

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

109. Jahrg. Nr. 6

S. 1967 – 2344

Untersuchung chromatographischer Racemattrennungen, VI¹⁾

Polymere Aminosäurederivate als optisch aktive Adsorbentien

Gottfried Blaschke* und Anne-Dore Schwanghart²⁾

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

Eingegangen am 13. Oktober 1975

Die Polyacrylamide **3a–h**, **5a–d** und **6a, b**, die Polymethacrylamide **8a–c** und der Polyacrylsäureester **6f** wurden aus optisch aktiven Aminosäurederivaten hergestellt und auf ihre Trennwirkung durch Chromatographie racem. Mandelsäure sowie racem. Mandelamids geprüft. Die beste Trennung der Enantiomeren beider Racemate wurde an den Phenylalaninderivaten **3e** und **5a** beobachtet.

Investigation of Chromatographic Resolutions of Racemates, VI¹⁾

Polymeric Amino Acid Derivatives as Optically Active Adsorbents

Starting with optically active amino acids, the polyacrylamides **3a–h**, **5a–d**, and **6a, b**, the polymethacrylamides **8a–c**, and the polyacrylic ester **6f** were synthesized. The separation efficiencies of these polymers were determined by chromatography of racemic mandelic acid and mandelamide, respectively. The best separations of the enantiomers of both racemates were observed on the phenylalanine derivatives **3e** and **5a**.

Die chemische Struktur polymerer 1-Phenyläthylaminderivate hatte entscheidend deren Trennwirkung bei der chromatographischen Racematspaltung beeinflusst¹⁾. Als weitere Gruppe optisch aktiver Adsorbentien stellten wir vernetzte Polyacryl- und Polymethacrylderivate der Aminosäuren Alanin, Valin, Hexahydrophenylalanin, Phenylglycin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Prolin her. Ihre Trennleistung bestimmte

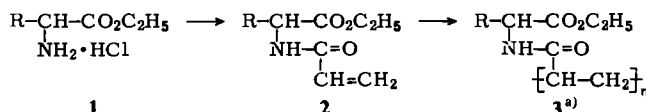
¹⁾ V. Mitteil.: G. Blaschke und F. Donow, Chem. Ber. **108**, 2792 (1975).

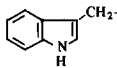
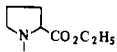
²⁾ Teil der Dissertation A.-D. Schwanghart, Univ. Kiel 1975.

man im Mikromaßstab durch Chromatographie der enantiomerenspezifisch doppelmarkierten Tetracemate³⁾ Mandelsäure sowie Mandelamid.

Polyacrylamide von Aminosäure-äthylestern

Aus den *S*-konfigurierten Aminosäureester-hydrochloriden **1 a–h** erhielt man durch Umsetzung mit Acrylsäureanhydrid im Zweiphasensystem Chloroform/wäßr. Natriumcarbonatlösung (1f mit Natriumhydrogencarbonat statt Natriumcarbonat) die Acrylamide **2 a–h**⁴⁾. Diese konnten bis auf **2 g** nach Standardmethoden¹⁾ mit 1,2-Äthandioldiacrylat zu Perlpolymeren der Struktur **3** radikalisch copolymerisiert werden. Nur das Tryptophanderivat **2 g** hatte wegen seiner sehr geringen Löslichkeit ein glasartig sprödes, zur Chromatographie ungeeignetes Polymerisat ergeben. An den optisch aktiven Perlpolymerisaten **3 a–f** und **h** wurden jeweils in getrennten Versuchen racem. Mandelsäure und racem. Mandelamid chromatographiert.



	R		R
a	CH ₃	g	
b	(CH ₃) ₂ CH	h	 statt $\text{R}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{NH}-$
c	c-C ₆ H ₁₁ CH ₂		
d	C ₆ H ₅		
e	C ₆ H ₅ CH ₂		
f	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄ CH ₂		

a) Vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat.

Am Alanin- und Valinderivat (**3 a, b**) werden diese Tetracemate jeweils teilweise getrennt (Tab. 1). Beim Hexahydrophenylalaninderivat **3 e** steigt die Trennleistung offenbar wegen stärkerer Raumerfüllung des Substituenten R sprunghaft an. Ähnliche Ergebnisse wie an **3 e** erhält man am Phenylglycinderivat **3 d**. Die höchste Trennwirkung dieser Reihe wird am Phenylalaninderivat **3 e** erreicht, das mit optischen Ausbeuten von 51 bzw. 96% racem. Mandelsäure weitgehend, racem. Mandelamid nahezu vollständig in die Enantiomeren zerlegt (Abb.). Dabei hatte sich das Fließmittelsystem Benzol/Dioxan (80:20), welches zur Elution von Mandelsäure bzw. Mandelamid aus den Adsorbentien **3 a–c** verwendet worden war, bei den Chromatographieversuchen an **3 d** und **e** zunächst als zu polar erwiesen. Durch Verringerung des polaren Dioxananteils auf 5% konnte die Desorption verzögert und das Trennergebnis verbessert werden.

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

⁴⁾ Die α -ständigen H-Atome der *N*-Acylaminosäureester koppeln mit den Amidprotonen (NMR-Spektrum in CDCl₃, 37°C), wobei $J_{\text{NH-NH}}$ z. B. des Phenylglycinderivats **2 d** 8.0 Hz beträgt. Die Amidprotonen erscheinen ähnlich wie bei der *Z*-Form von Boc- α -Aminosäuren⁵⁾ im Bereich von 6.7–6.9 ppm. Sie sind jedoch nicht durch Schütteln der CDCl₃-Lösung mit D₂O gegen Deuterium austauschbar. Ein langsamer H/D-Austausch wird in CD₃OD-Lösung beobachtet.

⁵⁾ M. Branik und H. Kessler, Chem. Ber. **108**, 2176 (1975).

An den *S*-konfigurierten Polyacrylamiden **3a**–**e** wurde stets *S*-Mandelsäure stärker adsorbiert. Die Stereoselektivität gegenüber racem. Mandelamid scheint dagegen von der Art des Substituenten *R* abzuhängen. In **3a**, **c** und **e**, von denen *S*-Mandelamid stärker festgehalten wurde, befindet sich am Chiralitätszentrum jeweils eine CH_2 -Gruppe. Diese ist bei den Adsorbentien **3b** und **d**, welche *R*-Mandelamid stärker adsorbierten, durch Gruppen stärkerer Raumerfüllung (Isopropyl- bzw. Phenylrest) ersetzt.

Am Tyrosinderivat **3f** sowie am Prolinderivat **3h** waren weder Mandelsäure noch Mandelamid auftrennbar, wobei Mandelsäure mit Benzol/Dioxan-Mischungen jeweils rasch desorbiert wurde. Mandelamid wurde aus dem Adsorbens **3f** ebenfalls rasch, aus **3h** schleppend eluiert.

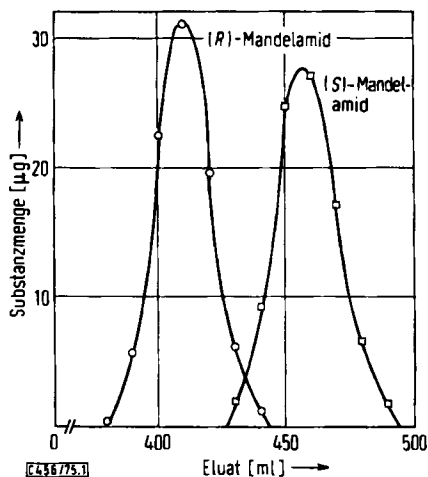
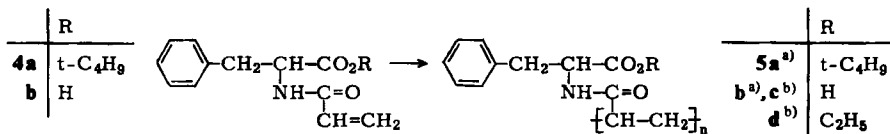


Abb.: Chromatographie von 0.18 mg racem. Mandelamid an 7.0 g **3e**. Säule 1.0 × 32 cm, Fließmittel Benzol/Dioxan (98 : 2), ab 350 ml Eluat 95 : 5

Polyacrylamide weiterer Phenylalaninderivate

Mit den nachfolgend beschriebenen Versuchen sollte am Beispiel polymerer Phenylalaninderivate der Einfluß von Substituenten an der Carboxylgruppe auf die Trennwirkung geprüft werden. Das Adsorbens **5a** mit *tert*-Butylestergruppen, durch Suspensionspolymerisation des Acrylamids **4a** erhalten, trennte im Vergleich zum entsprechenden Äthylester **3e** bei jeweils gleicher Stereoselektivität racem. Mandelamid fast gleich gut, racem. Mandelsäure sogar besser auf.



a) Vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat.

b) Vernetzt mit Divinylbenzol.

Dagegen sinkt am Adsorbens **5b** mit freien Carboxylgruppen die Trennleistung für beide Testracemate erheblich. Gleichzeitig wird eine Konfigurationsumkehr des jeweils stärker zurückgehaltenen Enantiomeren (*R*-Mandelsäure und -amid) beobachtet. **5b** war aus **4b** durch Suspensionspolymerisation erhalten worden⁶⁾.

Zur Absicherung des Versuchsergebnisses stellte man **5c** durch Verseifung des divinylbenzol-vernetzten Äthylesters **5d** her. Auch an **5c** wird wie von **5b** *R*-Mandelamid stärker zurückgehalten.

Tab. 1. Chromatographieversuche an Polyacryl- und Polymethacrylsäurederivaten *S*-konfigurierter Aminosäuren

Adsorbens	Säulenhöhe (cm)	% optische Ausb. ^{a)} des Trennversuchs (stärker gebundenes Enantiomeres)	
		Mandelsäure	Mandelamid
Polymere Aminosäure-äthylester			
3a	20	14.3 (S)	17.6 (S)
b	31	18.2 (S)	9.6 (R)
c	34	31.2 (S)	58.7 (S)
d	32	45.6 (S)	34.4 (R)
e	32	51.1 (S)	95.7 (S)
f	17	0	0
h	26	0	0
Polymere Phenylalaninderivate			
5a	20	88.9 (S)	80.3 (S)
b	21	15.3 (R)	41.0 (R)
c	14	<5 (R)	47.0 (R)
d	27	46.1 (S)	75.6 (S)
Polymere Tyrosinderivate			
6a	20	20.8 (S)	41.8 (S)
b	25	31.5 (S)	27.7 (S)
f	25	0	0
Polymethacrylamide			
8a	31–34	<5 (S) ^{b)}	5.1 (S) ^{b)}
b	34	9.4 (S)	18.8 (S)
c	17–21	0	0

^{a)} Als Maß der Trennleistung aus optischer Reinheit und Substanzmenge aller Eluatfraktionen berechnet^{8, 9)}.

^{b)} Das *R*-konfigurierte Phenylglycinderivat **8a** hatte *R*-Mandelsäure und *R*-Mandelamid stärker festgehalten.

Polymere Tyrosinderivate

Die Substitution des Phenylalaninderivats **3e** mit einer Hydroxylgruppe (Tyrosinderivat **3f**) hat den völligen Verlust der Trennwirkung zur Folge. Dagegen trennen die

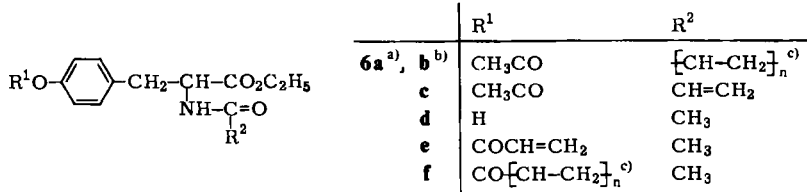
⁶⁾ Ein **5b** entsprechendes Präparat ist bereits durch Copolymerisation von **4b** mit *N,N'*-Bis-(methacryloyl)hexamethylendiamin in homogener Phase hergestellt und als Adsorbens zur Chromatographie eingesetzt worden⁷⁾.

⁷⁾ T. Yamashita und N. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Japan **43**, 1809 (1970).

⁸⁾ G. Blaschke, Chem. Ber. **107**, 237 (1974).

⁹⁾ G. Blaschke und F. Donow, Chem. Ber. **108**, 1188 (1975).

unterschiedlich hergestellten *O*-Acetylderivate **6a** und **b** racem. Mandelsäure und -amid im Vergleich zu **3e** zwar schlechter, jedoch mit gleicher Stereoselektivität. Diese Präparate gleicher chemischer Struktur waren einmal durch Acetylierung des Tyrosinpolymeren **3f**, zum anderen durch Suspensionspolymerisation des Acrylamids **6c** erhalten worden.



a) Durch Acetylierung von **3f** hergestellt.

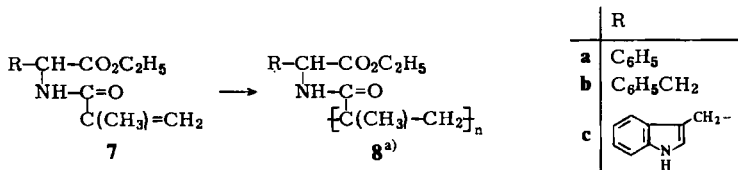
b) Durch Polymerisation von **6c** hergestellt.

c) Vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat.

Der Polyacrylsäureester **6f**, durch Suspensionspolymerisation des *N*-Acetyl-*O*-acryloylderivats **6e** hergestellt, wies keine Trennwirkung auf.

Polymethacrylamide

Bei polymeren Phenyläthylaminderivaten hatten Polymethacrylamide im Vergleich zu den entsprechenden Polyacrylamiden meist bessere Trennungen ermöglicht¹⁾. So war racem. Mandelamid bei vergleichbarer Säulenlänge an Polyacrylsäurederivaten des α -Phenyl- und α -Cyclohexyläthylamins mit optischen Ausbeuten von nur 35 und 15%, an den entsprechenden Polymethacrylsäurederivaten dagegen zu 81 und 92% getrennt worden. Dieser Befund läßt sich jedoch nicht auf Aminosäurederivate übertragen. Sowohl das Phenylglycinderivat **8a** als auch das Phenylalaninpolymere **8b**, aus den Methacrylamiden **7a** und **b** durch Suspensionspolymerisation hergestellt, trennen racem. Mandelsäure und racem. Mandelamid jeweils wesentlich schlechter als die entsprechenden Polyacrylamide **3d** und **e**. Das Tryptophanderivat **8c**, aus dem im Gegensatz zum Acrylamid **2g** gut löslichen Polymethacrylamid **7c** als Perlpolymerisat erhalten, zeigte überhaupt keine Trennwirkung.



a) Vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat.

In einer früher untersuchten Verbindungsreihe hatten sich die Polymethacrylsäurederivate des α -Phenyl-, α -Cyclohexyl- und α -Naphthyläthylamins durch eine besonders hohe Trennwirkung gegenüber racem. Mandelamid von >80% ausgezeichnet¹⁾. Auch unter den hier beschriebenen polymeren α -Aminosäurederivaten wurden mit den Phenylalanin-

estern **3e** und **5a** entsprechende Adsorbentien gefunden, über deren Eignung zur präparativen Racemattrennung²⁾ in einer späteren Arbeit berichtet werden soll.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe, Fräulein B. Hansen für experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden vgl. I. c.⁹⁾

N-Acylaminosäureester (Tab. 2, 3): Der gerührten, auf 0–5°C gekühlten Suspension von *a* mmol (*a* = 40–110) des jeweiligen Aminosäureester-hydrochlorids in der Mischung aus 150 ml Chloroform, 3/2 *a* mmol Acryl- bzw. Methacrylsäureanhydrid und 0.10 g 4-*tert*-Butylbrenzcatechin tropfte man solange gesättigte wäßrige Natriumcarbonatlösung (bei **1f** NaHCO₃ statt Na₂CO₃) zu, bis die wäßrige Phase einen pH-Wert von 8 beibehält. Nach weiterem 1 stdg. Rühren bei 10 bis 15°C engte man die mit eiskalter 2 N H₂SO₄ und Wasser gewaschene Chloroformphase auf ca.

Tab. 2. Synthese optisch aktiver Acryl- und Methacrylamide

Ausgangsverbindung	Produkt	Ausb. (%)
(<i>S</i>)-Alanin-äthylester-HCl (1a)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylalanin-äthylester (2a)	63
(<i>S</i>)-Valin-äthylester-HCl (1b)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylvalin-äthylester (2b)	67
(<i>S</i>)-Hexahydrophenylalanin-äthylester-HCl (1c) ¹⁰⁾	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylhexahydrophenylalanin-äthylester (2c)	66
(<i>S</i>)-Phenylglycin-äthylester-HCl (1d)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylphenylglycin-äthylester (2d)	60
(<i>S</i>)-Phenylalanin-äthylester-HCl (1e)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylphenylalanin-äthylester (2e)	62
(<i>S</i>)-Tyrosin-äthylester-HCl (1f)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloyltyrosin-äthylester (2f)	64
(<i>S</i>)-Tryptophan-äthylester-HCl (1g)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloyltryptophan-äthylester (2g)	64
(<i>S</i>)-Prolin-äthylester-HCl (1h)	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylprolin-äthylester (2h)	61
(<i>S</i>)-Phenylalanin- <i>tert</i> -butylester-HCl (1e , C(CH ₃) ₃ statt C ₂ H ₅) ¹¹⁾	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acryloylphenylalanin- <i>tert</i> -butylester (4a)	80
2f	(<i>S</i>)- <i>O</i> -Acetyl- <i>N</i> -acryloyltyrosin-äthylester (6c)	78
(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acetyltyrosin-äthylester (6d) ¹²⁾	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Acetyl- <i>O</i> -acryloyltyrosin-äthylester (6e)	70
(<i>R</i>)-Phenylglycin-äthylester-HCl (1d)	(<i>R</i>)- <i>N</i> -Methacryloylphenylglycin-äthylester (7a)	78
1e	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Methacryloylphenylalanin-äthylester (7b)	66
1g	(<i>S</i>)- <i>N</i> ^a -Methacryloyltryptophan-äthylester (7c)	54

¹⁰⁾ E. Waser und E. Brauchli, Helv. Chim. Acta 7, 751 (1924).

¹¹⁾ R. Roeske, J. Org. Chem. 28, 1251 (1963).

¹²⁾ S. Kaufman, H. Neurath und G. W. Schwert, J. Biol. Chem. 177, 795 (1949).

20 ml ein, filtrierte zur Entfernung des Inhibitors über basisches Al_2O_3 (10×2.0 cm) und wusch den *N*-Acylaminosäureester mit CHCl_3 aus der Säule aus. Das Eindampfen der inhibitorfreien Eluate und Umkristallisieren der Abdampfrückstände erfolgte bei $<40^\circ\text{C}$, da sonst spontane Polymerisation eintrat. Öle reinigte man portionsweise durch Destillation i. Hochvak. über Cu-Pulver. Die *N,O*-Diacylderivate **6c** und **e** erhielt man durch Acylierung von **2f** bzw. **6d** mit molaren Mengen Acet- bzw. Acrylsäureanhydrid in Gegenwart katalytischer Mengen Pyridin und 0.10 g *tert*-Butylbrenzcatechin als Polymerisationsinhibitor. Die Ansätze wurden, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet und durch Umkristallisation gereinigt.

Tab. 3. Charakterisierung der optisch aktiven Acryl- und Methacryloylderivate in Tab. 2

	Schmp. ($^\circ\text{C}$)	$[\alpha]_D^{20}$ (c in)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				C	H	N
2a	42 (Benzol/ Petroläther)	-93.3° (2.5, Methanol)	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (171.2)	Ber. 56.12 Gef. 57.10	7.65 7.51	8.18 8.10
2b	33 ^{a)}	-9.9° (3.7, Benzol)	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (199.3)	Ber. 60.27 Gef. 60.54	8.60 8.18	7.03 7.02
2c	51 (Benzol/ Petroläther)	$+19.9^\circ$ (2.0, Benzol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (253.3)	Ber. 66.37 Gef. 66.42	9.15 8.64	5.53 5.55
2d	116 (Benzol)	$+226.7^\circ$ (2.4, Benzol)	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233.3)	Ber. 66.93 Gef. 67.00	6.48 6.47	6.01 5.91
2e	66 (Benzol/ Petroläther)	$+121.7^\circ$ (3.0, Benzol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3)	Ber. 67.99 Gef. 67.51 ^{b)}	6.93 6.98	5.67 5.58
2f	120 (Benzol)	$+23.4^\circ$ (3.0, Methanol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.3)	Ber. 63.86 Gef. 63.15 ^{b)}	6.51 6.51	5.32 5.38
2g	70 (Chloroform)	$+63.4^\circ$ (1.7, Benzol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (286.3)	Ber. 67.12 Gef. 66.85	6.34 6.08	
2h	^{a)}	-79.6° (1.0, Benzol)	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (197.2)	Ber. 60.90 Gef. 60.47	7.67 7.41	7.10 6.95
4a	100 (Benzol/ Petroläther)	$+112.3^\circ$ (2.3, Benzol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ (275.4)	Ber. 69.79 Gef. 68.82 ^{b)}	7.68 7.67	5.08 5.03
6c	110 (Benzol/ Petroläther)	$+20.8^\circ$ (1.3, Methanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305.3)	Ber. 62.94 Gef. 63.19	6.27 6.25	4.59 4.61
6e	84 (Benzol/ Petroläther)	$+20.4^\circ$ (3.0, Methanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (305.3)	Ber. 62.94 Gef. 63.29	6.27 6.19	4.59 4.57
7a	79 (Benzol/ Petroläther)	-161.9° (1.5, Benzol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3)	Ber. 68.00 Gef. 68.12	6.95 6.90	5.66 5.43
7b	46 (Cyclohexan)	$+64.5^\circ$ (2.0, Benzol)	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.3)	Ber. 68.94 Gef. 69.08	7.33 7.39	5.36 5.29
7c	74 (Benzol/ Petroläther)	$+7.7^\circ$ (1.3, Benzol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300.4)	Ber. 67.98 Gef. 67.92	6.71 6.96	9.33 9.18

^{a)} Sdp./Torr $\approx 100^\circ\text{C}/0.1$.

^{b)} Bei abweichenden C-Werten wurde wegen der hohen Polymerisationsneigung auf erneute Umkristallisation verzichtet.

Suspensionspolymerisation (Tab. 4): Die Lösungen der Acryl- bzw. Methacrylverbindungen wurden mit 1.0 Mol-% 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) und 10, bei **4b** 20 Mol-% 1,2-Äthandiolacrylat nach Lit.¹¹ in 200 ml 2.5 proz. Polyvinylalkohollösung copolymerisiert.

Poly[(S)-N-acryloylphenylalanin], vernetzt mit Divinylbenzol (5c): Die Suspension von 4.6 g Äthylester **5d** (vernetzt mit 13 Mol-% Divinylbenzol) in der Mischung aus 50 ml Dioxan und 200 ml 20 proz. Salzsäure wurde 5 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Das Produkt wurde abgesaugt und mit Wasser, Methanol, Benzol und Petroläther gewaschen. Ausb. 3.0 g. Nach Elementaranalyse sind $>90\%$ der Estergruppen verseift worden. Gef. N 5.53.

Poly[(S)-O-acetyl-N-acryloyltyrosin-äthylester], vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat (6a): Die Suspension von 7.5 g Tyrosinderivat **3f** wurde in der Mischung aus 4.1 g Acetanhydrid, 1.0 ml Pyridin und 100 ml Benzol 6 h bei 20°C gerührt. Dann wurde abgesaugt und mit Benzol und Methanol gewaschen. Ausb. 8.1 g. Nach der Elementaranalyse sind >98% der Hydroxylgruppen acetyliert worden. Gef. N 4.56.

Tab. 4. Synthese optisch aktiver Polymerisate (B = Benzol, Ch = Chloroform)

Ausgangsverbindung (g)	Lösungsmittel (g)	Produkt ^{a)} (g)	N-Analyse	Vernetzer-einheiten ^{b)}
2a (6.0)	B (6.0)	3a (5.6)	7.01	17
b (8.6)	B (9.0)	b (7.4)	6.33	13
c (7.0)	B (10)	c (5.8)	5.15	11
d (6.7)	Ch (21)	d (5.6)	5.42	15
e (8.0)	B (14)	e (7.0)	5.19	13
f (6.0)	B (15)	f (3.4)	4.62	23
g (10.0)	Ch (40)	g (5.0)	^{c)}	
h (8.0)	B (8.0)	h (7.2)	5.63	30
4a (5.0)	B (7.0)	5a (3.6)	4.53	20
b ⁷⁾ (5.2)	Ch (30)	b ⁶⁾ (3.0)	4.93	38
2e (6.2)	B (10)	d ^{d)} (4.6)	5.13	13
6c (8.0)	B (16)	6b (6.0)	4.22	16
e (6.6)	B (13)	f (6.1)	4.37	9.0
7a (10.0)	B (10)	8a (9.0)	4.82	25
b (8.0)	B (6.0)	b (7.1)	4.85	16
c (7.0)	B (11)	c (5.8)	8.24	23

^{a)} Namen der Produkte: Vor die Bezeichnung des entsprechenden Monomeren wird Poly gestellt. Die Produkte sind vernetzt mit 1,2-Äthandioldiacrylat.

^{b)} Nach Lit.⁹⁾ aus der N-Analyse berechnet und in Mol-% angegeben.

^{c)} Das spröde Produkt war für Chromatographiezwecke nicht geeignet.

^{d)} Vernetzt mit Divinylbenzol statt 1,2-Äthandioldiacrylat.

Experimentelle Daten zur Chromatographie von 0.18 mg racem. Mandelamid an 7.0 g **3e** (Abb.^{a)})

Frakt.-Nr.	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
m_R ^{b)}	<0.5	5.6	22.4	31.0	19.4	6.1	1.2	<0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
m_S ^{b)}	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	9.2	24.7	27.1	17.1	6.7	1.0	<0.5

Experimentelle Daten zur Chromatographie von 0.40 mg racem. Mandelsäure an 3.0 g **5a**^{a)})

Frakt.-Nr.	20	21	22	23	24	25	26	27
m_R ^{b)}	1.6	10.4	30.4	42.6	39.6	28.6	20.4	9.4
m_S ^{b)}	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<0.5	3.2	13.0

Frakt.-Nr.	28	29	30	31	32	33	34	35	36--40
m_R	4.4	2.6	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
m_S	23.8	30.8	33.6	26.8	20.8	14.4	7.8	6.0	11.0

^{a)} Als Beispiele für die Chromatographieveruche der Tab. 5.

^{b)} Menge an R- bzw. S-Enantiomeren (µg).

Tab. 5. Chromatographieversuche

Adsorbens (g)	Säule ($\varnothing \times$ Höhe, cm)	Fließmittel Benzol/Dioxan	Retentionsvolumen ^{a)} (HTS) _R ^{b)}		Mandelamid	
			Mandelsäure R	S	R	S
3a (5.6)	1.1 \times 20	95 : 5, ab 450 ml 80 : 20	540 (0.08)	545		
a (5.6)	1.1 \times 20	80 : 20			290 (3.4)	310
b (7.4)	1.1 \times 31	80 : 20	130 (1.9)	134	224 (1.3)	220
c (5.8)	1.0 \times 34	80 : 20	320 (1.8)	340	150 (1.6)	170
d (5.6)	1.1 \times 32	95 : 5	370 (0.96)	390		
d (5.6)	1.1 \times 32	80 : 20			130 (0.98)	120
e (7.0)	1.0 \times 32	95 : 5	310 (0.29)	340		
e (7.0)	1.0 \times 32	98 : 2, ab 350 ml 95 : 5			410 (0.23)	455
f (3.4)	1.1 \times 17	80 : 20	30 (3.0)	30	30 (4.3)	30
h (4.0)	1.0 \times 17	95 : 5	30 (3.5)	30		
h (7.2)	1.2 \times 20	80 : 20			750 (4.9)	750
5a (3.0)	1.0 \times 20	95 : 5	230 (1.2)	300		
a (3.0)	1.0 \times 20	80 : 20			80 (0.95)	100
b (3.0)	1.0 \times 21	98 : 2	210 (1.2)	205		
b (3.0)	1.0 \times 21	80 : 20			410 (0.73)	370
c (3.0)	1.0 \times 14	98 : 2	300 (2.2)	300		
c (3.0)	1.0 \times 15	80 : 20			280 (1.6)	230
d (4.6)	1.0 \times 27	80 : 20			120 (0.56)	130
6a (5.4)	1.0 \times 20	95 : 5	300 (3.1)	320		
a (5.4)	1.0 \times 20	80 : 20			120 (2.2)	130
b (6.0)	1.0 \times 25	95 : 5	230 (0.45)	240		
b (6.0)	1.0 \times 25	80 : 20			130 (1.6)	140
f (6.1)	1.0 \times 25	95 : 5	30	30		
f (6.1)	1.0 \times 25	80 : 20			30	30
8a^{c)} (8.0)	1.3 \times 34	95 : 5	170 (3.1)	170		
a^{c)} (7.8)	1.3 \times 31	80 : 20			130 (1.20)	130
b (7.1)	1.3 \times 34	80 : 20	90 (3.3)	95	135 (1.7)	140
c (5.0)	1.0 \times 17	95 : 5	220	220		
c (5.8)	1.0 \times 21	80 : 20			110	110

a) ml.

b) HTS_R = Trennstufenhöhe¹³⁾ (mm) für R-Enantiomeres.

c) R-konfiguriertes Adsorbens.

Chromatographieversuche (Tab. 5): Als Tetracerate wurden jeweils 0.1–0.4 mg enantiomeren-spezifisch ³H/¹⁴C-doppelmarkierter racem. Mandelsäure und racem. Mandelamid zur Chromatographie verwendet^{1, 3, 9)}. Man eluierte mit Mischungen aus Benzol/Dioxan bei Fließgeschwindigkeiten von ≈ 40 ml/h und fing 10-ml-Fractionen auf, deren Gehalt an Enantiomeren scintillations-spektroskopisch bestimmt wurde. Für das R-Enantiomere sind in Tab. 5 bei einigen Versuchen Trennstufenhöhen (HTS_R) angegeben, die aus der Halbwertsbreite und dem Retentionsvolumen der jeweiligen Elutionskurve sowie der Säulenlänge berechnet wurden¹³⁾.

¹³⁾ E. Kaiser und R. C. Schulz, Makromol. Chem. **81**, 273 (1965).