH₃ statt NH₂), 30.0 ml Eisessig, 10.0 ml Wasser, 10.0 g Jod, 5.00 g Jodsäure, 5.00 ml konz. Schwefelsäure und 5.00 ml Tetrachlorkohlenstoff 6 h auf 95°C, verdünnte die erkaltete Mischung mit 200 ml Wasser, reduzierte überschüss. Jod mit schwefeliger Säure und extrahierte mit Chloroform. Die mit 3 N NaHCO₃ entsäuerte und auf 50 ml eingeeengte Chloroformphase wurde zur Abtrennung dunkel gefärbter Verunreinigungen über eine Säule (Ø × Höhe 4.0 × 10 cm) basischen Aluminiumoxids filtriert und mit 300 ml Benzol nachgewaschen. Den Abdampfrückstand des Eluats löste man in wenig Äthanol und verseifte nach Zugabe von 100 ml konz. Salzsäure durch 12stdg. Kochen unter Rückfluß, wonach 16.0 g (71%) **1c** durch Abdampfen, Zugabe überschüss. Natronlauge, Chloroformextraktion und Destillation i. Hochvak. bei 120°C Badtemp. als farbloses Öl erhalten wurden. Die Jodierung der *p*-Stellung wird durch das NMR-Spektrum (AA'BB'-System der Aromatenprotonen) bewiesen. Die Charakterisierung erfolgte als Acrylamid **2c**.

Acryl- und Methacrylamide (Tab. 2, 3): Acrylamide (**2**) sowie Methacrylamide (**4**) wurden aus den Aminen **1** wie bei der Darstellung des *N*-[(*S*)-1-Phenyläthyl]acrylamids (**2a**)¹⁾ durch Umsetzung mit äquimolaren Mengen Acryl- bzw. Methacrylsäureanhydrid in Benzol (**2d** in Chloroform statt Benzol) erhalten.

Poly[*N*-[(*S*)-1-(4-nitrophenyl)äthyl]acrylamid] (**3d**), vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat: 20.0 g Poly[*N*-[(*S*)-1-phenyläthyl]acrylamid] (**3a**)³⁾, vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat, wurden bei 0°C 2 h mit 150 g konz. Salpetersäure verrührt. Anschließend verdünnte man mit Eiswasser und wusch das hellgelb gefärbte Produkt mit Wasser, Methanol und Benzol. Ausb. 19.2 g. Wie bei der Synthese des *N*-[(*S*)-1-(4-Nitrophenyl)äthyl]acetamids (**1d**, NHCOCH₃ statt NH₂) aus **1a** (NHCOCH₃ statt NH₂) sollte die nach N-Analyse quantitativ verlaufene Nitrierung in *p*-Stellung erfolgt sein.



⁵⁾ G. Wulff, A. Sarhan, J. Gimpel und E. Lohmar, Chem. Ber. **107**, 3364 (1974).

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

⁷⁾ F. Nerdel und H. Liebig, Liebigs Ann. Chem. **621**, 42 (1959).

Tab. 2. Synthese optisch aktiver Acryl- und Methacrylamide

Ausgangsverbindung	Produkt	Ausb. (%)
(S)-1-Phenyläthylamin (1a)	N-[(S)-1-Phenyläthyl]methacrylamid (4a)	84
(S)-1-(4-Jodphenyl)- äthylamin (1c)	N-[(S)-1-(4-Jodphenyl)äthyl]acrylamid (2c)	87
(S)-1-(4-Nitrophenyl)- äthylamin (1d) ⁷⁾	N-[(S)-1-(4-Nitrophenyl)äthyl]acrylamid (2d)	64
(S)-1-(1-Naphthyl)- äthylamin (1e)	N-[(S)-1-(1-Naphthyl)äthyl]acrylamid (2e)	85
1e	N-[(S)-1-(1-Naphthyl)äthyl]methacrylamid (4e)	86
(R)- α -Cyclohexyl- benzylamin (1f) ⁸⁾	N-[(R)- α -Cyclohexylbenzyl]acrylamid (2f) ⁸⁾	90
1f	N-[(R)- α -Cyclohexylbenzyl]methacrylamid (4f)	77
(S)-1-Cyclohexyläthyl- amin (1g) ⁹⁾	N-[(S)-1-Cyclohexyläthyl]acrylamid (2g)	90
1g	N-[(S)-1-Cyclohexyläthyl]methacrylamid (4g)	89
(1S,2R)-2-Phenylcyclo- propylamin (1h) ¹⁰⁾	N-[(1S,2R)-2-Phenylcyclopropyl]acrylamid (2h)	59
(R)-1-Aminotetralin (1i) ⁸⁾	N-[(R)-1-Tetralinyl]acrylamid (2i)	51

⁸⁾ Die Substanz wurde nicht charakterisiert.

Tab. 3. Charakterisierung optisch aktiver Acryl- und Methacrylamide

	Schmp. (°C)	[α] _D ²⁰	Summenformel (Mol.-Masse)	Analysen		
				C	H	N
4a	91–92 (Benzol)	–90.2° (c = 4.8, Chloroform)	C ₁₂ H ₁₅ NO (189.1)	Ber. 76.13	7.99	7.40
				Gef. 76.12	7.89	7.39
2c	165 (Benzol)	–165° (c = 1.3, Chloroform)	C ₁₁ H ₁₂ JNO (300.2)	Ber. 43.99	4.02	4.66
				Gef. 43.72	4.02	4.65
2d	129 (Benzol)	–232° (c = 1.0, Methanol)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ (220.0)	Ber. 60.06	5.45	12.72
				Gef. 59.98	5.47	12.73
2e	178 (Benzol)	–94.0° (c = 1.1, Methanol)	C ₁₅ H ₁₅ NO (225.2)	Ber. 79.96	6.71	6.21
				Gef. 79.69	6.71	6.22
4e	112 (Benzol)	26.0° (c = 1.1, Methanol)	C ₁₆ H ₁₇ NO (239.3)	Ber. 80.29	7.15	5.85
				Gef. 80.36	7.12	5.84
4f	175 (Chloroform)	23.0° (c = 1.3, Methanol)	C ₁₇ H ₂₇ NO (257.3)	Ber. 79.33	9.00	5.43
				Gef. 78.78	8.98	5.40
2g	92 (Äther)	–49.0° (c = 1.4, Benzol)	C ₁₁ H ₁₉ NO (181.2)	Ber. 72.89	10.55	7.72
				Gef. 72.68	10.68	7.71
4g	92 (Benzol)	–21.0° (c = 1.2, Benzol)	C ₁₂ H ₂₁ NO (195.3)	Ber. 73.79	10.88	7.16
				Gef. 74.05	10.78	7.14
2h	98 (Benzol)	120° (c = 2.0, Chloroform)	C ₁₂ H ₁₃ NO (187.2)	Ber. 76.97	6.99	7.47
				Gef. 76.96	6.94	7.40
2i	143 (Chloroform)	9.0° (c = 1.3, Methanol)	C ₁₃ H ₁₅ NO (201.2)	Ber. 77.58	7.52	6.96
				Gef. 77.35	7.50	6.98

Tab. 4. Synthese optisch aktiver Polyamide

Ausgangs- verbindung (g)	Lösungsmittel (g)	Produkt ^{a)} (g)	N-Analyse	Vernetzer- einheiten ^{b)}
2b ¹¹⁾ (5.0)	C ₆ H ₆ (5.0)	3b ^{c)} (1.2)	6.02	25
c (6.0)	CHCl ₃ (11)	3c ^{c)} (5.1)	4.54	5.0
d (5.0)	C ₆ H ₆ (5.0)	^{d)}		
g (6.0)	C ₆ H ₆ (6.0)	3g ^{e)} (5.6)	6.52	15
h (5.0)	C ₆ H ₆ (5.0)	3h ^{c)} (4.9)	6.64	14
i (5.0)	CHCl ₃ (12)	3i ^{e)} (2.9)	5.40	25
4a (6.0)	CHCl ₃ (9.0)	5a ^{e)} (5.1)	6.33	14
e (6.0)	CHCl ₃ (12)	5e ^{e)} (5.8)	5.48	10
f (5.0)	CHCl ₃ (7.0)	5f ^{e)} (4.0)	5.26	5.0
g (6.0)	C ₆ H ₆ (9.0)	5g ^{e)} (5.2)	6.07	15

^{a)} Namen der Produkte: Vor die Bezeichnung des entsprechenden Monomeren wird Poly gestellt. Art des Vernetzers vgl. c), e).

^{b)} Nach Lit.¹⁾ aus der N-Analyse berechnet und in Mol-%, bezogen auf Amideinheiten, angegeben.

^{c)} Vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat (= „Äthylendiacyrat“).

^{d)} In dem angegebenen Lösungsmittel sowie in CHCl₃ (5.0 g) und Essigester (5.0 g) nicht polymerisierbar.

^{e)} Vernetzt mit 1,4-Butandiol-bis(methacrylat).

*Suspensionspolymerisation*¹¹⁾ (Tab. 4): Die Lösung des Acrylamids (**2**) bzw. Methacrylamids (**4**), 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (= „Azoisobutyronitril“, 1.0 Mol-%, bezogen auf Amid) und Vernetzer (10 Mol-%, bei der Polymerisation von **4f** 5.0 Mol-%, jeweils bezogen auf Amid) in dem in Tab. 4 jeweils angegebenen Lösungsmittel wurde mit der Lösung von 5.00 g Polyvinyl-

Tab. 5. Chromatographieversuche

Adsorbens (g)	Säule (Ø × Höhe, cm)	Retentionsvolumen (ml)			
		Mandelsäure		Mandelamid	
		R	S	R	S
3a ³⁾ (5.0)	1.5 × 13	103	122	367	345
b (1.0)	1.0 × 12	158	167	223	215
c (4.9)	1.0 × 28	106	106	127	127
d (10.5)	1.3 × 16 ⁴⁾	200	200	280	280
g (5.5)	1.0 × 25	302	307	287	307
h (4.7)	1.0 × 25	146	163	491	475
i (2.5)	1.0 × 12	308	308	445	445
5a (5.0)	1.3 × 26	219	215	342	402
e (5.6)	1.0 × 34	110	110	184	226
f (3.8)	1.5 × 17	104	98	157	170
g (5.0)	1.3 × 27	306	266	363	460

^{a)} Im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Adsorbentien quoll das Nitropolymer **3d** nicht im Fließmittel auf.

³⁾ V. Ghislandi und D. Vercesi, *Il Pharmaco Ed. Sci.* **26**, 474 (1971).

⁹⁾ W. Leithe, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **65**, 660 (1932).

¹⁰⁾ Smith Kline & French Laboratories (Erf. J. J. Lafferty und B. Loev), U.S.-Pat. 3147305 (1. September 1964) [C. A. **61**, 13243e (1964)].

¹¹⁾ R. C. Schulz und E. Kaiser, *Advan. Polym. Sci.* **4**, 236 (1965).

alkohol (Art.-Nr. 821038 der Fa. E. Merck AG, Darmstadt) in 195 ml Wasser in einem Dreihalskolben mit einem Metallblattrührer bei ca. 400 UpM gerührt. Den Ansatz spülte man 5 min mit N₂ und hielt die gerührte Mischung 6 h bei 80–85°C. Das schneeweiße Perlpolymerisat wurde abgesaugt, gründlich mit heißem Wasser, Äthanol und Benzol gewaschen und 5 h i. Vak. bei 60°C getrocknet. Ein geringer Teil größerer Partikel wurde ausgesiebt (Maschenweite 0.10 mm) und verworfen.

Chromatographie (Tab. 5): Die Chromatographieversuche wurden nach Lit.¹¹ im Mikromaßstab mit jeweils 0.2–0.8 mg racem. Mandelsäure bzw. Mandelamid durchgeführt. Man eluierte mit Benzol/Dioxan (4:1) bei einer Fließgeschwindigkeit von ≈ 40 ml/h und fing jeweils 10-ml-Fractionen auf.

[65/75]
