

253. Wolfgang Langenbeck und Otto Herbst: Racemat-Spaltung des *d,l*-Phenylalanins, *d,l*-Valins und *d,l*-Alanins über ihre Ester*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Halle (Saale)]

(Eingegangen am 12. Oktober 1953)

Aus *d,l*-Phenylalanin-äthylester wurden über das Dibenzoyl-*d*-tartrat das *d*- und *l*-Phenylalanin, aus *d,l*-Valin-äthylester über das Dibenzoyl-*d*-bitartrat das *d*- und *l*-Valin gewonnen. Die optisch aktiven Formen des Alanins konnten aus dem *d,l*-Alanin-benzylester über das Dibenzoyl-*d*-tartrat und *d*-Bitartrat erhalten werden.

In einer früheren Arbeit*) ist gezeigt worden, daß *d,l*-Leucinester mit Hilfe von *d*-Weinsäure und Dibenzoyl-*d*-weinsäure in die optischen Antipoden aufgespalten werden kann. Wir haben nun dieses Verfahren auf die Racemat-Trennung des *d,l*-Phenylalanins, des *d,l*-Valins und des *d,l*-Alanins übertragen. Dabei gelang es, nicht nur die Ausbeuten im Vergleich zur Spaltung des *d,l*-Leucins wesentlich zu steigern, sondern auch von allen drei oben genannten Aminosäuren beide Antipoden aus einem Ansatz zu gewinnen.

So liefert der Äthylester des *d,l*-Phenylalanins mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure in absol. Äthanol ein Dibenzoyl-tartrat, dessen erste Fraktion ein *d*-Phenylalanin mit einem optischen Reinheitsgrad von ungefähr 95% in praktisch quantitativer Ausbeute ergibt. Aus der Mutterlauge läßt sich das *l*-Phenylalanin mit einem optischen Reinheitsgrad von etwa 75% in sehr guter Ausbeute isolieren. Dazu ist jedoch nötig, den Ansatz so schnell wie möglich aufzuarbeiten; anderenfalls tritt Racemisation ein.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Spaltung des *d,l*-Valins. Fügt man zu seinem Äthylester die Menge Dibenzoyl-*d*-weinsäure, gelöst in absol. Äthanol, zu, die für die Bildung des Dibenzoyl-bitartrates nötig ist, so kristallisiert die halbracemische Verbindung aus. Vermischt man den Ester aber mit der Hälfte der oben angegebenen Menge der optisch aktiven Säure, so kristallisiert nicht das erwartete Dibenzoyl-tartrat, sondern das saure Salz des einen Antipoden aus. Es liefert bei der Hydrolyse ein *l*-Valin mit einem optischen Reinheitsgrad von etwa 85%.

Die Ausbeute beträgt dabei nur 35%. Sie läßt sich allerdings fast quantitativ gestalten, indem man weitere Fraktionen durch vorsichtigen Zusatz von absol. Äther zur Mutterlauge gewinnt. Der optische Reinheitsgrad des aus der Äther-Alkohol-Lösung in guter Ausbeute isolierbaren *d*-Valins liegt zwischen 50 und 80%.

Besondere Schwierigkeiten bereitete die Racemat-Trennung des *d,l*-Alanins. Alle Versuche, *d*- und *l*-Alanin durch Spaltung des *racem.* Äthylesters zu gewinnen, schlugen fehl. Dabei wurde unter gleichen Bedingungen gearbeitet, unter denen die Äthylester des *d,l*-Leucins, *d,l*-Phenylalanins und *d,l*-Valins gespalten wurden. Von diesen Verbindungen unterscheidet sich der *d,l*-Alanin-äthylester lediglich dadurch, daß sein Molekül relativ klein ist. Deshalb wurde das *d,l*-Alanin nacheinander mit Isopropanol, Isobutanol und Benzylalkohol verestert, und somit das Estermolekül systematisch vergrößert.

*) II. Mittel. über die Racematspaltung von Aminosäure-estern. I. Mittel.: W. Langenbeck und G. Zimmermann, Chem. Ber. 84, 524 [1951].

Im *d,l*-Alanin-benzylester wurde schließlich die Verbindung gefunden, über die sich das *racem.* Alanin sowohl mit *d*-Weinsäure als auch mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure in die Antipoden zerlegen läßt.

So liefert der *d,l*-Alanin-benzylester mit *d*-Weinsäure in absol. Äthanol ein Bitartrat, dessen erste Fraktion ohne weiteres Umkristallisieren ein *l*-Alanin mit einem optischen Reinheitsgrad von rund 95% in fast quantitativer Ausbeute ergibt. Aus der Mutterlauge läßt sich das *d*-Alanin mit einem optischen Reinheitsgrad von etwa 90% in sehr guter Ausbeute gewinnen.

Diese Reinheitsgrade der optischen Antipoden sind aber nur dann zu erreichen, wenn bei der Kristallisation eine Temperatur von 21°C nicht überschritten wird. Schon bei 23°C wird die halbracemische Verbindung schwerer löslich.

Mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure bildet der *d,l*-Alanin-benzylester in absol. Äthanol ein Dibenzoyl-tartrat, aus dem durch Hydrolyse ein *d*-Alanin mit einem optischen Reinheitsgrad von etwa 70% in einer Ausbeute von rund 65% zu erhalten ist. Aus dem Hydrochlorid der Mutterlauge läßt sich durch Lösen in absol. Äthanol und Fällen mit absol. Äther ein Gemisch von *racem.* Alanin-Hydrochlorid (gut ausgebildete Prismen) und *l*-Alanin-Hydrochlorid (feine Nadeln) isolieren, das durch Abschlämmen bequem in seine Bestandteile zerlegbar ist. Die Nadeln sind praktisch reines *l*-Alanin-Hydrochlorid, welches man auf diese Art in etwa 50-proz. Ausbeute gewinnt.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Ester-Hydrochloride wurden nach A. Kossel¹⁾ dargestellt und daraus die freien Ester nach der bekannten Methode von E. Fischer²⁾ erhalten.

Erstmalig nach diesem Verfahren wurden dargestellt: *d,l*-Alanin-benzylester durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Suspension von *d,l*-Alanin in Benzylalkohol, wobei die Temperatur konstant auf 100°C gehalten wurde. Farbloses, kaum riechendes Öl vom Sdp._{0.0004} 77–79°; Ausb. 69%.

C₁₀H₁₃O₂N (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 67.38 H 7.47 N 7.84

d,l-Alanin-β-phenyl-äthylester wurde dargestellt wie *d,l*-Alanin-benzylester. Farbloses, kaum riechendes Öl. Ausb. 67%; Sdp._{0.0004} 83°, Sdp.₁₄ 151°.

C₁₁H₁₅O₂N (193.2) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 68.95 H 7.47 N 6.81

Dibenzoyl-*d*-weinsäure wurde erhalten nach L. Butler und L. H. Cretcher³⁾. Schmp. 89–90°, Ausb. 90%; $[\alpha]_D^{25}$: –112.5° (*c* = 1.138, in Äthanol).

Monobenzoyl-*d*-weinsäure wurde erstmalig dargestellt, da sich das Verfahren nach Dessaignes⁴⁾ nicht reproduzieren ließ. 45 g Dibenzoyl-*d*-weinsäure-monohydrat oder -anhydrid werden mit 250 ccm Wasser 10 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wird von ausgeschiedener Benzoesäure und nicht umgesetzter Dibenzoyl-*d*-weinsäure abfiltriert. Die Mutterlauge wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Benzol unter Zusatz von 20% Äthanol umkristallisiert: farblose, bis zu 1 cm lange Nadeln; Ausb. 45%. Schmp. 202–203°; $[\alpha]_D^{25}$: –4.4° (*c* = 1.14, in Äthanol).

C₁₁H₁₀O₇ (254.2) Ber. C 51.97 H 3.97 Gef. C 51.70 H 3.62

Spaltung des *d,l*-Phenylalanin-äthylesters mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure: 7 g *d,l*-Phenylalanin-äthylester werden bei 21° mit einer Lösung von 6.8 g Dibenzoyl-*d*-weinsäure in 50 ccm absol. Äthanol vereinigt. Nach etwa 30 Min. beginnen sich farblose, fadenförmige Kristalle abzuscheiden. Nach 2stdg. Stehenlassen wird abgesaugt und getrocknet: *d*-Phenylalanin-äthylester-dibenzoyl-d-tartrat; Schmp. 137–139°, $[\alpha]_D^{25}$: –71.4° (*c* = 0.2872, in Äthanol). Liegt der Drehwert unterhalb von –71.0° ± 1°, so wird aus absol. Isopropanol unter Verwendung von 15 ccm auf 1 g des Salzes umkristallisiert.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 4145 [1891].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 433 [1901].

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 55, 2605 [1933].

⁴⁾ Jahresber. Fortschr. Chemie 1857, 307.

Zur Hydrolyse wird das Salz mit 50 ccm 10-proz. Salzsäure, u. U. unter Erwärmen, geschüttelt, von ausgeschiedener Dibenzoyl-*d*-weinsäure abfiltriert, deren noch in Lösung befindlicher Rest mit Äther extrahiert und das gesamte Wasser i. Vak. abgedampft. Aus dem zurückgebliebenen Hydrochlorid wird das *d*-Phenyl-alanin mit 15-proz. Ammoniak in Freiheit gesetzt; $[\alpha]_D^{20}$: +32.7° ($c = 1.4816$, in Wasser). E. Fischer und W. Schoeller⁵⁾ ermittelten für das natürliche *l*-Phenyl-alanin den Wert $[\alpha]_D^{20}$: -35.1°.

Von der Mutterlauge wird möglichst sofort das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der getrocknete Rückstand schmilzt bei 143–145°, $[\alpha]_D^{20}$: -30.1° ($c = 0.2828$, in Äthanol). Hydrolyse wie oben beschrieben: *l*-Phenyl-alanin, $[\alpha]_D^{20}$: -25.6° ($c = 0.528$, in Wasser).

In vier Ansätzen wurde auf Reproduzierbarkeit geprüft:

	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>d</i> -Phenyl-alanin	
1. Fraktion:	1. 136–139°	-62.6°	+32.6°	
	2. 134–139°	-71.0°	+31.8°	
	3. 139–144°	-64.2°	+33.9°	
	4. 136–144°	-67.4°	+34.0°	
	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>l</i> -Phenyl-alanin	Aufgearb. nach:
2. Fraktion:	1. 139–142°	-45.8°	-15.6°	48 Stdn.
	2. 149–154°	-48.6°	- 9.4°	96 Stdn.
	3. 145–149°	-47.1°	-21.0°	24 Stdn.
	4. 149–152°	-39.1°	-25.8°	4 Stdn.

Spaltung des *dl*-Valin-äthylesters mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure: Zu 7 g *dl*-Valin-äthylester wird bei 21° eine Lösung von 9.1 g Dibenzoyl-*d*-weinsäure in 100 ccm absol. Äthanol gegeben. Es scheiden sich sehr langsam farblose Säulen ab. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und getrocknet: *l*-Valin-äthylester-dibenzoyl-*d*-bitartrat, Schmp. 180–181°; $[\alpha]_D^{20}$: -75.2° ($c = 0.246$, in Äthanol). Die Hydrolyse, wie oben beschrieben, ergibt *l*-Valin, $[\alpha]_D^{20}$: +12.2° ($c = 0.9041$, in Wasser). S. Fränkel und K. Gallia⁶⁾ geben für das optisch reine *l*-Valin den Wert $[\alpha]_D^{20}$: +13.9° ($c = 0.9$, in Wasser).

Zur Mutterlauge absol. zugesetzt filtriert ab
 und getrocknet: $[\alpha]_D^{20}$: -75.2°
 beschrieben, liefert $[\alpha]_D^{20}$: +12.2°
 $c = 0.9041$

Von der Mutterlauge wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Beim Behandeln des Rückstandes mit Äther, Abtrennen und Verdampfen desselben hinterbleiben 3.2 g des überschüss. Esters. Der krist. Rückstand schmilzt zwischen 148 und 150°, $[\alpha]_D^{20}$: -57.6° ($c = 0.243$, in Äthanol). Hydrolyse wie oben beschrieben: *d*-Valin, $[\alpha]_D^{20}$: -12.2° ($c = 0.9398$, in Wasser).

In vier Ansätzen wurde auf Reproduzierbarkeit geprüft:

	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>l</i> -Valin
1. und 2. Fraktion:	1. 186°	-70.9°	+10.5°
	182–183°	-77.5°	
	2. 184–193°	-77.2°	+11.9°
	173–179°	-71.2°	
3.	182–184°	-75.7°	+13.3°
3. Fraktion:	1. 155–161°	-49.9°	- 6.9°
	2. 154–159°	-53.0°	- 6.8°
	3. 153–157°	-53.2°	-11.6°
	4. 146–152°	-50.9°	opt. inakt.

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. 857, 9 [1907]. ⁶⁾ Biochem. Z. 184, 315 [1923].

Spaltung des *d,l*-Alanin-benzylesters mit Dibenzoyl-*d*-weinsäure: Zu 6 g *d,l*-Alanin-benzylester werden bei 21° 6.6 g Dibenzoyl-*d*-weinsäure, gelöst in 45 ccm absol. Äthanol, gegeben. Die Kristallisation erfolgt sehr langsam in farblosen Nadelbüscheln. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und getrocknet: *d*-Alanin-benzylester-dibenzoyl-*d*-tartrat, Schmp. 146–149°, $[\alpha]_D^{25}$: -33.5° ($c = 0.2541$, in Äthanol). Die Hydrolyse, wie oben beschrieben, liefert *d*-Alanin-Hydrochlorid, $[\alpha]_D^{25}$: -7.0° ($c = 2.0038$, in Wasser). Von E. Fischer⁷⁾ wird für das optisch reine *l*-Alanin-Hydrochlorid $[\alpha]_D$: $+10.4^\circ$ angegeben.

Von der Mutterlauge wird der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird getrocknet: Schmp. 116–127°, $[\alpha]_D^{25}$: -55.3° ($c = 0.2531$, in Äthanol).

Die Hydrolyse erfolgt wie oben beschrieben. Das Hydrochlorid wird in wenig absol. Äthanol gelöst und mit absol. Äther gefällt. Dabei kristallisieren Prismen neben Nadeln. Letztere werden mit Äther abdekantiert und getrocknet: *l*-Alanin-Hydrochlorid, $[\alpha]_D^{25}$: $+10.2^\circ$ ($c = 2.0024$, in Wasser).

Die Prüfung auf Reproduzierbarkeit ergab folgendes Bild:

	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>d</i> -Alanin-Hydrochlorid
1. Fraktion:	1. 137–143°	-38.6°	-6.8°
	2. 149°	-49.7°	-7.4°
	3. 138–146°	-52.6°	-7.1°
	4. 139–145°	-46.3°	-6.2°
	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>l</i> -Alanin-Hydrochlorid
2. Fraktion:	1. 118–125°	-56.4°	$+7.1^\circ$
	2. 121–123°	-58.4°	$+10.3^\circ$
	3. 115–123°	-59.1°	$+10.1^\circ$
	4. 116–125°	-55.6°	$+10.3^\circ$

Spaltung des *d,l*-Alanin-benzylesters mit *d*-Weinsäure: Zu 7.3 g *d,l*-Alanin-benzylester wird bei 21° eine Lösung von 6.1 g *d*-Weinsäure in 80 ccm absol. Äthanol gegeben. Die Kristallisation erfolgt langsam unter Abscheidung farbloser Blättchen. Nach 24 Stdn. wird abgesaugt und getrocknet: *l*-Alanin-benzylester-*d*-bitartrat; Schmp. 136–148°, $[\alpha]_D^{25}$: $+31.9^\circ$ ($c = 0.501$, in Äthanol).

Das Ester-bitartrat wird zersetzt, indem man es in eine mit Äther überschichtete gesättigte Kaliumcarbonatlösung einträgt und durchschüttelt. Der Äther, der den freien Ester enthält, wird abgetrennt und abdestilliert. Der zurückbleibende Ester wird mit 10-proz. Salzsäure unter Erwärmen hydrolysiert. Die erkaltete Lösung wird ausgeäthert und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Aminosäure-Hydrochlorid wird in wenig absol. Äthanol gelöst, mit Äther ausgefällt und getrocknet: *l*-Alanin-Hydrochlorid, $[\alpha]_D^{25}$: $+9.9^\circ$ ($c = 1.924$, in Wasser).

Von der Mutterlauge wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der krist. Rückstand schmilzt zwischen 124 und 129°, $[\alpha]_D^{25}$: $+10.9^\circ$ ($c = 0.5037$, in Äthanol).

Hydrolyse wie oben beschrieben: *d*-Alanin-Hydrochlorid, $[\alpha]_D^{25}$: -8.2° ($c = 2.0136$, in Wasser).

In vier weiteren Ansätzen wurde auf Reproduzierbarkeit geprüft:

	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>l</i> -Alanin-Hydrochlorid	Temp.
1. Fraktion:	1. 136–148°	$+22.0^\circ$	$+9.6^\circ$	21°
	2. 121–130°	$+9.9^\circ$	$+8.4^\circ$	23°
	3. 120–128°	$+11.8^\circ$	$+6.2^\circ$	23°
	4. 139–148°	$+27.7^\circ$	$+10.0^\circ$	21°

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 464 [1906].

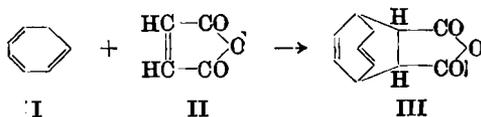
	Schmp.	$[\alpha]_D$	<i>d</i> -Alanin-Hydrochlorid	Temp.
2. Fraktion:	1. 122–126°	+11.1°	–9.0°	21°
	2. 129–134°	+11.0°	–4.6°	23°
	3. 125–131°	+ 8.0°	–3.2°	23°
	4. 121–126°	+10.1°	–9.6°	21°

254. Kurt Alder und Günter Jacobs: Über Dien-Synthesen mit Cyclohepta-trien-(1.3.5)*

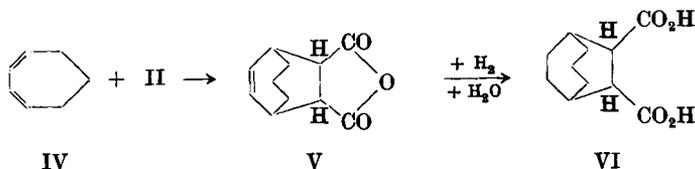
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rhein]
(Eingegangen am 14. September 1953)

Sowohl ein nach Willstätter-Kohler hergestelltes Cyclohepta-trien-(1.3.5) als auch ein nach Meerwein bereitetes Präparat verhalten sich bei der Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid, mit Fumar-säure-dichlorid und mit Acetylen-dicarbon-säure-ester, als ob Nor-caradien vorläge. Ein Konstitutionsbeweis für die Addukte wird gegeben, ihre Konfiguration weitgehend festgelegt. Der Übergang von Cyclohepta-trien-(1.3.5) in Norcaradien bei der Dien-Synthese wird als eine „intracyclische Dien-Synthese“, der inverse Zerfall als „intracyclischer Retro-Dien-Zerfall“ aufgefaßt.

Für die Darstellung des Cyclohepta-triens-(1.3.5) (I) hat R. Willstätter¹⁾ eine Vorschrift gegeben, die später von E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter und H. T. Thomsen²⁾ vereinfacht werden konnte. Kohler und Mitarbb. haben ihr Präparat an Maleinsäure-anhydrid addiert und versucht, das Ad-dukt mit dem schon bekannten³⁾ Addukt V von Cyclohepta-dien-(1.3) an Maleinsäure-anhydrid zu verknüpfen. Da sich allgemein Triene bei Dien-Synthesen wie Diene verhalten⁴⁾, war für das Additionsprodukt die Konstitution III wahrscheinlich. Bei der katalytischen Hydrierung nahm die Verbindung je nach den Versuchsbedingungen zwei oder vier Atome Wasserstoff auf. Die



gesättigte Tetrahydro-Verbindung erwies sich als verschieden von der Säure VI, die durch Dien-Synthese von Cyclohepta-dien-(1.3) (IV) mit Maleinsäure-anhydrid und nachfolgender Hydrierung erhalten wird.



*) Zur Kenntnis der Dien-Synthese, XL. Mittel.; XXXIX. Mittel., Chem. Ber. 86, 1372 [1953].

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 81, 1544 [1898]. ²⁾ J. Amer. chem. Soc. 61, 1057 [1939].

³⁾ W. Koch, Dissertat. Kiel, 1932.

⁴⁾ K. Alder, Chemie 55, 55 [1942].