

Untersuchung chromatographischer Racemattrennungen, VII¹⁾

Präparative Trennversuche an optisch aktiven Polyamiden

Anne-Dore Schwanghart, Wolfgang Backmann und Gottfried Blaschke*

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 24. Februar 1976*)

Die optisch aktiven Polyamide **1**, **2a** und **b** trennen Racemate von α -substituierten 2-Phenylacetamiden (**3a–g**), Mandelsäurederivaten (**4a–c**), *N*-substituierten Acetamiden (**5a–d**, **6**, **7**), *N*-Acylaminosäureestern (**8a–h**) und Benzoinderivaten (**9a–c**). Das Amid **5c** wurde im präparativen Maßstab in beide optisch reinen Enantiomeren aufgetrennt.

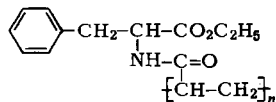
Investigation of Chromatographic Resolutions of Racemates, VII¹⁾

Preparative Resolutions on Optically Active Polyamides

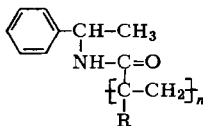
The optically active polyamides **1**, **2a** and **b** enable optical resolutions of racemates of α -substituted 2-phenylacetamides (**3a–g**), mandelic acid derivatives (**4a–c**), *N*-substituted acetamides (**5a–d**, **6**, **7**), *N*-acylamino acid esters (**8a–h**), and benzoin derivatives (**9a–c**). The amide **5c** was resolved on a preparative scale yielding both optically pure enantiomers.

Bei der Untersuchung chromatographischer Racemattrennungen hatten wir die Trennleistung optisch aktiver Adsorbentien im analytischen Maßstab mit etwa 0.1 mg Racemat an 5 g Adsorbens bestimmt. In diesen Racematen war jeweils ein Enantiomeres ³H-, das andere ¹⁴C-markiert, wodurch der Enantiomeregehalt der Eluatfraktionen sehr empfindlich durch Radioaktivitätsmessung ermittelt werden konnte. Wegen der umständlichen Herstellung enantiomerenspezifisch doppelmarkierter Verbindungen blieben die Chromatographieversuche bisher auf die beiden Testracemate Mandelsäure und Mandelamid beschränkt.

Um den Anwendungsbereich der Adsorbentien kennenzulernen, waren Chromatographieversuche mit weiteren Racematen erforderlich. Diese Versuche wurden im präparativen Maßstab mit 150 mg Racemat an 90–100 g der Adsorbentien **1**, **2a** und **b** durchgeführt, welche die Testracemate besonders gut getrennt hatten und aus (*S*)-Phenylalanin sowie (*S*)-1-Phenylethylamin einfach herzustellen sind^{1, 2)}.



1



2a: R = H
b: R = CH₃

*) Ergänzende Fassung, eingegangen am 5. August 1976.

¹⁾ VI. Mittel.: G. Blaschke und A.-D. Schwanghart, Chem. Ber. **109**, 1967 (1976).

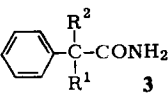
²⁾ G. Blaschke und F. Donow, Chem. Ber. **108**, 1188; 2792 (1975).

Als Racemate wurden vorwiegend Neutralstoffe wie Amide ausgewählt, die keine diastereomeren Salze bilden und daher nach klassischen Verfahren nicht direkt trennbar sind.

Das Fließmittel wählte man nach Vorversuchen: Wurde die Substanz von Benzol zu langsam eluiert, so verwendete man stärker polare Mischungen aus Benzol/Dioxan, bei zu rascher Elution ein Benzol/Cyclohexan-Gemisch. Da die aufgegebenen Substanzen vollständig eluiert wurden, nach Blindversuchen kein Abdampfrückstand des Eluats nachweisbar war und die Trennleistung der Adsorbentien nach wiederholter Chromatographie unverändert blieb, führte man die Versuche an der gleichen Säulenfüllung von **1**, **2a** und **b** durch. Meist wurden symmetrische Elutionskurven mit annähernd gleicher optischer Reinheit der Anfangs- und Endfraktionen erhalten.

α -Substituierte 2-Phenylacetamide

Tab. 1. Trennversuche mit **3a** – **g**, Säulenlänge 29 – 43 cm

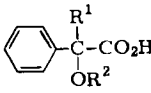
	Höchste optische Reinheit einer Fraktion [%] (Konfiguration des stärker adsorbierten Enantiomeren) an Adsorbens				
	R ¹	R ²	1	2a	2b
3a	H	OH	92 (S)	95 (R)	77 (S)
b	H	CH ₂ OH	100 (S)	73 (S)	29 (S)
c	H	OCOCH ₃	100 (R)	25 (S)	5.7 (R)
d	H	OCH ₃	29 (S)	91 (R)	18 (S)
e	H	CH ₃	17 (S)	36 (S)	12 (R)
f	H	Cl	29 (R)	69 (R)	34 (R)
g	CH ₃	OH	60 (S)	79 (R)	55 (S)

Die präparativen Trennversuche mit racem. Mandelamid (**3a**) bestätigen die früher durch Radioaktivitätsmessungen bestimmte Stereoselektivität der Adsorbentien **1**, **2a** und **b**^{1, 2)}. Wegen verbreiteter Elutionskurven wird bei diesen präparativen Versuchen jedoch keine vollständige Trennung der Enantiomeren erreicht.

Tropasäureamid (**3b**) wird im präparativen Maßstab besser als Mandelamid getrennt: Nach Chromatographie von 152 mg Racemat an **1** erhält man aus Anfangs- und Endfraktionen insgesamt 20.3 mg optisch reine Enantiomeren. Optisch reine Anfangs- und Endfraktionen werden auch bei racem. *O*-Acetylmandelamid (**3c**) beobachtet. Die Trennwirkung ist somit nicht auf Racemate mit einer Hydroxygruppe am Chiralitätszentrum beschränkt, was durch die Trennergebnisse mit *O*-Methylmandelamid (**3d**), Hydratropasäureamid (**3e**) und 2-Chlor-2-phenylacetamid (**3f**) bestätigt wird.

Mandelsäurederivate

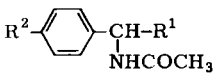
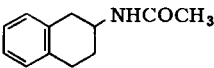
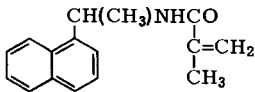
Tab. 2. Trennversuche mit **4a** – **c**, Säulenlänge 29 – 39 cm

	Höchste optische Reinheit einer Fraktion [%] (Konfiguration des stärker adsorbierten Enantiomeren) an Adsorbens			
	R ¹	R ²	2a	2b
4a	H	CH ₃	57 (S)	19 (S)
b	H	COCH ₃	16 (S)	38 (R)
c	c-C ₆ H ₁₁	H	64 (S)	23 (R)

Wie Mandelsäure²⁾ werden auch *O*-Methylmandelsäure (**4a**), *O*-Acetylmandelsäure (**4b**) und α -Cyclohexylmandelsäure (**4c**) teilweise getrennt. Die Ergebnisse sind besser als die an Stärke als optisch aktivem Adsorbens erzielten Resultate. So hatte man an Stärke bei **4a** eine optische Reinheit von höchstens 12% erzielt³⁾. Nach Chromatographie am Phenylethylamin-Polymeren **2a** wird dagegen eine optische Reinheit von 57% erhalten.

N-Substituierte Acetamide und Methacrylamid **7**

Tab. 3. Trennversuche mit **5a–d**, **6** und **7**. Säulenlänge 26–43 cm

					
	5	6	7		
	R¹	R²	Höchste optische Reinheit einer Fraktion [%] (Konfiguration des stärker adsorbierten Enantiomeren) an Adsorbens		
			1	2a	2b
5a	CH ₃	H	78 (S)	56 (S)	70 (S)
b	CH ₃	NO ₂	69 (S)	17 (R)	6.6 (S)
c	CH(CH ₃) ₂	H	a)	b)	c)
d	CN	H	58 (R)	64 (R)	84 (R)
6			16 (S)	25 (R)	26 (R)
7			95 (S)	52 (S)	100 (S)

$[\alpha]_D$ (Methanol) der Anfangs- bzw. Endfraktionen:

a) -18° , $+16^\circ$.

b) $+73^\circ$, -80° .

c) $+100^\circ$, -100° . Literaturwert: $+72.3^\circ$ ⁴⁾.

Auch die Acetamide und besonders das Methacrylamid **7** der Tab. 3 werden durch Chromatographie teilweise getrennt. Nach Chromatographie des *N*-substituierten Acetamids **5c** am Adsorbens **2b** werden in den Anfangs- und Endfraktionen spezifische Drehwerte gemessen, welche den Literaturwert von 72.3° übertreffen. Das bisher in der Literatur⁴⁾ beschriebene Enantiomere von **5c** war somit nicht rein gewesen.

N-Acylaminosäureester

Bei der Auftrennung der Aminosäurederivate sind Gesetzmäßigkeiten zu beobachten. So werden vom Adsorbens **1** stets die *R*-, von **2a, b** mit Ausnahme des Phenylglycinderivats **8b** die *S*-Enantiomeren stärker gebunden. Phenylglycinderivate hatten jedoch auch als Adsorbentien abweichende Ergebnisse gezeigt¹⁾.

Die drei Adsorbentien, welche racem. Mandelamid annähernd gleich gut getrennt hatten, unterscheiden sich bei der Chromatographie des racem. Alaninderivats **8a** be-

³⁾ H. Krebs, Die Trennung von Racematen auf chromatographischem Wege, Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen 1956; H. Krebs, J. A. Wagner und J. Diewald, Chem. Ber. **89**, 1875 (1956).

⁴⁾ O. Červinka, V. Dudek und L. Hub, Z. Chem. **9**, 267 (1969); Coll. Czech. Chem. Commun. **35**, 724 (1970).

Tab. 4. Trennversuche mit **8a**–**h**. Säulenlänge 16–43 cm

$\text{R}^1\text{-CH-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ NHCOR^2	8	R^1	R^2	Höchste optische Reinheit einer Fraktion [%] (Konfiguration des stärker adsorbierten Enantiomeren) an Adsorbens		
				1	2a	2b
	8a	CH_3	C_6H_5	0.0	44 (S)	100 (S)
	b	C_6H_5	C_6H_5	51 (R)	18 (R)	63 (R)
	c	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	100 (R)	55 (S)	90 (S)
	d	$p\text{-OHC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	C_6H_5	67 (R)	99 (S)	98 (S)
	e	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	C_6H_5	a)	b)	c)
	f	3-Indolyl- CH_2	C_6H_5	83 (R)	2.3 (S)	69 (S)
	g	C_6H_5	CH_3	82 (R)	d)	d)
	h	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	CH_3	65 (R)	d)	d)

$[\alpha]_{578}^{25}$ (Methanol) der Anfangs- bzw. Endfraktion:

a) -42° , $+39^\circ$.

b) $+36^\circ$, -25° .

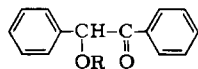
c) $+48^\circ$, -35° .

d) Nicht bestimmt.

sonders stark in ihrer Trennleistung: Während **1** erstmals nicht trennt, erhält man an **2b** in der Anfangs- und Endfraktion optisch reine Enantiomere.

Beim Chromatographieversuch mit racem. **8e** war die optische Reinheit nicht bestimmbar, da die spezifische Drehung reiner Enantiomeren nicht bekannt ist.

Benzoinderivate

Tab. 5. Trennversuche mit **9a**–**c**. Säulenlänge 22–43 cm

9	R	Höchste optische Reinheit einer Fraktion [%] (Konfiguration des stärker adsorbierten Enantiomeren) an Adsorbens		
		1	2a	2b
9a	H	6.0 (S) ^{a)}	7.8 (S) ^{a)}	30 (R) ^{a)}
		21 (S) ^{b)}	2.0 (R) ^{b)}	66 (R) ^{b)}
b	CH_3	7.1 (R)	8.1 (S)	14 (R)
c	COCH_3	12 (R)	26 (S)	35 (S)

Fließmittel:

a) Benzol/Dioxan (4:1).

b) Benzol/Cyclohexan (1:1).

Benzoin (**9a**) wird mit dem bisher meist verwendeten Fließmittel Benzol/Dioxan (4:1) dicht nach der Fließmittelfront eluiert und entsprechend schlecht getrennt. Mit dem weniger polaren Fließmittelsystem Benzol/Cyclohexan steigt die Trennleistung an **1** und **2b** stark an. Dabei wird das stärker adsorbierte Enantiomere auch vom Fließmittel bestimmt: **2a** hält mit Benzol/Dioxan als Fließmittel S-, mit Benzol/Cyclohexan R-Benzoin stärker zurück. Die schlechte Auftrennung der Benzoinderivate **8b**, **c** ist ebenfalls durch die zu rasche Elution bedingt.

Präparative Trennung des Amids 5c

Bei der Chromatographie des Amids **5c** am Adsorbens **2b** hatte man in den Anfangs- und Endfraktionen spezifische Drehwerte gemessen, die wesentlich höher als die Literaturwerte lagen. Als Beispiel für die präparative Auftrennung einer größeren Menge Racemat sollten daher optisch reine Enantiomeren von **5c** durch Chromatographie isoliert werden. Für die Trennung wurde das Adsorbens **2b** verwendet, welches auch in den Vorversuchen die beste Trennung ergeben hatte.

Durch Chromatographie steigender Mengen racem. **5c** wurde zunächst die Belastbarkeit des Adsorbens **2b** geprüft (Tab. 6). Mit steigender Beladung nimmt durch stärkere Schwanzbildung der Elutionskurven (Abb.) die optische Reinheit der Endfraktionen und damit auch die optische Ausbeute ab. Dennoch mißt man selbst bei der höchsten Beladung (Versuch 5: Gewichtsverhältnis Racemat/Adsorbens = 1:27) in den Anfangsfraktionen annähernd konstante spezifische Drehwerte um 130° . Die Spitzenfraktionen der Versuche 2–5 mit $[\alpha]_D$ -Werten über 130° (597,8 mg) wurden vereinigt und umkristallisiert, wobei man 417 mg (7,6%, bezogen auf eingesetztes Racemat) (+)-**5c** mit $[\alpha]_D = 130,9^\circ$ und Schmp. 140°C erhielt. Das Racemat schmolz bei 118°C .

Tab. 6. Chromatographie mit racem. **5c** an 95,0 g **2b**. Säule ($\varnothing \times$ Höhe) 2,3 cm \times 107 cm, Fließmittel Benzol

Versuch Nr.	Racemat (g)	Optische Ausb. [%]	$[\alpha]_D$ von Fraktion ^{a)}				letzte Fraktion
			1	2	3	4	
1	0.600	57 ^{b)}	128°	133°	126°	110°	-133°
2	2.00	39	124°	129°	130°	129°	-101°
3	2.50 (Abb.)	37	132°	133°	133°	117°	-120°
4	3.00	34	126°	131°	131°	123°	$-91,1^\circ$
5	3.50	29	132°	132°	128°	100°	$-95,2^\circ$

^{a)} Gemessen in 10 ml Methanol.

^{b)} Annähernd symmetrische Elutionskurve, $R_S = 0,50$, $\alpha = 1,12$.

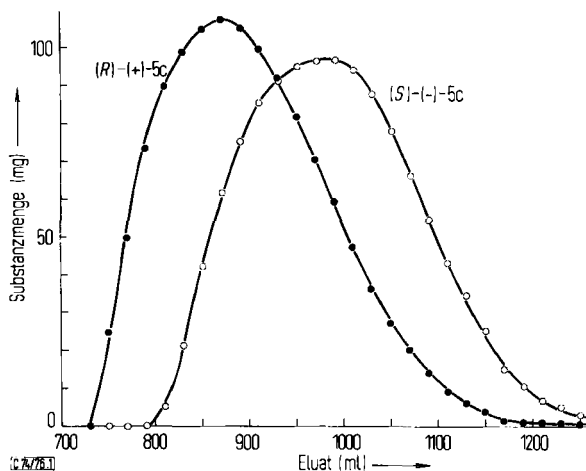


Abb.: Chromatographie von 2,50 g racem. **5c** an 95,0 g Adsorbens **2b** (Versuch 3 von Tab. 6)

Nur mit 0.60 g (Versuch 1) wurde eine praktisch symmetrische Elutionskurve mit konstanten $[\alpha]_D$ -Werten in den Schlußfraktionen erhalten. Aus den Endfraktionen mehrerer Versuche erhielt man nach erneuter Chromatographie 147.2 mg (9.8%, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-**5c** mit $[\alpha]_D = -131.0^\circ$ und Schmp. 140°C . Gleiche Schmelzpunkte und Absolutwerte der spezifischen Drehung beweisen die optische Reinheit beider Enantiomeren. Die optische Reinheit dieser Präparate wird zusätzlich durch einen Chromatographieversuch mit stark angereichertem (+)-Enantiomeren ($[\alpha]_D > 124^\circ$) bewiesen, bei dem 80% der aufgegebenen Substanzmenge in den Anfangsfraktionen mit $[\alpha]_D$ -Werten zwischen 129 und 131° rückisoliert wurden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe, Herrn Dr. F. Donow für die Synthese von **2a**, **b** und Fräulein B. Hansen für experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden vgl. I. c.²⁾

Poly[(S)-N-acryloylphenylalanin-ethylester], vernetzt mit 1,2-Ethandiol-diacrylat (1)¹⁾: Die Lösung von 25.0 g (100 mmol) (S)-N-Acryloylphenylalanin-ethylester¹⁾, 1.70 g (10.0 mmol) 1,2-Ethandiol-diacrylat und 164 mg (1.00 mmol) 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) in 30.0 g Benzol wurde mit 500 g 2.5proz. wäbr. Polyvinylalkohollösung in einem mit Rückflußkühler, Rührer und Gaseinleitungsrohr versehenen 2-Liter-Dreihalskolben vermischt. Nachdem der Luftsauerstoff über der Mischung durch kurzes Einleiten von Stickstoff verdrängt war, erhitze man unter Rühren auf 80°C , wobei die Polymerisation zu schneeweißem Perlpolymerisat nach spätestens 6 h beendet war. Aus 5 dieser Ansätze erhielt man 100 g Polyacrylamid 1.

Poly[(S)-N-(1-phenylethyl)acrylamid], vernetzt mit 1,2-Ethandiol-diacrylat (2a)²⁾: Wie vorstehend erhielt man in 2 Ansätzen durch Suspensionspolymerisation der Lösung von 50.0 g (285 mmol) (S)-N-(1-Phenylethyl)acrylamid²⁾, 4.80 g (28.5 mmol) 1,2-Ethandiol-diacrylat und 467 mg (2.85 mmol) 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) in 50 g Benzol und 1.00 kg 2.5proz. wäbr. Polyvinylalkohollösung 90.0 g **2a** als weißes Perlpolymerisat.

Poly[(S)-N-(1-phenylethyl)methacrylamid], vernetzt mit 1,2-Ethandiol-diacrylat (2b)²⁾: Wie vorstehend erhielt man in 2 Ansätzen aus 50.0 g (264 mmol) (S)-N-(1-Phenylethyl)methacrylamid²⁾, 4.50 g (26.4 mmol) 1,2-Ethandiol-diacrylat, 430 mg (2.64 mmol) 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril), 70.0 g Chloroform als Lösungsmittel und 1.00 kg 2.5proz. wäbr. Polyvinylalkohollösung 95.0 g Perlpolymerisat.

Reinigung der Adsorbentien: Die Polymeren rührte man in jeweils 4 Liter heißes Wasser ein, dekantierte den Überstand und wusch den Bodensatz gründlich mit Wasser, Methanol und Benzol. Danach suspendierte man erneut in Benzol und dekantierte zur Abtrennung feiner Anteile. Das Adsorbens wurde in Benzol/Dioxan (4:1) suspendiert und in einer Chromatographiesäule mit etwa 5 Liter dieser Mischung eluiert, bis 100 ml Eluat keinen wägbaren oder optisch aktiven Rückstand enthielten. Die vorstehenden Ausbeuten sind auf die gereinigten und i. Hochvak. bei 60°C getrockneten Präparate bezogen.

Chromatographieversuche (Tab. 7): Die Adsorbentien suspendierte man in den Elutionsmitteln der Tab. 7 (A = Benzol/Dioxan 4:1, B = Benzol/Cyclohexan 1:1) und füllte sie in Glassäulen des inneren Durchmessers 4.3 cm. Dabei resultierten für **1** Füllhöhen von 43 cm (Fließmittel A) bzw. 28 cm (B), für **2a** von 29 (A) bzw. 16 cm (B)⁵⁾ sowie für **2b** von 39 (A) bzw. 27 cm (B). Die Lösungs-

⁵⁾ Die Versuche mit Benzoin und Benzoinderivaten an **2a** mit dem Fließmittel B wurden in einer Säule $26\text{ cm} \times 3.2\text{ cm}$ durchgeführt.

Tab. 7. Chromatographieversuche (A = Benzol/Dioxan 4:1, B = Benzol/Cyclohexan 1:1)

Racemat	Adsorbens 1			Adsorbens 2a			Adsorbens 2b		
	mg	Fließ- mittel	Vorlauf (ml)	mg	Fließ- mittel	Vorlauf (ml)	mg	Fließ- mittel	Vorlauf (ml)
Mandelamid (3a)	150	A	1780	157	A	2780	150	A	4400
Tropasäureamid (3b)	152	A	1600	154	A	3560	150	A	5380
O-Acetylmandelamid (3c)	150	A	1220	155	A	1780	151	A	3000
O-Methylmandelamid (3d)	152	A	780	157	A	1180	160	A	1480
Hydratropasäureamid (3e)	150	A	940	145	A	1300	106	A	1600
2-Chlor-2-phenylacetamid (3f)	154	A	1120	150	A	1380	150	A	2360
Atrolactinsäureamid (3g)	155	A	1400	151	A	1840	150	A	2920
O-Methylmandelsäure (4a)	— ^{a)}			149	A	980	152	A	1220
O-Acetylmandelsäure (4b)	— ^{a)}			153	A	1100	151	A	1260
α -Cyclohexylmandelsäure (4c)	— ^{a)}			148	A	880	150	A	1140
N-(1-Phenylethyl)acetamid (5a)	150	B	1140	151	A	600	152	A	820
N-[1-(4-Nitrophenyl)ethyl]acetamid (5b)	152	A	920	154	A	880	157	A	1540
N(2-Methyl-1-phenylpropyl)acetamid (5c)	149	B	1320	150	A	620	150 ^{b)}	A	740
N-(α -Cyanbenzyl)acetamid (5d)	150	A	640	158	A	740	151	A	1080
N-(1-Tetraalanyl)acetamid (6)	65	B	1080	150	A	600	129	A	800
N-[1-(1-Naphthyl)ethyl]methacrylamid (7)	152	B	400	148	A	300	151	A	480
N-Benzoylalanin-ethyl-ester (8a)	151	B	600	153	A	320	162	A	500
N-Benzoylphenylglycin-ethyl-ester (8b)	153	B	490	150	B	240	155	B	640
N-Benzoylphenylalanin-ethyl-ester (8c)	158	B	420	154	B	220	159	B	860
N-Benzoyltyrosin-ethyl-ester (8d)	158	A	840	152	A	780	166	A	1660
N-Benzoyl-4-chlorphenylalanin-ethyl-ester (8e)	142	B	560	151	B	240	94	B	740
N-Benzoyltryptophan-ethyl-ester (8f)	157	A	780	95	A	680	159	A	880
N-Acetylphenylglycin-ethyl-ester (8g)	160	B	860	— ^{a)}			— ^{a)}		
N-Acetylphenylalanin-ethyl-ester (8h)	160	B	560	— ^{a)}			— ^{a)}		
Benzoin (9a)	152	A	500	154	A	320	164	A	500
O-Methylbenzoin (9b)	151	B	520	153	B	380	152	B	860
O-Acetylbenzoin (9c)	153	B	260	157	B	120	154	B	360
	150	B	300	150	B	180	159	B	480

^{a)} Nicht bestimmt.

mittel waren frisch destilliert und wasserfrei. Nach Auftragen von etwa 150 mg Racemat in der eben notwendigen Menge Fließmittel stellte man eine Fließgeschwindigkeit von 40–60 ml/h ein, fing 20-ml-Fractionen auf und dampfte diese zur Trockne ein. Die 3 h i. Vak. getrockneten Proben wurden ausgewogen. Alle Trennversuche wurden an der gleichen Probe des Adsorbens bei Raumtemp. durchgeführt. Sollte das Fließmittel geändert werden, so wurde das Adsorbens i. Vak. getrocknet und im neuen Fließmittel suspendiert. Ausgewählte Ergebnisse werden unten gegeben, vollständige Zusammenstellung s. l. c. ⁶⁾.

Tab. 8. Optische Ausbeuten ⁷⁾ der Chromatographieversuche

Racemat	Opt. Ausb. [%] an Adsorbens			Racemat	Opt. Ausb. [%] an Adsorbens		
	1	2a	2b		1	2a	2b
3a	60	39	29	6	6.9	9.7	9.9
b	69	19	18	7	52	18	50
c	52	5.7	2.6	8a	0.0	17	30
d	12	48	7.3	b	19	7.3	21
e	5.2	12	3.4	c	34	18	32
f	12	29	13	d	25	27	33
g	32	39	26	f	29	8.6	20
4a	^{a)}	27	8.5	g	20	^{a)}	^{a)}
b	^{a)}	5.2	13	h	32	^{a)}	^{a)}
c	^{a)}	25	11	9a ^{b)}	2.1	3.9	9.5
5a	35	26	36	^{c)}	7.3	0.6	22
b	32	5.7	2.2	b	2.7	2.7	5.1
c	6.4	24	44	c	3.2	3.9	8.3
d	20	33	49				

^{a)} Nicht bestimmt.

Fließmittel:

^{b)} Benzol/Dioxan (4:1).

^{c)} Benzol/Cyclohexan (1:1).

Chromatographiedaten: Nachfolgende Werte sind Beispiele zu den Versuchen der Tab. 7. R_S - und α -Werte wurden aus den graphisch ermittelten Basisbreiten und Retentionsvolumina der Elutionskurven berechnet. Die nachfolgend als Frakt. bezeichneten Fraktionsnummern beginnen jeweils mit der ersten Fraktion nach dem Vorlauf (Tab. 7) und sind dann fortlaufend beziffert. Jede Fraktion enthält 20 ml Eluat. m_R = R-Enantiomeres (mg), m_S = S-Enantiomeres (mg).

Chromatographie von 3a an 1: $R_S = 0.64$, $\alpha = 1.16$.

Frakt.	1–4	5–6	7–8	9–10	11–12	13–14	15–16	17–18	19–20
m_R	2.3	6.2	10.4	12.8	12.4	11.2	8.0	6.0	3.8
m_S	0.1	0.4	0.9	1.6	2.2	4.4	5.4	7.6	8.9
Frakt.	21–22	23–24	25–26	27–28	29–30	31–32	33–36		
m_R	2.0	1.8	1.0	0.8	0.5	0.3	0.2		
m_S	9.1	9.6	8.3	7.0	5.3	3.9	4.3		

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

⁷⁾ Die optische Ausbeute ²⁾ stellt ein anschauliches Maß für die Trennleistung dar: Vereint man bei symmetrischen Elutionskurven die erste sowie zweite Hälfte der eluierten Substanz in zwei Fraktionen, so ist die optische Reinheit der beiden Proben gleich der optischen Ausbeute. Als weitere Kenngrößen sind für einige Versuche zusätzlich der Trennfaktor α sowie die Auflösung R_S angegeben ⁸⁾.

⁸⁾ B. L. Karger in *Modern Practice of Liquid Chromatography* (Ed. J. J. Kirkland), Wiley Interscience, New York 1971.

Chromatographie von **3b** an **1**: $R_S = 0.50$, $\alpha = 1.19$.

Frakt.	1-6	7-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-38	39-44
m_R	5.4	15.7	15.6	15.0	12.1	7.2	2.6	0.6	0.0
m_S	0.0	0.7	1.3	3.7	7.3	10.8	12.3	19.8	14.5
				Frakt.	45-50				
				m_R	0.0				
				m_S	5.8				

Chromatographie von **3c** an **1**: $R_S = 0.31$, $\alpha = 1.06$.

Frakt.	1-2	3-4	5	6	7	8	9	10	11
m_R	0.0	0.0	0.0	1.0	1.7	3.1	5.0	6.0	6.7
m_S	1.4	3.6	4.2	7.0	8.0	10.2	10.7	9.3	8.6
		Frakt.	12	13	14	15	16-17	18-20	21-22
		m_R	8.8	9.3	8.4	7.0	5.3	8.2	1.3
		m_S	5.5	3.6	1.9	0.8	0.1	0.0	0.0

Chromatographie von **5a** an **2b**: $R_S = 0.23$, $\alpha = 1.05$.

Frakt.	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14
m_R	7.70	23.2	27.2	14.6	3.4	1.1	0.1
m_S	1.4	7.2	21.7	27.0	15.2	4.8	0.8

Chromatographie von **5c** an **2b**, Versuch mit 302 mg Racemat: $R_S = 0.25$, $\alpha = 1.06$.

Frakt.	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16
m_R	2.2	13.6	41.8	53.5	30.1	7.9	1.1	0.3
m_S	0.3	1.9	8.7	34.3	51.9	39.4	11.5	1.9

Chromatographie von **8d** an **2a**: $R_S = 0.22$, $\alpha = 1.07$.

Frakt.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
m_R	2.3	6.3	9.5	10.8	10.5	9.5	7.8	5.9	4.5
m_S	0.0	1.3	3.4	6.0	8.3	9.7	10.2	9.3	7.7
			Frakt.	10	11	12	13	14	
			m_R	2.6	2.0	1.3	0.9	0.7	
			m_S	5.8	4.5	3.2	2.2	1.8	

Chromatographie von **9a** an **2b**, Fließmittel Benzol/Cyclohexan (1:1): $R_S = 0.16$, $\alpha = 1.08$.

Frakt.	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-17	18-20
m_R	1.3	4.7	8.4	10.7	10.1	9.6	8.1	9.0	6.0
m_S	6.1	11.1	12.0	11.5	8.6	6.8	5.1	5.4	3.5
			Frakt.	21-23	24-26	27-30			
			m_R	3.2	2.1	2.2			
			m_S	1.8	1.2	1.3			

Präparative Chromatographie von **5c**: An 95.0 g **2b** wurden nacheinander fünf Chromatographieversuche mit jeweils 0.600 g racem. **5c** in Benzol durchgeführt. Zwischenfraktionen mit $[\alpha]_D$ -Bereichen von +100 bis +60° (395.3 mg) und -50 bis -100° (636.0 mg) wurden erneut chromatographiert. Von diesen Versuchen vereinigte man alle Fraktionen mit $[\alpha]_D > +100^\circ$ (Substanz A, 722.2 mg) sowie die Fraktionen mit $[\alpha]_D < -100^\circ$ (Substanz B, 655.6 mg). Nach Chromatographie von A wurden die Anfangsfraktionen mit $[\alpha]_D > +124^\circ$ (395.3 mg) vereinigt und wiederum chromatographiert. Die ersten fünf Fraktionen mit $[\alpha]_D$ -Werten zwischen +131 und +129° (324.7 mg) wurden vereinigt und zweimal aus Benzol/Petrolether umkristallisiert, wobei 224.8 mg farblose Kristalle vom Schmp. 140°C mit $[\alpha]_D = +131.0^\circ$ ($c = 2.3$) erhalten wurden. Nach erneuter

Umkristallisation blieben Drehwert und Schmp. konstant. Entsprechend erhielt man aus Substanz B durch Chromatographie Endfraktionen mit annähernd konstanten Drehwerten (261.9 mg), die zweimal aus Benzol/Petrolether umkristallisiert wurden. 147.2 mg farblose Kristalle vom Schmp. 140 °C, $[\alpha]_D = -131.0^\circ$ ($c = 1.5$) wurden isoliert. Schließlich vereinigte man die ersten vier Fraktionen des Versuchs 2 (149.3 mg) sowie die ersten drei Fraktionen der Versuche 3–5 (147.5, 106.8 und 194.2 mg) und kristallisierte diese Proben aus Benzol um. Man erhielt 417.0 mg (+)-5c, $[\alpha]_D = +130.9^\circ$, Schmp. 140 °C.

Versuch 3 der Tab. 6 (s. auch Abb.) als Beispiel für einen präparativen Trennversuch: Aus den in 10 ml Methanol gemessenen α_{365} -Werten ($3.96 \cdot [\alpha]_D = [\alpha]_{365}$), der Auswaage und $[\alpha]_D = \pm 131.0^\circ$ als spezifischen Drehwert reiner Enantiomeren wurden die Gewichtsmengen an R- und S-Enantiomeren (m_R bzw. m_S) berechnet. Nach dem Vorlauf von 730 ml wurden 20-ml-Fractionen mit insgesamt 2.42 g Abdampfrückstand (96.8% der angegebenen Menge) erhalten.

[74/76]