

Chromatographische Racemattrennungen, XI<sup>1)</sup>

## Vergleich von optisch aktiven Polyamiden mit Cellulosetriacetat

Gottfried Blaschke<sup>\*,\*)</sup>, Horst Peter Kraft<sup>2)</sup> und Hildegunde Markgraf<sup>3)</sup>Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn,  
An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 22. Februar 1983

An optisch aktiven Polyacryl- und Polymethacrylamiden (**1a–e**) sowie mikrokristallinem Cellulosetriacetat (**2**) werden zahlreiche Racemate einschließlich von Arzneistoffen teilweise, das Amid **4f** an Cellulosetriacetat vollständig getrennt. Durch wiederholte Chromatographie an Polyamid **1a** wurden zusätzlich (+)- und (–)-Mandelamid (**4a**) sowie (+)-Hexobarbital (**9d**) in optisch reiner Form erhalten.

Chromatographic Resolutions of Racemates, XI<sup>1)</sup>

## Comparison of Optically Active Polyamides and Cellulose Triacetate

On optically active polyacrylic and polymethacrylic amides (**1a–e**) as well as on microcrystalline cellulose triacetate (**2**), numerous racemates including drugs are separated at least partially, the amide **4f** completely on cellulose triacetate. By repeated chromatography on the polyamide **1a**, (+)- and (–)-mandelic amide (**4a**) and (+)-hexobarbital (**9d**) also were obtained optically pure.

Durch Chromatographie an den optisch aktiven Polyacryl- und Polymethacrylamiden **1a–c** hatten wir einige Racemate vollständig und weitere teilweise in Enantiomere getrennt<sup>1,4,5)</sup>. Die Enantiomeren werden über Wasserstoffbrücken, z.B. von Amid-, Imid-, Carbonyl- oder Hydroxygruppen, an die Amidgruppen der optisch aktiven Adsorbentien gebunden.

<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H		
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H		
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		
<b>d</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	H		
<b>e</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		

Als weiteres Adsorbens zur chromatographischen Racemattrennung hat sich besonders für Aromaten mikrokristallines Cellulosetriacetat bewährt<sup>6–9)</sup>. Hier wird der Aromat zwischen Cellulosetriacetatschichten „verankert“. Wie bei Polyamiden erfolgt auch bei Cellulosetriacetat die chromatographische Racemattrennung durch die unterschiedliche Einpassung der Enantiomeren in asymmetrische Hohlräume der Adsorbentien. Eine gute Trennung ist immer dann zu erwarten, wenn die Bindungsstelle im Racemat möglichst nahe am Chiralitätszentrum steht.

<sup>\*)</sup> Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster, Hittorfstr. 58 – 62, D-4400 Münster.

Unter den an Polyamiden chromatographierten Racematen waren auch Aromaten mit Phenylrest am Chiralitätszentrum<sup>5)</sup>. Diese und weitere Racemate einschließlich mehrerer Arzneistoffe haben wir unter ähnlichen Bedingungen an Cellulosetriacetat, einige der Verbindungen zusätzlich an den neuen Polyamiden **1d, e** chromatographiert. Nachstehend vergleichen wir die Trennergebnisse an Cellulosetriacetat mit den besten der an den Polyamiden **1a–e** erhaltenen Werte.

Als Maß für die Trennung ist die „optische Ausbeute“ angegeben. Diese wird aus optischer Reinheit  $p_i$  und Masse  $m_i$  der Eluatfraktionen nach Gleichung (1) berechnet<sup>4)</sup>. Sie gibt den durch Chromatographie erhaltenen Enantiomerenüberschuß, bezogen auf eingesetzte Menge = 100%, an.

$$\text{optische Ausbeute} = \frac{\sum(p_i \cdot m_i)}{\sum m_i} \cdot 100 [\%] \quad (1)$$

## Ergebnisse und Diskussion

### a) *N*-Benzoylaminoester (**3a–d**)

Von Cellulosetriacetat wird das Phenylglycinderivat **3a** mit unsubstituiertem Aromaten am Chiralitätszentrum erwartungsgemäß am besten getrennt. Die Trennung des Phenylalaninderivats **3b** mit weiter vom Chiralitätszentrum entferntem Aromaten ist wesentlich schlechter. Beim Tyrosin- und Tryptophanderivat **3c** und **d**, die an Cellulosetriacetat nicht getrennt werden, stört die Hydroxygruppe (Tyrosinderivat) bzw. das Heteroatom (Tryptophanderivat) offenbar die Verankerung des Aromaten. Die langen Retentionszeiten von **3c, d** deuten darauf hin, daß auch der Aromat des *N*-Benzoylrestes in der Matrix des Adsorbens verankert wird. Da er aber zu weit vom Chiralitätszentrum entfernt ist, trägt er nicht zur Trennung bei.

Tab. 1. Trennversuche mit **3a–d**

$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{NHCOC}_6\text{H}_5 \end{array}$	R	Optische Ausb. [%] an	
		Cellulosetriacetat	Polyamid
<b>3a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	43	21
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	26	58
<b>c</b>	<i>p</i> -HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	0	90
<b>d</b>	3-Indolyl	<5	64

An Polyamiden werden alle Racemate weitgehend getrennt, weil diese über Amidgruppen nahe am Chiralitätszentrum gebunden werden.

### b) $\alpha$ -substituierte Phenylacetamide (**4a–f**)

Alle Verbindungen **4a–f** mit unsubstituiertem Phenylrest und Amidgruppen am Chiralitätszentrum werden sowohl an Cellulosetriacetat als auch an den Polyamiden weitgehend, **4f** an Cellulosetriacetat vollständig getrennt. Beide bisher nicht bekannten Enantiomeren von **4f** lassen sich in hoher Ausbeute durch Umkristallisieren des Abdampfrückstandes der rechts- bzw. linksdrehenden Eluatfraktion isolieren.

Aber auch zunächst unvollständige Trennungen werden verbessert, wenn das Eluat erneut auf die gleiche Säule aufgegeben und damit mehrfach chromatographiert wird. So erhielt man bei der Chromatographie von Mandelamid (**4a**) an Polyamid **1a** nach dem vierten Durchlauf eine vollständige Trennung.

Tab. 2. Trennversuche mit 4a-f

$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{R}^1}{\underset{\text{R}^2}{\text{C}}}-\text{CONH}_2$	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Optische Ausb. [%] an	
			Cellulosetriacetat	Polyamid
<b>4 a</b>	H	OH	93	60
<b>b</b>	H	OCH <sub>3</sub>	81	48
<b>c</b>	H	OCOCH <sub>3</sub>	25	52
<b>d</b>	H	CH <sub>2</sub> OH	31	69
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	OH	43	63
<b>f</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	100	50

c) *N*-substituierte Acetamide (5a-c)

Diese Racemate werden trotz des unsubstituierten Phenylrestes am Chiralitätszentrum nicht alle von Cellulosetriacetat gut getrennt. Dagegen trennen Polyamide mit mittleren optischen Ausbeuten annähernd gleich.

Tab. 3. Trennversuche mit 5a-c

$\text{R}^1-\overset{\text{R}^2}{\text{C}}-\text{NHCOCH}_3$	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Optische Ausb. [%] an	
			Cellulosetriacetat	Polyamid
<b>5 a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	44	36
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	93	44
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	7.3	49

## d) Benzoinderivate (6a-c)

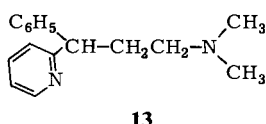
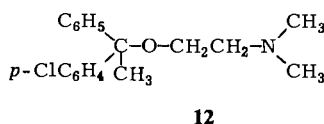
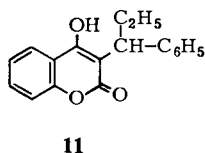
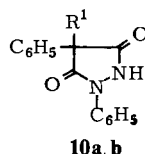
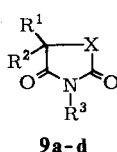
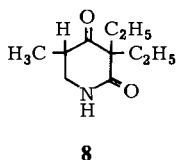
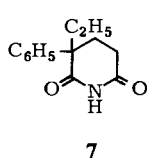
Benzoinderivate werden an Polyamiden kaum, an Cellulosetriacetat dagegen stets besser getrennt. Allerdings ist bei **6b** trotz unsubstituiertem Aromaten am Chiralitätszentrum auch an Cellulosetriacetat die Trennung sehr schlecht.

Tab. 4. Trennversuche mit 6a-c

$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{OR}}{\text{C}}-\text{COC}_6\text{H}_5$	R	Optische Ausb. [%] an	
		Cellulosetriacetat	Polyamid
<b>6 a</b>	H	42	22
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	15	5.1
<b>c</b>	COCH <sub>3</sub>	83	8.3

## e) Arzneistoffe unterschiedlicher Struktur

Hier wurden vor allem Arzneistoffe mit Amid- und Imidgruppen sowie unsubstituiertem Phenylrest am Chiralitätszentrum, also guten Voraussetzungen sowohl für die Trennung an Polyamiden als auch an Cellulosetriacetat, untersucht.



Tab. 5. Trennversuche mit 7–11

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Optische Ausb. [%] an	
					Cellulosetriacetat	Polyamid
<b>7</b>					87	25
<b>8</b>					23	36
<b>9a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	68	55
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	87	6.4
<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	0	<5
<b>d</b>	1-Cyclohexen-1-yl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CONH		29
<b>10a</b>	H				a)	b)
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>				c)	62
<b>11</b>					0	20

a) Nicht untersucht. – b) Racemisiert. – c) Im Fließmittel unlöslich.

Das Hypnoticum Glutethimid (**7**) wird an Cellulosetriacetat fast vollständig getrennt. Auch Methyprylon (Noludar<sup>R</sup>) (**8**), bisher nur durch 400malige Kristallisation von 20 kg Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von weniger als 0.05% optisch rein erhalten<sup>10</sup>), wird sowohl an Polyamid als auch überraschenderweise an Cellulosetriacetat teilweise getrennt, obgleich ein Phenylrest als Ankergruppe fehlt.

Mephenytoin (Mesantoin<sup>R</sup>) (**9a**) wird sowohl an Cellulosetriacetat als auch an Polyamid **1a** weitgehend getrennt. Polyamide trennen die Succinimide **9b, c** trotz der Amidstruktur praktisch nicht, Cellulosetriacetat dagegen **9b** fast vollständig.

Hexobarbital (**9d**), früher von *Knabe*<sup>12)</sup> in optisch reiner Form durch klassische Methoden hergestellt, ließ sich auch durch Chromatographie angereicherter Spitzenfraktionen an Polyamid **1a** in optisch reiner Form erhalten. Über die vollständige Trennung des Hexobarbitals und weiterer Barbiturate an Cellulosetriacetat<sup>4)</sup> wird in einer späteren Mitteilung berichtet<sup>16)</sup>.

Bei Phenopyrazon (**10a**) registrierte man bei der Chromatographie an Polyamid **1a** direkt nach der Elution in der Durchflußküvette kurzzeitig optische Drehung. Die Enantiomeren werden offenbar teilweise getrennt, sind jedoch nicht konfigurationsstabil. Dagegen wird das am Chiralitätszentrum methylsubstituierte und dadurch konfigurationsstabile **10b**<sup>11)</sup> weitgehend getrennt.

Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>) (**11**), Chlorphenoxamin (**12**) und Pheniramin (**13**), Racemate mit unsubstituiertem Phenylrest am Chiralitätszentrum, werden an Celluloseetriacetat praktisch mit der Fließmittelfront ohne Trennung eluiert. Offenbar sind diese Verbindungen zu groß, um in asymmetrische Hohlräume des Triacetats einzudringen.

Wie vorstehende Versuche zeigen, ergänzen sich somit häufig Celluloseetriacetat und Polyamide in ihrer Trennwirkung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Ministerium für Jugend, Familie und Gesundheit und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

## Experimenteller Teil

*Chromatographieversuche an Polyamiden:* Als optisch aktive Polyamide wurden die vernetzten Polymerisate Poly[(S)-N-acryloylphenylalanin-ethylester] (**1a**)<sup>5</sup>, Poly[(S)-N-(1-phenylethyl)-acrylamid] (**1b**)<sup>5</sup>, Poly[(S)-N-(1-phenylethyl)methacrylamid] (**1c**)<sup>5</sup>, Poly[(S)-N-(1-cyclohexylethyl)acrylamid] (**1d**)<sup>13</sup> und Poly[(S)-N-(1-cyclohexylethyl)methacrylamid] (**1e**)<sup>13</sup> verwendet.

Man chromatographierte jeweils ca. 150 mg **3b, d, 4b** an 53 g Adsorbens **1d** (Schichthöhe 73 cm) sowie je ca. 150 mg **3b, d, 5b** bzw. ca. 300 mg (übrige Versuche) an 65 g Adsorbens **1e** (Schichthöhe 65 cm). Fließmittel beim Versuch mit **3b** an **1d**, **e** und **9b, c** an **1d** war Benzol/Dioxan (95:5), bei den übrigen Versuchen Benzol/Dioxan (80:20).

Die Chromatographieversuche mit **3a – d, 4a – e, 5a – c** und **6a – c** an den Adsorbentien **1a – c** sind in Lit.<sup>5</sup> enthalten. Von den Arzneistoffen Glutethimid (**7**), Methpyrylon (**8**), Mephentoin (**9a**), Mesuximid (**9b**), Ethosuximid (**9c**) und Phenopyrazon (**10a**) wurden jeweils ca. 300 mg (300.0 – 319.5 mg) an 85.0 g **1a** (142 cm Schichthöhe), 86.0 g **1b** (121 cm Schichthöhe) sowie 80.0 g **1c** (116 cm Schichthöhe) in Benzol/Dioxan (80:20) chromatographiert. Die Fließgeschwindigkeit variierte zwischen 20 und 50 ml/h und beeinflusste in diesem Bereich die Trennergebnisse nicht wesentlich. Mit Dichlorethan/Cyclohexan (60:40) statt Benzol/Dioxan (80:20) als Fließmittel erhielt man in Vorversuchen (**7, 8** an **1b**) vergleichbare Trennungen.

Zur Auswertung der Versuche fing man 10-ml-Fractionen auf und berechnete die optische Ausbeute [Gl. (1)] nach Wägung und Drehwertmessung der Abdampfrückstände. Die aufgebene Substanz wurde jeweils verlustfrei zurückgewonnen.

Der Austausch der cancerogenen Lösungsmittelkomponente Benzol gegen Toluol beeinflusste kaum das Trennergebnis: Chromatographie von 199.7 mg N-Benzoyltyrosin-ethylester (**3c**) an **1e** mit Toluol/Dioxan (80:20) unter sonst gleichen Bedingungen erhöhte die optische Ausbeute von 81% [Benzol/Dioxan (80:20)] geringfügig auf 90%.

In späteren Versuchen wurden ausschließlich Toluol/Dioxan-Mischungen verwendet. So wurde **10b** (101.3 mg) und **11** (295.5 mg) an einer 76 cm hohen Säule von **1a, 10b** (110.4 mg) zusätzlich an einer 126-cm-Säule von **1e** jeweils mit Toluol/Dioxan (1:1) chromatographiert.

*Trennung von Mandelamid (4a):* Mit einer Niederdruckapparatur<sup>14</sup> mit Membranpumpe und Durchflußküvetten für Brechungsindex und Drehwert wurden an 250 g **1a** (Säulenlänge 76 cm) 293.3 mg Mandelamid (**4a**) mit Toluol/Dioxan (1:1) bei 1.5 bar Druck chromatographiert. Nach einem Vorlauf von 1840 ml war die Substanz in insgesamt 420 ml Eluat enthalten und mit einer optischen Ausb. von 83% bereits weitgehend getrennt (Berechnung der optischen Ausbeute aus den Schreiberdiagrammen). Das Eluat wurde über die Membranpumpe kontinuierlich auf die Säule wieder aufgegeben. Nach insgesamt vier Durchläufen zeigte sowohl die Refraktometer- wie die Polarimeterkurve vollständige Trennung an. Beide Enantiomeren geben nach erneuter Chromatographie am gleichen Adsorbens nur einen Drehwert- und Massenpeak bei dem jeweils zu erwartenden Retentionsvolumen und sind damit optisch rein. Zusätzlich bestimmte man beim rück-

isolierten (*R*)-Mandelamid den spezifischen Drehwert:  $[\alpha]_{365} = -244$  ( $c = 0.48$  in Methanol) [Lit.<sup>15</sup>]  $[\alpha]_{365} = -245$  ( $c = 0.7$  in Methanol).

*Chromatographieversuche an Cellulosetriacetat*: Cellulosetriacetat (**2**) wurde in Anlehnung an Hesse und Hage<sup>6</sup>) aus 200 g mikrokristallinem Cellulosepulver (Avicel<sup>R</sup> zur pharmazeutischen

Tab. 6. Trennversuche. Angegeben ist jeweils die optische Ausbeute nach Gleichung (1) sowie in Klammern die Konfiguration, bei unbekannter Konfiguration der Drehwert im jeweiligen Fließmittel vom stärker zurückgehaltenen Enantiomeren. Ein waagerechter Strich gibt an, daß das Racemat an diesem Adsorbens nicht chromatographiert wurde. Die Chromatographiedaten von **3a–d**, **4a–e**, **5a–c** und **6a–c** an den Adsorbentien **1a–c** sind Lit.<sup>5</sup>) entnommen und zum Vergleich mitaufgeführt

Racemat	Optische Ausb. [%] an Adsorbens					2
	1a	1b	1c	1d	1e	
<i>N</i> -Benzoylphenylglycin-ethylester ( <b>3a</b> )	19( <i>R</i> )	7.3( <i>R</i> )	21( <i>R</i> )	–	–	43( <i>R</i> )
<i>N</i> -Benzoylphenylalanin-ethylester ( <b>3b</b> )	34( <i>R</i> )	18( <i>S</i> )	32( <i>S</i> )	9( <i>S</i> )	58( <i>S</i> )	26( <i>R</i> )
<i>N</i> -Benzoyltyrosin-ethylester ( <b>3c</b> )	25( <i>S</i> )	27( <i>S</i> )	33( <i>S</i> )	39( <i>S</i> )	90( <i>S</i> )	0
<i>N</i> -Benzoyltryptophan-ethylester ( <b>3d</b> )	29( <i>R</i> )	8.6( <i>S</i> )	20( <i>S</i> )	54( <i>S</i> )	64( <i>S</i> )	<5
Mandelamid ( <b>4a</b> )	60( <i>S</i> )	39( <i>R</i> )	29( <i>S</i> )	–	–	93( <i>R</i> )
<i>O</i> -Methylmandelamid ( <b>4b</b> )	12( <i>S</i> )	48( <i>R</i> )	7.3( <i>S</i> )	17( <i>R</i> )	34( <i>S</i> )	81( <i>R</i> )
<i>O</i> -Acetylmandelamid ( <b>4c</b> )	52( <i>R</i> )	5.7( <i>S</i> )	<5	–	–	25( <i>R</i> )
Tropasäureamid ( <b>4d</b> )	69( <i>S</i> )	19( <i>S</i> )	18( <i>S</i> )	–	–	31( <i>R</i> )
Atrolactinsäureamid ( <b>4e</b> )	32( <i>S</i> )	39( <i>R</i> )	26( <i>S</i> )	44( <i>R</i> )	63( <i>S</i> )	43( <i>R</i> )
2-Cyan-2-phenylbutanamid ( <b>4f</b> ) <sup>11)</sup>	50(–)	–	–	–	–	100(+)
<i>N</i> -(1-Phenylethyl)acetamid ( <b>5a</b> )	35( <i>S</i> )	26( <i>S</i> )	36( <i>S</i> )	29( <i>S</i> )	33( <i>S</i> )	44( <i>R</i> )
<i>N</i> -(2-Methyl-1-phenylpropyl)-acetamid ( <b>5b</b> )	6.4( <i>R</i> )	24( <i>S</i> )	44( <i>S</i> )	26( <i>S</i> )	34( <i>S</i> )	93( <i>R</i> )
<i>N</i> -( $\alpha$ -Cyanbenzyl)acetamid ( <b>5c</b> )	20( <i>R</i> )	33( <i>R</i> )	49( <i>R</i> )	–	–	7.3( <i>S</i> )
Benzoin ( <b>6a</b> )	7.3( <i>S</i> )	0	22( <i>R</i> )	10( <i>R</i> )	22( <i>R</i> )	42( <i>S</i> )
<i>O</i> -Methylbenzoin ( <b>6b</b> )	<5	<5	5.1( <i>R</i> )	–	–	15( <i>S</i> )
<i>O</i> -Acetylbenzoin ( <b>6c</b> )	<5	<5	8.3( <i>S</i> )	–	–	83( <i>R</i> )
3-Ethyl-3-phenyl-2,6-piperidindion (Glutethimid, Doriden <sup>R</sup> ) ( <b>7</b> )	11( <i>S</i> )	25( <i>S</i> )	7.6( <i>S</i> )	12( <i>S</i> )	<5	87( <i>R</i> )
3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methpyrilon, Noludar <sup>R</sup> ) ( <b>8</b> )	6.6(+)	29(+)	10(–)	33(+)	36(–)	23(–)
5-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-2,4-imidazolidindion (Mephentoin, Mesantoin <sup>R</sup> ) ( <b>9a</b> )	55(+)	10(–)	34(–)	21(+)	<5	68(–)
1,3-Dimethyl-3-phenyl-2,5-pyrrolidindion (Mesuximid, Petinutin <sup>R</sup> ) ( <b>9b</b> )	<5	0	0	6.4( <i>S</i> )	0	87( <i>S</i> )
3-Ethyl-3-methyl-2,5-pyrrolidindion (Ethosuximid, Petnidan <sup>R</sup> ) ( <b>9c</b> )	<5	<5	<5	<5	<5	0
5-(1-Cyclohexen-1-yl)-3,5-dimethylbarbitursäure (Hexobarbital) ( <b>9d</b> )	10( <i>R</i> )	20( <i>S</i> )	6.4( <i>R</i> )	9.8( <i>S</i> )	29( <i>R</i> )	
1,4-Diphenyl-3,5-pyrazolidindion (Phenopyrazon) ( <b>10a</b> )	a)	a)	a)	–	a)	–
4-Methyl-1,4-diphenyl-3,5-pyrazolidindion ( <b>10b</b> ) <sup>11)</sup>	62(–)	–	–	–	13(–)	b)
4-Hydroxy-3-(1-phenylpropyl)-2 <i>H</i> -1-benzopyran-2-on (Phenprocoumon, Marcumar <sup>R</sup> ) ( <b>11</b> )	20( <i>R</i> )	–	–	–	–	0

a) Wird schleppend mit geringer Anreicherung eluiert. – b) In Ethanol praktisch unlöslich.

Verwendung der Fa. Lehmann & Voss, Hamburg, Charge Nr. 1832) hergestellt. Die hellbraunen, spröden Klumpen des Triacetats (230.0 g) wurden in einer Mörsermühle gemahlen und die ausge-siebte Korngrößenfraktion von 90–56 µm (210 g) zur Säulenchromatographie verwendet. Eine ähnliche Methode mit anschließender Fraktionierung durch Windsichtung siehe Lit.<sup>9)</sup>

Zur Chromatographie kochte man das Adsorbens in 500 ml 95proz. Ethanol auf, ließ erkalten, pipettierte überschüssiges Lösungsmittel ab und entfernte eingeschlossene Luft durch Evakuieren an der Wasserstrahlpumpe. Dann goß man die dickflüssige Suspension im Fließmittel 95proz. Ethanol zügig in die Chromatographiesäule, verdichtete unter 2.5 bar Fließmitteldruck und wiederholte dies bis zur vollständigen Füllung der Säule.

Bei einem Säulendurchmesser von 2.5 cm erhielt man eine Füllhöhe von 85 cm. Zur Chromatographie trug man das in möglichst wenig Fließmittel gelöste Racemat (meist 150–200 mg, bei einigen Versuchen auch weniger) über eine Probenschleife auf und chromatographierte bei einem Druck von 2.5 bar, wobei eine Fließgeschwindigkeit von 50 ml/h resultierte. Die Versuchsergebnisse wurden durch kontinuierliche Messung von Extinktion bzw. Brechungsindex (Massenkurven) sowie des Drehwerts und nachfolgende Auswertung nach Gl. (1) erhalten. Die Trennleistung dieser Säule ließ erst nach etwa 6 Monaten fast ununterbrochener Benutzung langsam nach.

(S)-Hexobarbital [(S)-9d] durch Chromatographie an 1a: Jeweils 1.0 g Hexobarbital (9d) wurden an 1a (86 g, Säule 142 × 2.0 cm) mit Benzol/Dioxan (95:5) chromatographiert. Die an (+)-Enantiomerem besonders hoch angereicherten Anfangsfraktionen von 3 Versuchen wurden vereinigt (70 mg, Probe A, optische Reinheit 94%). Auch die nachfolgenden höher an rechtsdrehenden Enantiomerem angereicherten Fraktionen dieser 3 Versuche wurden vereinigt (387 mg, Probe B, optische Reinheit 56%). Diese Probe B wurde erneut chromatographiert und deren Anfangsfraktionen mit Probe A vereinigt, wobei man 278 mg rechtsdrehendes Hexobarbital mit optischer Reinheit von 82% erhielt. Daraus gewann man nach erneuter Chromatographie und Eindampfen der Anfangsfraktionen 55.8 mg (3.7%, bezogen auf eingesetztes Racemat) (S)-Hexobarbital,  $[\alpha]_{365}^{20} = 41.7$  ( $c = 0.5$  in Ethanol) [Lit.<sup>12)</sup>  $[\alpha]_{365}^{20} = 41.0$  ( $c$  nicht angegeben, in Ethanol)].

(+)- und (-)-2-Cyan-2-phenylbutanamid [(+)- und (-)-4f]: 101.6 mg racem. 4f vom Schmp. 119 °C<sup>11)</sup> wurde an Cellulosetriacetat (2) vollständig getrennt. Beide nach Eindampfen der Eluate praktisch verlustfrei erhaltenen Enantiomere wurden aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt 37 mg (73%) farblose Kristalle von (+)-4f, Schmp. 103 °C,  $[\alpha]_{589}^{22} = 19.9$ ,  $[\alpha]_{365}^{22} = 69.8$  ( $c = 0.40$  in Ethanol) sowie 39 mg (77%) (-)-4f, Schmp. 103 °C,  $[\alpha]_{589}^{22} = -20.0$ ,  $[\alpha]_{365}^{22} = -69.7$  ( $c = 0.48$  in Ethanol).

<sup>1)</sup> X. Mitteil.: G. Blaschke, H. P. Kraft und H. Markgraf, Chem. Ber. 113, 2318 (1980).

<sup>2)</sup> Teil der Dissertation H. P. Kraft, Univ. Bonn 1978.

<sup>3)</sup> Teil der Dissertation H. Markgraf, Univ. Bonn 1979.

<sup>4)</sup> G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 19, 13 (1980).

<sup>5)</sup> A.-D. Schwanghart, W. Backmann und G. Blaschke, Chem. Ber. 110, 778 (1977).

<sup>6)</sup> G. Hesse und R. Hagel, Liebigs Ann. Chem. 1976, 996, und darin zitierte frühere Arbeiten.

<sup>7)</sup> H. Häkli, M. Mintas und A. Mannschreck, Chem. Ber. 112, 2028 (1979); H. Mintas, A. Mannschreck und M. P. Schneider, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1979, 602; M. Mintas, A. Mannschreck und L. Klasinc, Tetrahedron Lett. 22, 867 (1981).

<sup>8)</sup> K. Bertsch, M. A. Rahmann und J. C. Jochims, Chem. Ber. 112, 567 (1979).

<sup>9)</sup> K. Schlögl und M. Widhalm, Chem. Ber. 115, 3042 (1982).

<sup>10)</sup> K. Vogler und M. Kofler, Helv. Chim. Acta 39, 1387 (1956).

<sup>11)</sup> Herrn Prof. Dr. J. Knabe, Universität des Saarlandes, danken wir für die Substanz.

<sup>12)</sup> J. Knabe und R. Kräuter, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 298, 1 (1965); J. Knabe und D. Strauß, ebenda 305, 54 (1972).

<sup>13)</sup> G. Blaschke und H.-P. Kraft, Makromol. Chem., Rapid Commun. 1, 85 (1980).

<sup>14)</sup> G. Blaschke und H. Markgraf, Chem. Ber. 113, 2031 (1980).

<sup>15)</sup> Dissertation A.-D. Schwanghart, Univ. Kiel 1975.

<sup>16)</sup> G. Blaschke und H. Markgraf, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), im Druck.