

gelassen. Das Amidin stellt ein aromatisch riechendes Öl dar, das sich im Ölpumpenvakuum unzerstört destillieren läßt. n_D^{20} 1.5110.

$C_{10}H_{18}N_4$ (194.1) Ber. C 61.90 H 9.28 N 28.80 Gef. C 61.28 H 9.21 N 28.09

5. Bispyrazolone

0.05 Mol Acetessigester bzw. Propionylessigester-thiosemicarbazon werden in 300 ccm 1-proz. Natronlauge unter Schütteln gelöst und 12 Stdn. mit 500 g 4-proz. Natriumamalgam bei 40° behandelt. Nach dem Ansäuern der Lösung fallen die Bispyrazolone aus, die aus verd. Natronlauge mit verd. Essigsäure umgefällt werden.

4.4'-Bis-[3-methyl-pyrazolon-(5)]: Ausb. 62 % d. Th.; Zers.-P. 308—312°¹¹⁾.

$C_8H_{10}N_4O_2$ (194.2) Ber. C 49.47 H 5.15 Gef. C 49.40 H 5.45

Tetraacetylderivat: Schmp. 128—129°¹¹⁾.

$C_{16}H_{18}N_4O_6$ (362.3) Ber. C 53.03 H 5.00 N 15.46 Gef. C 53.46 H 5.08 N 15.26

4.4'-Bis-[3-äthyl-pyrazolon-(5)]: Ausb. 89 % d. Th.; Zers.-P. 268°.

$C_{10}H_{14}N_4O_2$ (222.3) Ber. C 54.04 H 6.34 Gef. C 53.83 H 6.52

Dihydrochlorid

$C_{10}H_{14}N_4O_2 \cdot 2HCl$ (295.2) Ber. C 40.89 H 5.45 Gef. C 41.30 H 5.50

GÜNTER LOSSE und MANFRED AUGUSTIN

Racematspaltung des DL-Serins¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 31. Oktober 1957)

DL-Serin-benzylester wird mit Dibenzoyl-D-weinsäure über das neutrale Salz in methanolischer Lösung in die optischen Antipoden gespalten. Diese lassen sich ebenso wie die Antipoden der freien Säure in guter Ausbeute optisch rein gewinnen.

Durch Synthesen über Acylamino- oder Phthalimido-malonester sind in neuerer Zeit auch eine Reihe von komplizierteren Aminosäuren wie z. B. Serin, Tyrosin, Tryptophan, Asparaginsäure, Cystein leicht und in größeren Mengen zugänglich geworden. Für die Gewinnung optisch aktiver Aminosäuren wird deshalb in den meisten Fällen der synthetische Weg mit anschließender Antipodenspaltung größere Bedeutung erlangen als die Isolierung dieser Stoffe aus Naturprodukten. Ein Mangel des synthetischen Verfahrens besteht jedoch noch darin, daß die meisten der bisher ausgeführten chemischen oder enzymatischen Aminosäurespaltungen kostspielig oder zeitraubend sind.

¹⁾ V. Mitteil. über die Racematspaltung von Aminosäureestern; IV. Mitteil.: G. Losse und H. Jeschke, Chem. Ber. 90, 1275 [1957].

Wie sich am Beispiel der Ester einfacher DL-Aminosäuren gezeigt hat¹⁾, lassen sich diese durch Racematspaltung mit D-Weinsäure oder Dibenzoyl-D-weinsäure einfach und schnell sowohl in die optisch aktiven Formen als auch in die Antipoden der Aminosäuren selbst überführen. Um die allgemeine Anwendbarkeit dieses Verfahrens zu prüfen, haben wir nunmehr unsere Untersuchungen auf eine Reihe weiterer Aminosäureester ausgedehnt. In der vorliegenden Arbeit wird die Racematspaltung des DL-Serin-benzylesters beschrieben.

DL-Serin-benzylester liefert mit Dibenzoyl-D-weinsäure im Mol.-Verhältnis 2:1 in methanolischer Lösung das neutrale Salz, welches jedoch aus der Lösung auskristallisiert, ohne daß Spaltung eintritt. Wendet man einen Überschuß an Dibenzoylweinsäure an, der dem Mol.-Verhältnis des Hydrogentartrates entspricht, so scheidet sich nicht das saure Salz aus, sondern es findet glatte Auftrennung über die diastereomeren Neutralsalze statt. Annähernd die Hälfte des gebildeten Salzes kristallisiert als D-Ester-dibenzoyl-D-tartrat aus der Lösung aus, während der Rest als Salz des Antipoden mit überschüssiger Dibenzoylweinsäure in der Lösung bleibt. Die optischen Reinheitsgrade der diastereomeren Rohartrate betragen mehr als 85%. Dem Spaltungsverlauf nach zeigt damit das Serin eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Alanin²⁾.

Die Esterdibenzoyltartrate lassen sich, wie früher beschrieben¹⁾, in die antipodischen Esterhydrochloride, Ester und Aminosäuren mit gleichem Reinheitsgrad überführen. Durch einmaliges Umkristallisieren für sich oder durch Gewinnung aus den gereinigten Tartraten erhält man die Antipoden des Esterhydrochlorides oder der Säure optisch rein.

Herrn Professor Dr. W. LANGENBECK danken wir für sein Interesse an vorliegender Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Darstellung der Ausgangsstoffe

Dibenzoyl-D-weinsäure: Nach C. L. BUTLER und L. H. CRETCHER³⁾ aus D-Weinsäure und Benzoylchlorid. Schmp. 90°; $[\alpha]_D^{20}$: -112.8° ($c = 1.08$, in Äthanol).

DL-Serin-benzylester-hydrochlorid: 10 g DL-Serin wurden in 250 ccm Benzylalkohol suspendiert und trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, das DL-Serin-benzylester-hydrochlorid mit viel Äther ausgefällt, nochmals verestert und aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Schmp. 156–159° (Zers., korr.). Ausb. 10 g.

$C_{10}H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (231.7) Ber. C 51.94 H 6.06 N 6.06 Gef. C 51.61 H 6.19 N 6.21

DL-Serin-benzylester: Aus 10 g Benzylesterhydrochlorid nach G. HILLMANN⁴⁾ mit 2-proz. gesättigter ammoniakalischer Chloroformlösung. Ausb. 6.75 g (79% d. Th.).

B. Racematspaltung des DL-Serin-benzylesters

6.75 g DL-Serin-benzylester wurden mit 10 ccm absol. Methanol verdünnt, filtriert und die Mischung mit der Lösung von 12.6 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 35 ccm absol. Methanol bei Zimmertemp. versetzt. Nach kurzer Zeit setzte die Kristallisation des D-Serin-benzylester-dibenzoyl-D-tartrates ein und war nach 48 Std. beendet. Das auskristallisierte Salz (6–7 g)

²⁾ W. LANGENBECK und O. HERBST, Chem. Ber. **86**, 1524 [1953].

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

⁴⁾ Z. Naturforsch. **1**, 682 [1946].

wurde abgesaugt und aus absol. Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (75% d. Th.) optisch reines Salz vom Schmp. 165–168° (Zers., korr.). $[\alpha]_D^{20}$: -65.5° ($c = 0.244$, in Methanol).

$C_{38}H_{40}N_2O_{14}$ (748.7) Ber. C 60.96 H 5.34 N 3.74 Gef. C 60.60 H 5.13 N 3.88

Durch Zugabe von Äther zur Mutterlauge des Spaltansatzes wurden weitere 1–2 g Salz mit geringerer optischer Reinheit isoliert. Die überschüss. Dibenzoylweinsäure enthaltende Lösung wurde i. Vak. bis fast zur Trockne eingengt und das *L-Serin-benzylester-dibenzoyl-D-tartrat* mit viel absol. Äther ausgefällt. Ausb. 4.0 g (62% d. Th.); Schmp. 143–147° (Zers., korr.) $[\alpha]_D^{20}$: -70.3° ($c = 0.366$, in Methanol).

$C_{38}H_{40}N_2O_{14}$ (748.7) Ber. C 60.96 H 5.34 N 3.74 Gef. C 60.17 H 5.27 N 3.84

C. Gewinnung der optisch aktiven Serin-benzylester-hydrochloride

D-Serin-benzylester-hydrochlorid: In die Suspension von *D-Serin-benzylester-dibenzoyl-D-tartrat* in wenig absol. Methanol wurde bis zur Sättigung trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet, wobei das Salz in Lösung ging. Durch Zugabe von absol. Äther wurde das *D-Serin-benzylester-hydrochlorid* ausgefällt und aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Ausb. 80% d. Th., bez. auf das Tartrat. Schmp. 174–175° (Zers., korr.). $[\alpha]_D^{20}$: $+4.12^\circ$ ($c = 4.60$, in Methanol).

$C_{10}H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (231.7) Ber. C 51.94 H 6.06 N 6.06 Gef. C 51.96 H 6.30 N 5.99

Wie die Verseifung zum Aminosäure-hydrochlorid zeigte, wurde damit das *D-Serin-benzylester-hydrochlorid* in einer optischen Reinheit von 95.5% erhalten.

L-Serin-benzylester-hydrochlorid: Bei der Überführung von *L-Serin-benzylester-dibenzoyl-D-tartrat* in *L-Serin-benzylester-hydrochlorid* erzielten wir auf dieselbe Weise den optischen Reinheitsgrad 85%. Durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol/Äther gewannen wir die optisch reine Verbindung in 80-proz. Ausb., bezogen auf Tartrat. $[\alpha]_D^{20}$: -4.19° ($c = 4.53$, in Methanol), entspr. 97.2% optischer Reinheit.

$C_{10}H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (231.7) Ber. N 6.06 Gef. N 6.12

D. Gewinnung der optisch aktiven Serin-hydrochloride

D-(–)-Serin-hydrochlorid: *D-Serin-benzylester-hydrochlorid* wurde mit der 20fachen Menge konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung mehrmals ausgeäthert und das als Verdampfungsrückstand der Extrakte verbleibende Öl mit absol. Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 91% d. Th. *D-(–)-Serin-hydrochlorid*; Schmp. 130–133°. $[\alpha]_D^{20}$: -13.6° ($c = 2.17$, in *n*HCl).

E. FISCHER und W. A. JACOBS⁵⁾ geben für *D-Serin-hydrochlorid* $[\alpha]_D^{20}$: -14.32° (0.5 g in 5.59 g *n*HCl) an, die optische Reinheit des erhaltenen Produktes betrug somit 95%.

$C_3H_7NO_3 \cdot HCl$ (141.6) Ber. C 25.53 H 5.67 N 9.85 Gef. C 24.81 H 5.68 N 9.81

L-(+)-Serin-hydrochlorid wurde auf dieselbe Weise aus *L-(–)-Serin-benzylester-hydrochlorid* erhalten. Ausb. 86% d. Th., Schmp. 126–129°. $[\alpha]_D^{20}$: $+14.02^\circ$ ($c = 2.36$, in *n*HCl), entspr. einem optischen Reinheitsgrad von 95%. F. SCHNEIDER⁶⁾ gibt für die optisch reine Verbindung $[\alpha]_D^{20}$: $+14.75^\circ$ (in *n*HCl) an.

$C_3H_7NO_3 \cdot HCl$ (141.6) Ber. C 25.53 H 5.67 N 9.85 Gef. C 25.11 H 5.41 N 9.79

Aus den aktiven Serin-hydrochloriden lassen sich auf üblichem Wege mit Ammoniak die Antipoden der freien Aminosäure gewinnen.

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 2946 [1906].

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 529, 10 [1937].