

GÜNTER LOSSE, RUTH WAGNER, PETER NEULAND
und JOACHIM RATEITSCHAK

**Racematspaltung des DL-Norvalins, DL-Norleucins,
DL-Methionins und der DL-Phenylaminoessigsäure¹⁾**

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

(Eingegangen am 28. Juli 1958)

Es wird die Racemattrennung von Norvalin, Norleucin, Methionin und Phenylaminoessigsäure über ihre Ester unter Verwendung von D-Weinsäure, D-Weinsäure-monomethyläther und Dibenzoyl-D-weinsäure beschrieben.

Zur Salzbildung fähige Racemate bilden mit optisch aktiven Säuren oder Basen nach den jeweiligen Versuchsbedingungen entweder diastereomere, häufig aber auch partiell racemische Salze. Eine Antipodentrennung ist dabei nur über das diastereomere Salz möglich.

Wie von uns schon an anderen Beispielen gezeigt wurde¹⁾, läßt sich in der Verbindungsklasse der DL-Aminosäureester die Kristallisation der Antipoden in Form diastereomerer Salze immer dadurch erreichen, daß Estergruppe, optisch aktiver Hilfsstoff und Lösungsmittel systematisch verändert werden. In der folgenden Tabelle sind die Versuchsbedingungen aufgeführt, unter welchen sich Norvalin, Norleucin, Methionin und Phenylaminoessigsäure über ihre Ester am zweckmäßigsten in die aktiven Komponenten trennen lassen. Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur ausgeführt.

Aus der letzten Spalte der Tabelle sind die erzielten Trenneffekte ersichtlich. Es sind hier die den diastereomeren Rohtartraten zugrunde liegenden optischen Reinheitsgrade der Ester angeführt, wobei immer das L- und das D-Estersalz praktisch quantitativ und in jeweils gleichen Mengenanteilen isoliert wurden. Die Reinheitsgrade wurden ermittelt durch Spaltung der Estertartrate zu den freien Aminosäuren mit bekannter spezifischer Drehung.

Durch Zerlegung der Estertartrate mit Ammoniak in inerten Lösungsmitteln erhält man die antipodischen Ester. Diese können mit ätherischem Chlorwasserstoff in ihre Hydrochloride übergeführt oder durch Erhitzen mit 20-proz. Salzsäure zu den Aminosäure-hydrochloriden verseift werden. Die Ausbeuten bei jeder dieser Operationen sind praktisch quantitativ. Das Umkristallisieren der Rohprodukte zu den optisch reinen Antipoden wird, je nachdem ob man Wert auf die Aminoester oder die Aminosäuren legt, auf der Tartrat-, Esterhydrochlorid- oder Aminosäurestufe vorgenommen.

Wie die Tab. zeigt, ist die Phenylaminoessigsäure unter den geprüften Aminosäuren die einzige, bei welcher diese Methode nur wenig günstige Trenneffekte liefert.

¹⁾ VIII. Mitteil. über die Racematspaltung von Aminosäureestern; VI. und VII. Mitteil.: J. prakt. Chem. [1958], im Druck. V. Mitteil.: G. LOSSE und M. AUGUSTIN, Chem. Ber. 91, 157 [1958].

Racematspaltung von Aminosäureestern

DL-Aminosäure	Zur Antipodentrennung verwendeter Ester	Mole Hilfsstoff auf 1 Mol Ester	Lösungsmittel	Kristallisat	Mutterlauge	optische Reinheit der getrennten Estertertrate L D
Norvalin	Benzyl-	1 Ws*)	Methanol/ Äthanol	L-Norvalin- benzylester- D-hydrogen- tartrat	D-Norvalin- benzylester- D-hydrogen- tartrat	80—90 % 70 %
Norleucin	Benzyl-	1 Ws	Äthanol	L-Norleucin- benzylester- D-hydrogen- tartrat	D-Norleucin- benzylester- D-hydrogen- tartrat	75 % 60—70 %
Phenylamino- essigsäure	Benzyl-	1 Wsm **)	Isopropyl- alkohol	L-Norleucin- benzylester- D-hydrogen- monomethyl- tartrat	D-Norleucin- benzylester- D-hydrogen- monomethyl- tartrat	60 % 30 %
Phenylamino- essigsäure	Äthyl-	1 Dbws***)	Methanol	L-Phenylglycin- äthylester- dibenzoyl- D-hydrogen- tartrat	D-Phenylglycin- äthylester- dibenzoyl- D-hydrogen- tartrat	20—30 % 20 %
Methionin	Methyl-	2 Ws	Methanol	L-Methionin- methyl- ester- D-hydrogen- tartrat	D-Methionin- methyl- ester- D-hydrogen- tartrat + 1 Ws	75 % 75 %

*) Ws = D-Weinsäure

**) Wsm = D-Weinsäure-monomethyläther

***) Dbws = Dibenzoyl-D-weinsäure

Darüber hinaus bereitete auch die Verseifung der antipodischen Phenylglycin-äthylester Schwierigkeiten, bei der sich partielle Racemisierungen nicht umgehen ließen. Die Ursache hierfür ist in der speziellen Gruppierung des Phenylaminoessigesters mit beweglichem H-Atom am Asymmetriezentrum zu suchen. Verbindungen mit analogen Strukturmerkmalen, wie z. B. die Ester der Mandelsäure, zeigen die gleiche Eigenschaft²⁾. Die Methode eignet sich aus diesen Gründen bei der Phenylaminoessigsäure nur zur Gewinnung der antipodischen Ester aus der DL-Verbindung.

Herrn Professor Dr. W. LANGENBECK möchten wir an dieser Stelle für wertvolle Ratschläge danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

A. Norvalin

DL-Norvalin-benzylester-hydrochlorid: Durch zweimaliges Verestern der Aminosäure mit absol. Benzylalkohol/Chlorwasserstoff bei 100°. Ausb. 95 % d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther: Schmp. 124°.

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (243.7) Ber. C 59.00 H 7.78 N 5.74 Gef. C 58.57 H 6.61 N 5.88

DL-Norvalin-benzylester: Aus dem Hydrochlorid durch Behandeln mit ammoniakal. Äther³⁾. Ausb. 92.8 % d. Th.

Racematspaltung: 11.9 g DL-Norvalin-benzylester werden in 70 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen absol. Methanol und Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 8.6 g D-Weinsäure in 195 ccm der Methanol/Äthanol-Mischung bei Zimmertemperatur vereinigt. Die Kristallisation ist nach 20 Stdn. beendet. Ausbeute an *L-Norvalin-benzylester-D-hydrogentartrat* 8.6 g; Schmp. 134–136°, $[\alpha]_D^{20}$: +5.43° ($c = 1.56$, in Wasser).

$C_{16}H_{23}NO_8$ (358.1) Ber. C 53.70 H 6.71 N 3.91 Gef. C 54.30 H 6.49 N 3.89

Aus der Mutterlauge des Spaltansatzes wird durch Einengen i. Vak. mit Äther das *D-Norvalin-benzylester-D-hydrogentartrat* isoliert. Ausb. 11.2 g; Schmp. 105–110°.

$[\alpha]_D^{25}$: +15.6° ($c = 5.0$, in Wasser).

Gef. N 4.01

L- und D-Ester-hydrochlorid: Die diastereomeren Rohsalze werden in der 20fachen Menge absol. Äthers unter Zugabe von 2 % Methanol als Lösungsvermittler suspendiert und bei 0° Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Nach Abtrennen des Ammoniumtartrates und Absaugen des Äthers hinterbleibt der freie Ester, der mit absol. äther. Chlorwasserstoff in sein Hydrochlorid übergeführt wird (Äther/Ammoniak-Verfahren). Ausb. 90 % d. Th., bez. auf Tartrat.

L-Norvalin-benzylester-hydrochlorid: Schmp. 116–117°, $[\alpha]_D^{20}$: –9.0° ($c = 5.2$, in Wasser).

D-Norvalin-benzylester-hydrochlorid: Schmp. 108–110°, $[\alpha]_D^{20}$: +7.5° ($c = 6.7$, in Wasser).

Wie die Verseifung zur Aminosäure ergab, wurden damit die Esterhydrochloride in 86- bzw. 72-proz. optischer Reinheit gewonnen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther gewinnt man in 50-proz. Ausbeute, bezogen auf das Rohprodukt, die optisch reinen Esterhydrochloride.

²⁾ A. MCKENZIE und H. WREN, J. chem. Soc. [London] 115, 602 [1919]; 117, 680 [1920].

³⁾ S. M. McELVAIN und J. F. VOZZA, J. Amer. chem. Soc. 71, 896 [1949].

L-Ester-hydrochlorid: Schmp. 118.5°, $[\alpha]_D^{20}$: -9.84° ($c = 4.8$, in Wasser).

D-Ester-hydrochlorid: Schmp. 118.5°, $[\alpha]_D^{20}$: $+9.87^\circ$ ($c = 5.7$, in Wasser).

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (243.7) Ber. C 59.00 H 7.78 N 5.74

L-Verb. Gef. C 58.67 H 7.67 N 5.98

D-Verb. Gef. C 58.91 H 7.70 N 6.04

Die Benzylester-hydrochloride werden mit 20-proz. Salzsäure 30 Min. auf 100° erhitzt, anschließend wird der Benzylalkohol ausgeäthert und die wäbr. Lösung i. Vak. eingedampft. Ausb. an reinen Aminosäureantipoden 90 % d. Th.

L-Norvalin-hydrochlorid: Schmp. 223–224°, $[\alpha]_D^{20}$: $+23.7^\circ$ ($c = 5.3$, in 5 *n* HCl).

D-Norvalin-hydrochlorid: Schmp. 223–224°, $[\alpha]_D^{20}$: -23.9° ($c = 4.9$, in 5 *n* HCl).

$C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl$ (157.7) Ber. C 39.20 H 7.84 N 9.14

L-Verb. Gef. C 39.10 H 7.97 N 9.07

D-Verb. Gef. C 39.06 H 7.99 N 9.09

Der Literaturwert⁴⁾ für Norvalin in 5 *n* HCl beträgt $[\alpha]_D$: $\pm 25.0^\circ$.

B. Norleucin

DL-Norleucin-benzylester-hydrochlorid wird entsprechend wie DL-Norvalin-benzylester-hydrochlorid gewonnen. Ausb. 76 % d. Th. Nach dem Umkristallisieren Schmp. 128°.

$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ (257.7) Ber. C 60.58 H 7.78 N 5.44 Gef. C 60.35 H 7.86 N 5.86

DL-Norleucin-benzylester: Aus dem Hydrochlorid nach i. c.³⁾. Ausb. 93 % d. Th.

$C_{13}H_{19}NO_2$ (221.3) Ber. N 6.34 Gef. N 6.64

D-Weinsäure-monomethyläther: Durch Methylieren von D-Weinsäure mittels Dimethylsulfats nach W. N. HAWORTH⁵⁾. Das rohe Methylierungsprodukt wird durch Extrahieren mit Äther im Soxhlet gereinigt. Schmp. 172°, $[\alpha]_D^{20}$: $+43.0^\circ$ ($c = 3.0$, in Wasser).

a) Spaltung des DL-Norleucin-benzylesters mit D-Weinsäure

5.0 g DL-Norleucin-benzylester werden mit 3.4 g D-Weinsäure in 200 ccm absol. Äthanol bei 20° vereinigt. Nach 40 Stdn. ist die Abscheidung von *L-Norleucin-benzylester-D-hydrogentartrat* beendet. Ausb. 4.0 g; Schmp. 153°, $[\alpha]_D^{20}$: $+1.77^\circ$ ($c = 2.0$, in Wasser).

$C_{17}H_{25}NO_8$ (371.4) Ber. N 3.77 Gef. N 3.79

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol gewinnt man das Tartrat optisch rein. Schmp. 157–158°, $[\alpha]_D^{20}$: 0° ($c = 1.9$, in Wasser).

Ber. N 3.77 Gef. N 3.78

Aus der Mutterlauge des Spaltansatzes isoliert man durch Einengen i. Vak. und Fällung mit Äther das D-Ester-hydrogentartrat. Ausb. 3.5 g, Schmp. 145°. $[\alpha]_D^{20}$: $+19.7^\circ$ ($c = 1.5$, in Wasser).

Gef. N 3.88

Das durch Umkristallisieren erhaltene optisch reine D-Estersalz liefert folgende Daten: Schmp. 149°, $[\alpha]_D^{20}$: $+20.3^\circ$ ($c = 1.1$, in Wasser).

Gef. N 3.73

L- und D-Ester-hydrochloride: Die Verbindungen werden, ausgehend von den reinen Tartraten, wie beim Norvalin nach dem Äther/Ammoniak-Verfahren gewonnen. Ausb. 95 % d. Th.

⁴⁾ J. P. GREENSTEIN und Mitarbb., J. biol. Chemistry **182**, 451 [1950].

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] **107**, 8 [1915].

L-Norleucin-benzylester-hydrochlorid: Schmp. 120°, $[\alpha]_D^{20}$: -13.6° ($c = 1.2$, in Äthanol).

D-Norleucin-benzylester-hydrochlorid: Schmp. 118°, $[\alpha]_D^{20}$: $+13.3^\circ$ ($c = 1.8$, in Äthanol).

$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ (257.7) Ber. C 60.58 H 7.78 N 5.44

L-Verb. Gef. C 60.40 H 7.67 N 5.54

D-Verb. Gef. C 60.09 H 7.91 N 5.43

Die Drehwerte der Ester-hydrochloride ließen sich durch Umkristallisieren nicht weiter steigern. Ihre Verseifung lieferte optisch reines L- und D-Norleucin-hydrochlorid. Die Ester-hydrochloride waren damit optisch rein.

Der aus ihnen mit ammoniakalischem Äther³⁾ freigesetzte reine L-Benzylester (D-Benzylester) besaß die spezif. Drehung -6.9° ($c = 3.0$, in Äthanol) [$+7.0^\circ$ ($c = 3.1$, in Äthanol)]. Die Überführung der diastereomeren Rohartrate in die Esterhydrochloride lieferte Verbindungen mit den Werten:

L-Ester-hydrochlorid: Schmp. 117°, $[\alpha]_D^{20}$: -10.5° .

Gef. N 5.68

D-Ester-hydrochlorid: Schmp. 114°, $[\alpha]_D^{20}$: $+7.3^\circ$.

Gef. N 5.78

Sie besaßen damit optische Reinheitsgrade von 76 bzw. 55 %.

L- und D-Norleucin-hydrochlorid: Die Verseifung wird, ausgehend von reinen Esterhydrochloriden, analog wie beim Norvalin ausgeführt. Ausb. 98 % d. Th.

L-Norleucin-hydrochlorid: Sublimiert bei 275–280°, $[\alpha]_D^{20}$: $+23.9^\circ$ ($c = 1.2$, in 10-proz. Salzsäure).

D-Norleucin-hydrochlorid: Sublimiert bei 270°, $[\alpha]_D^{20}$: -23.3° ($c = 1.5$, in 10-proz. Salzsäure).

$C_6H_{13}NO_2 \cdot HCl$ (167.6) Ber. C 42.98 H 8.35 N 8.35

L-Verb. Gef. C 43.08 H 8.61 N 8.45

D-Verb. Gef. C 43.38 H 8.41 N 8.48

Der Literaturwert⁶⁾ für optisch reines Norleucin-hydrochlorid beträgt $\pm 23.9^\circ$.

b) Spaltung des DL-Norleucin-benzylesters mit D-Weinsäure-monomethyläther

2.3 g DL-Norleucin-benzylester und 1.7 g Monomethyl-weinsäure werden gesondert in insgesamt 80 ccm absol. Isopropylalkohol gelöst und die Lösungen bei Zimmertemperatur vereint. Nach 2 Tagen wird der Niederschlag von *L-Norleucin-benzylester-monomethyl-D-hydrogentartrat* abgesaugt. Ausb. 2.0 g, Schmp. 150–152°, $[\alpha]_D^{20}$: $+3.44^\circ$ ($c = 1.5$, in Wasser).

$C_{18}H_{27}NO_8$ (385.4) Ber. C 56.10 H 7.01 N 3.63 Gef. C 55.80 H 7.07 N 4.02

Aus der Mutterlauge des Spaltansatzes lassen sich 1.5 g *D-Norleucin-benzylester-monomethyl-D-hydrogentartrat* gewinnen. Schmp. 85–90°, $[\alpha]_D^{20}$: $+23.4^\circ$ ($c = 1.2$, in Wasser).

Gef. N 4.24

L- und D-Ester-hydrochlorid: Die diastereomeren Benzylester-monomethyl-D-hydrogentartrate werden ohne weitere Reinigung nach dem Äther/Ammoniak-Verfahren in die Esterhydrochloride übergeführt.

L-Ester-hydrochlorid: Schmp. 115°, $[\alpha]_D^{20}$: -8.0° ($c = 2.4$, in Äthanol).

D-Ester-hydrochlorid: Schmp. 112°, $[\alpha]_D^{20}$: $+4.1^\circ$ ($c = 4.2$, in Äthanol).

$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ (257.7) Ber. C 60.58 H 7.78 N 5.44

L-Verb. Gef. C 60.56 H 8.06 N 5.88

D-Verb. Gef. C 60.32 H 8.01 N 5.89

⁶⁾ W. A. H. HUFFMAN und A. W. INGERSOLL, J. Amer. chem. Soc. 73, 3366 [1951].

Die Esterhydrochloride wurden also in 60-proz. bzw. 30-proz. optischer Reinheit gewonnen. Die optisch reinen Antipoden gewinnt man auch hier durch Umkristallisieren der Tartrate oder der Esterhydrochloride und Weiterverarbeitung, wie bei der Weinsäurespaltung des Norleucin-benzylesters beschrieben.

C. Methionin

DL-Methionin: Durch Addition von Methylmercaptan an Acrolein über β -Methylmercapto-propionaldehyd und anschließende Strecker-Synthese⁷⁾.

DL-Methionin-methylester-hydrochlorid: Durch Veresterung der Aminosäure mit absol. Methanol/Thionylchlorid gewonnen⁸⁾. Ausb. 95 % d. Th., Schmp. 116–118°.

DL-Methionin-methylester: Aus dem Hydrochlorid mit ammoniakalischem Äther³⁾, Ausb. 90 % d. Th.

Racematspaltung des DL-Methionin-methylesters: 7.2 g DL-Methylester und 13.3 g D-Weinsäure (Mol.-Verhältnis 1:2) werden in insgesamt 80 ccm absol. Methanol bei 20° angesetzt. Beginnt die Kristallisation nicht innerhalb einer Stunde freiwillig, so impft man die Lösung mit DL-Methionin-methylester-D-hydrogentartrat an. Die Impfkristalle gewinnt man durch Fällung einer dem Spaltansatz entnommenen Probe mit Äther. Nach 12 Stdn. hat sich *L-Methionin-methylester-D-hydrogentartrat* fast quantitativ abgeschieden. Ausb. 5.5 g; Schmp. 137–140°, $[\alpha]_D^{20}$: +26.5° ($c = 3.17$, in Wasser).

$C_{10}H_{19}NO_8S$ (313.3) Ber. C 38.40 H 6.08 N 4.48 Gef. C 38.03 H 6.26 N 4.74

Durch Zugabe von 20 ccm Äther zur Mutterlauge werden weitere 1–1.5 g Salz geringerer optischer Reinheit gewonnen, die man verwirft.

Die durch Ätherzugabe im Anschluß an die Zwischenfraktion ausfallenden Anteile sind *D-Methionin-methylester-D-hydrogentartrat*. Ausb. 5.8 g, Schmp. 130–135°, $[\alpha]_D^{20}$: +3.3° ($c = 3.18$, in Wasser).

Gef. C 38.43 H 6.29 N 4.70

Die Mutterlauge des D-Estersalzes enthält die überschüss. D-Weinsäure.

L- und D-Ester-hydrochlorid: Aus den so erhaltenen diastereomeren Rohtartraten gewinnt man nach dem Äther/Ammoniak-Verfahren in 90-proz. Ausbeute die rohen Esterhydrochloride:

L-Methionin-methylester-hydrochlorid: $[\alpha]_D^{20}$: +20.5° ($c = 3.9$, in Wasser).

D-Methionin-methylester-hydrochlorid: $[\alpha]_D^{20}$: –19.3° ($c = 2.9$, in Wasser).

Da der Literaturwert⁸⁾ für die optisch reinen Methionin-methylester-hydrochloride $\pm 26.3^\circ$ beträgt, wurden diese in einer optischen Reinheit von 70–80 % isoliert. Einmaliges Umkristallisieren aus Alkohol/Äther liefert in 40-proz. Ausbeute, bezogen auf Rohprodukt, die optisch reinen Esterhydrochloride.

L-Ester-hydrochlorid: Schmp. 151–155°, $[\alpha]_D^{20}$: +26.3° ($c = 2.99$, in Wasser).

D-Ester-hydrochlorid: Schmp. 152–154°, $[\alpha]_D^{20}$: –25.8° ($c = 3.19$, in Wasser).

$C_6H_{12}NO_2S \cdot HCl$ (199.7) Ber. C 36.10 H 7.02 N 7.02

L-Verb. Gef. C 36.48 H 7.37 N 7.18

D-Verb. Gef. C 36.05 H 7.06 N 7.29

⁷⁾ E. PIERSON, M. GIELLA und M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. 70, 1450 [1948].

⁸⁾ M. BRENNER und R. W. PFISTER, Helv. chim. Acta 33, 568 [1950]; 34, 2085 [1951].

Zur Verseifung werden die reinen Methylester-hydrochloride 30 Min. mit der 15fachen Menge 20-proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man i. Vak. zur Trockne ein und behandelt den Rückstand mit absol. Äther. Ausbeute praktisch quantitativ.

L-Methionin-hydrochlorid: Schmp. 233 – 236° (Umwandlungspunkt 168 – 171°), $[\alpha]_D^{20}$: +21.8° ($c = 1.68$, in 0.2*n* HCl).

D-Methionin-hydrochlorid: Schmp. 232 – 235° (Umwandlungspunkt 168 – 172°), $[\alpha]_D^{20}$: –22.3° ($c = 1.96$, in 0.2*n* HCl).

$C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl$ (185.7) Ber. C 32.34 H 6.47 N 7.55

L-Verb. Gef. C 32.59 H 6.71 N 7.30

D-Verb. Gef. C 32.81 H 6.71 N 7.69

M. BRENNER und V. KOCHER⁹⁾ geben für optisch reines Methionin-hydrochlorid eine spezif. Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: $\pm 21.0 \pm 0.5^\circ$ ($c = 1.2$, in 0.2*n* HCl) an.

D. Phenylaminoessigsäure

Durch Veresterung mit dem entsprechenden Alkohol und Chlorwasserstoff wurden folgende Phenylaminoessigsäureester-hydrochloride gewonnen und die zugrunde liegenden Ester auf Spaltbarkeit geprüft:

*DL- α -Aminophenylessigsäure-*n*-butylester-hydrochlorid*: Schmp. 157°.

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (243.7) Ber. C 59.13 H 7.44 N 5.75 Gef. C 59.10 H 7.53 N 6.17

DL- α -Aminophenylessigsäure-isobutylester-hydrochlorid: Schmp. 185°.

$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (243.7) Ber. C 59.13 H 7.44 N 5.75 Gef. C 58.98 H 7.65 N 6.14

DL- α -Aminophenylessigsäure-benzylester-hydrochlorid: Schmp. 187 – 188°.

$C_{15}H_{15}NO_2 \cdot HCl$ (277.7) Ber. C 64.86 H 5.81 N 5.04 Gef. C 64.55 H 6.07 N 5.29

DL- α -Aminophenylessigsäure-benzylester: Schmp. 37°.

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241.3) Ber. N 5.81 Gef. N 6.00

DL- α -Aminophenylessigsäure-äthylester-hydrochlorid: Schmp. 202°.

DL- α -Aminophenylessigsäure-äthylester: Nach l.c.³⁾ mit ammoniakal. Äther gewonnen. Ausb. 97 % d. Th.

Dibenzoyl-D-weinsäure: Die Verbindung wurde nach der Vorschrift von C. L. BUTLER und L. H. CRETCHER¹⁰⁾ hergestellt.

Racematspaltung des DL-Äthylesters: 6.0 g DL- α -Aminophenylessigsäure-äthylester werden in 30 ccm absol. Methanol mit einer Lösung von 12.7 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 154 ccm absol. Methanol bei 20° vereinigt. Die nach 30 Min. einsetzende Kristallisation von *L- α -Aminophenylessigester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat* war nach 48 Stdn. beendet. Ausb. 8.1 g; Schmp. 180 – 183°, $[\alpha]_D^{20}$: –70.9° ($c = 0.60$, in Methanol).

$C_{28}H_{27}NO_{10}$ (537.3) Ber. C 62.56 H 5.06 N 2.61 Gef. C 62.45 H 5.35 N 2.57

Aus der Mutterlauge isoliert man durch Einengen und Ätherzugabe das *D-Ester-dibenzoyl-hydrogentartrat*. Ausb. 9.4 g; Schmp. 165 – 167°, $[\alpha]_D^{20}$: –90.2° ($c = 0.57$, in Methanol).

Gef. C 62.30 H 5.11 N 2.87

L- und D-Ester-hydrochlorid: Die diastereomeren Estersalze werden nach dem Äther/Ammoniak-Verfahren in die antipodischen Esterhydrochloride übergeführt. Ausb. 95 % d. Th.

⁹⁾ Helv. chim. Acta 32, 333 [1949].

¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. 55, 2605 [1933].

L-Ester-hydrochlorid: Schmp. 198–199°, $[\alpha]_D^{20}$: +23.2° ($c = 3.90$, in Wasser).

D-Ester-hydrochlorid: Schmp. 199°, $[\alpha]_D^{20}$: –16.8° ($c = 1.77$, in Wasser).

$C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$ (215.7) Ber. C 55.68 H 6.54 N 6.50

L-Verb. Gef. C 55.94 H 6.30 N 6.65

D-Verb. Gef. C 55.22 H 6.36 N 6.46

A. MCKENZIE und G. O. WILLS¹¹⁾ geben für L-(+)- α -Aminophenylelessigsäure-äthylesterhydrochlorid eine spezif. Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: +90.7° ($c = 5.07$, in Wasser) an. Die optische Reinheit unseres Produktes betrug somit 25.6 bzw. 18.6 %.

Durch wiederholtes fraktioniertes Kristallisieren aus Alkohol/Äther unter Gewinnung der leichter löslichen Anteile lassen sich die praktisch reinen Esterhydrochlorid-Antipoden isolieren.

L-Ester-hydrochlorid: Schmp. 197–198°, $[\alpha]_D^{20}$: +89.0° ($c = 1.11$, in Wasser).

Ber. C 55.68 H 6.54 N 6.50 Gef. C 55.64 H 6.69 N 6.57

D-Ester-hydrochlorid: Schmp. 198°, $[\alpha]_D^{20}$: –81.6° ($c = 1.35$, in Wasser).

Gef. C 55.63 H 6.68 N 6.78

L-(+)- α -Aminophenylelessigsäure: 0.5 g L-(+)-Ester-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20}$: +50.2° (55-proz. optische Reinheit), wurden mit 15 ccm bei Zimmertemperatur gesättigter $Ba(OH)_2$ -Lösung 5 Min. geschüttelt. Dann wurde mit 2.5-proz. Salzsäure neutralisiert, mit Alkohol versetzt und die Aminosäure abgesaugt. Die Substanz sublimierte bei 240° ohne zu schmelzen.

$[\alpha]_D^{20}$: +70.2° ($c = 0.65$, in 5 *n* HCl).

$C_8H_9NO_2$ (151.2) Ber. N 9.27 Gef. N 9.19

D. RUDMAN, A. MEISTER und J. P. GREENSTEIN¹²⁾ geben für D(-)- α -Aminophenylelessigsäure die spezif. Drehung $[\alpha]_D^{20}$: –169.0° (1-proz. Lösung in 5 *n* HCl) an.

Die optische Reinheit unseres Produktes betrug danach 42 % und war bei der Verseifung um 13 % zurückgegangen.

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 127, 283 [1925].

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 551 [1952].