

b) Ein Gemisch von 6.8 g 2-Amino-4-phenyl-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol ( $\frac{1}{50}$  Mol) und 5.9 g Phthalsäureanhydrid ( $\frac{1}{25}$  Mol) schmilzt bei 150–170° klar; bei 200° tritt plötzlich Erstarren ein. Die gelbe Masse wird gepulvert und mit wenig Pyridin digeriert; Ausb. 10.5 g (100% d.Th.). Aus Pyridin + Aceton gelbe Kristalle. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem unter a) beschriebenen Präparat 286–287°.

$C_{31}H_{17}O_4N_3S$  (527.5) Ber. C 70.58 H 3.24 N 7.97 Gef. C 69.97 H 3.00 N 7.80

Die Hydrolyse des nach a) dargestellten 2-Phthalimido-4-phenyl-5-[*p*-phthalimido-phenyl]-thiazols mit rauchender Salzsäure führt zum Dihydrochlorid des 2-Amino-4-phenyl-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazols.

## 76. Wolfgang Langenbeck und Günther Zimmermann: Racematspaltung des *d,l*-Leucins über seine Ester

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock]

(Eingegangen am 3. März 1951)

Aus *d,l*-Leucin-isobutylester wurde über das *d*-Tartrat das *l*-Leucin, aus *d,l*-Leucin-äthylester über das Dibenzoyl-*d*-tartrat das *d*-Leucin gewonnen.

Die Aufspaltung der *d,l*- $\alpha$ -Aminosäuren in ihre optischen Antipoden ist auch heute noch eine recht mühsame Aufgabe. Bekanntlich geht man seit Emil Fischer gewöhnlich so vor, daß man die Aminosäuren acyliert. Dadurch entstehen stärkere Säuren, die sich mit Alkaloiden zu stabilen Salzen vereinigen lassen. Nach der Spaltung muß die Acylaminosäure wieder verseift werden. Der Gedanke liegt nahe, den umgekehrten Weg einzuschlagen, nämlich die Aminosäuren durch Veresterung in starke Basen zu verwandeln und dann mittels Weinsäure die Antipodentrennung durchzuführen. Das hat auf den ersten Blick mehrere Vorteile. Die Aminosäureester bilden sich sehr leicht und quantitativ und werden ebenso leicht wieder verseift. Ferner umgeht man die Anwendung von kostspieligen Alkaloiden.

Das Verfahren ist deshalb auch früher schon versucht worden<sup>1)</sup>, aber ohne vollen Erfolg. So schreibt E. Fischer<sup>1)</sup>: „Man sieht daraus, daß die Methode prinzipiell brauchbar ist; aber ihre Anwendung wird erschwert durch die leichte Verseifbarkeit des Esters, welche öfteres Umkristallisieren des Tartrates unmöglich macht.“

Wir haben nun versucht, am Beispiel des *d,l*-Leucins die optische Spaltung der Ester auf mehrfache Weise zu verbessern:

1.) Statt der Methyl- oder Äthylester wurden auch die etwas beständigeren Isobutylester verwendet.

2.) Die Ester-tartrate wurden nicht aus Wasser, sondern, je nach den verwendeten Estern, aus absolutem Äthyl- bzw. Isobutylalkohol umkristallisiert.

3.) Statt *d*-Weinsäure wurde auch Dibenzoyl-*d*-weinsäure als optisch aktiver Hilfsstoff herangezogen, da seine Salze besonders gut kristallisieren.

So lieferte der Isobutylester des *d,l*-Leucins mit *d*-Weinsäure in Isobutylalkohol ein Tartrat, dessen erste Fraktion ohne weiteres Umkristallisieren ein *l*(-)-Leucin mit einem ungefähren optischen Reinheitsgrad von 70% ergab.

<sup>1)</sup> E. Fischer u. R. Hagenbach, B. 34, 3767 [1901].

Aus *d,l*-Leucin-äthylester entstand mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure in absolut-äthylalkoholischer Lösung ohne weiteres Umkristallisieren ein Dibenzoyl-tartrat, das bei der Hydrolyse fast reines *d*(+)-Leucin lieferte.

Diese Spaltungen sind also sehr bequem durchzuführen und liefern beide Antipoden. Die Ausbeute ist zwar noch nicht besonders gut. So werden z. B. aus 5.5 g *d,l*-Leucinester nur 2 g reines *d*-Leucin-dibenzoyl-tartrat erhalten. Bei genauerer Durcharbeitung werden sich die Ausbeuten aber wahrscheinlich noch verbessern lassen.

### Beschreibung der Versuche

*d,l*-Leucin-äthylester-hydrochlorid wurde dargestellt nach E. Fischer<sup>2)</sup>, *d,l*-Leucin-isobutylester-hydrochlorid nach E. Abderhalden und E. Schwab<sup>3)</sup>.

Die freien Ester wurden nach der bekannten Methode von E. Fischer<sup>4)</sup> erhalten.

Dibenzoyl-*d*-weinsäure erhielt man nach A. Pictet<sup>5)</sup> durch 10stdg. Erhitzen von *d*-Weinsäure mit der 4 Moll. entsprechenden Menge Benzoylchlorid auf dem Wasserbade, Auswaschen mit Äther und Kochen des Dibenzoyl-*d*-weinsäure-anhydrids mit Wasser. Schmp. 90°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-85.3^\circ$  ( $c=1.466$ ) in Alkohol.

*l*-Leucin-isobutylester-*d*-tartrat: Beim Vereinigen äquiv. Mengen von *l*-Leucin-isobutylester mit einer konz. Lösung von *d*-Weinsäure in Isobutylalkohol trat sofort eine Trübung auf. Nach 2tägigem Stehenlassen in der Kälte wurde abgesaugt und getrocknet; Schmp. 126°. Es wurde nicht geprüft, ob es sich um ein neutrales oder saures Tartrat handelte;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+8.94^\circ$  in Wasser.

Zur Hydrolyse wurde das Salz etwa 15 Min. mit verd. Salzsäure erwärmt, das gesamte Wasser i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und mit Ammoniak neutralisiert. Das Ammoniumtartrat bleibt dann in Lösung, während das *l*-Leucin ausfällt.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+10.84^\circ$  (in 10-proz. Salzsäure,  $c=0.2766$ ).

Das optisch reine *l*-Leucin zeigt nach F. Ehrlich und A. Wendel<sup>6)</sup>  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+15.53^\circ$  (in 20-proz. Salzsäure). Danach hat unser Präparat einen optischen Reinheitsgrad von etwa 70%.

*d*-Leucin-äthylester-dibenzoyl-*d*-tartrat: 5.5 g *d,l*-Leucin-äthylester wurden mit der äquiv. Menge einer konz. Lösung von Dibenzoyl-*d*-weinsäure in absol. Alkohol versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 2 g;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-56.30^\circ$ .

Nach der Hydrolyse mit verd. Salzsäure, wie oben beschrieben, wurde die Dibenzoylweinsäure ausgeäthert, die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ammoniak neutralisiert. Das ausfallende *d*-Leucin zeigte die Drehung  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-13.89^\circ$  (in 10-proz. Salzsäure,  $c=0.7914$ ). Diese Fraktion war also bereits optisch fast rein.

<sup>2)</sup> B. 34, 444 [1901].    <sup>3)</sup> Fermentforsch. 12, 432 [1931].    <sup>4)</sup> B. 34, 436 [1901].

<sup>5)</sup> Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Chemie 1882, 855; Beilsteins Handb. d. org. Chem. 9, 170 [1926].    <sup>6)</sup> Biochem. Ztschr. 8, 399 [1908].