

HORST PRACEJUS und SIEGLINDE WINTER¹⁾

Über optisch aktives tert.-Leucin und Pinacolylamin

Aus dem Institut für Organische Katalyseforschung, Rostock,
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin sowie
dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle/Saale

(Eingegangen am 1. Juni 1964)

tert.-Leucin-methylester und Pinacolylamin ließen sich durch fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze in die optischen Antipoden zerlegen und — über das optisch aktive tert.-Leucinol — konfiguratativ miteinander verknüpfen. Eine Reihe von Derivaten der genannten Verbindungen wurde dargestellt. Die absolute Konfiguration aller beschriebenen Verbindungen konnte mit Hilfe optischer Messungen und der Quasiracematmethode gesichert werden.

Zur Lösung gewisser stereochemischer Problemstellungen, über die an anderer Stelle ausführlich zu berichten sein wird, benötigten wir einige Derivate des optisch aktiven tert.-Leucins (I, α -Amino- β , β -dimethyl-buttersäure, auch Pseudoleucin genannt) sowie des Pinacolylamins (IV, 3-Amino-2,2-dimethyl-butan). I ist als einziges der isomeren C-Butyl-glycine oder Leucine in der Natur bislang nicht aufgefunden und — wohl aus diesem Grunde — noch relativ wenig bearbeitet worden. Die racemische Säure wurde zuerst von F. KNOOP und G. LANDMANN²⁾ beschrieben. ABDERHALDEN und Mitarbb.³⁾ zerlegten 20 Jahre später deren racem. N-Formyl-Derivat durch fraktionierte Kristallisation der Brucinsalze in die optischen Antipoden.

Wir wählten zur Antipodenspaltung die in der Schule von LANGENBECK entwickelte Aminosäureester-Dibenzoyltartrat-Methode⁴⁾. Als Ausgangsmaterial diente racem. tert.-Leucin-methylester (II), der unserer Erfahrung nach am besten aus Trimethylbrenztraubensäureoxim durch Veresterung mit Diazomethan und anschließende Reduktion mit Aluminiumamalgam zugänglich ist. Dieser Ester bildete mit einem Unterschuß an Dibenzoyl-(R)-weinsäure⁵⁾ ein saures Salz, aus dem nach dem Umkristallisieren der (R)-tert.-Leucin-methylester rein isoliert werden konnte. Aus den Mutterlaugen ließ sich mit Dibenzoyl-(S)-weinsäure auch die (S)-Form des Esters

¹⁾ Teilweise der Dissertat. S. WINTER, Univ. Halle 1964, entnommen.

²⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 89, 157 [1914].

³⁾ E. ABDERHALDEN, W. FAUST und E. HAASE, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 228, 187 [1934].

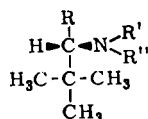
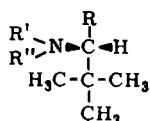
⁴⁾ W. LANGENBECK und O. HERBST, Chem. Ber. 86, 1524 [1953], sowie spätere Arbeiten, die bei G. LOSSE und H. JESCHKEIT, Pharmazie 15, 164 [1960], zitiert sind.

⁵⁾ Um der augenblicklichen Verwirrung hinsichtlich der Konfigurationsbezeichnung der enantiomorphen Weinsäuren durch D- und L- zu entgehen (vgl. dazu Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Bd. 3, 3. Ergänzungswerk, S. 994, Springer-Verlag, Berlin 1962), greifen wir in der vorliegenden Arbeit durchweg auf die eindeutige „R-S-Nomenklatur“ von R. S. CAHN, C. K. INGOLD und V. PRELOG, Experientia [Basel] 12, 81 [1956], zurück.

rein gewinnen. Die Löslichkeitsverhältnisse und Ausbeuten⁶⁾ erwiesen sich bei dieser Racematspaltung als ähnlich wie bei der analogen Auftrennung des Valin-äthylesters⁴⁾.

Die saure Verseifung des Methylesters II erfordert wegen des sterischen Effektes der tert.-Butylgruppe erheblich härtere Bedingungen, als sie bei einfacheren α -Aminosäureestern üblich sind. Gute Ausbeuten erhält man erst nach 24stdg. Kochen mit konz. Salzsäure, wobei keine merkliche Racemisierung eintritt. Die *N*-Phthaloylierung (vgl. I. c.⁷⁾) von I zu VII gelingt in der Schmelze bei ca. 150–160° ebenfalls ohne wesentliche Einbuße an sterischer Reinheit.

Aus VII sind das zugehörige Säurechlorid sowie der Methylester VIII nach bekannten Methoden leicht zugänglich. Die reduktive Methylierung des optisch aktiven Methylesters II mit Formaldehyd + H₂/Pd-Kohle⁸⁾ lieferte ferner das *N,N*-Dimethyl-Derivat V.



(<i>S</i>)(–)-Form	I: R = CO ₂ H, R' = R'' = H	(<i>R</i>)(+)-Form
(<i>S</i>)(+)-Form	II: R = CO ₂ CH ₃ , R' = R'' = H	(<i>R</i>)(–)-Form
(<i>S</i>)(+)-Form	III: R = CH ₂ OH, R' = R'' = H	(<i>R</i>)(–)-Form
(<i>R</i>)(–)-Form	IV: R = CH ₃ , R' = R'' = H	(<i>S</i>)(+)-Form
(<i>S</i>)(–)-Form	V: R = CO ₂ CH ₃ , R' = R'' = CH ₃	(<i>R</i>)(+)-Form
(<i>R</i>)(–)-Form	VI: R = R' = R'' = CH ₃	(<i>S</i>)(+)-Form
(<i>S</i>)(–)-Form	VII: R = CO ₂ H, R' + R'' = Phthaloyl	(<i>R</i>)(+)-Form
(<i>S</i>)(–)-Form	VIII: R = CO ₂ CH ₃ , R' + R'' = Phthaloyl	(<i>R</i>)(+)-Form
(<i>R</i>)(–)-Form	IX: R = CH ₃ , R' + R'' = Phthaloyl	(<i>S</i>)(+)-Form
(<i>R</i>)(–)-Form	X: R = CH ₃ , R' = H, R'' = (<i>o</i>)HO ₂ C · C ₆ H ₄ · CO	(<i>S</i>)(+)-Form
(<i>S</i>)(–)-Form	XI: R = CO ₂ H, R' = H, R'' = CS ₂ C ₂ H ₅	(<i>R</i>)(+)-Form

Das aus dem Ester (*R*)-II mit Lithiumalanat gewonnene (*R*)(–)-tert.-Leucinol (III) ließ sich — in Anlehnung an ein Verfahren von F. BARROW und G. W. FERGUSON⁹⁾ — über dessen Bromid zu (*S*)(+)-Pinacolylamin (IV) hydrogenolisieren, welches damit konfigurativ auf I zurückgeführt war.

Auf der Suche nach einem rationelleren Verfahren zur Gewinnung von optisch aktivem IV haben wir uns mit wenig befriedigendem Erfolg um eine Racematspaltung von IV über diastereomere Salze mit Weinsäure, Dibenzoyl- und Di- α -naphthoyleweinsäure, Mandelsäure, Campher- β -sulfonsäure sowie α -Brom-campher- π -sulfonsäure bemüht. Auch ein Versuch zur asymmetrischen Acylierung desamins mit Dibenzoyl-(*R*)-weinsäureanhydrid brachte nur eine geringe Stereospezifität (ca. 20%), wobei (*S*)(+)-IV schneller als (*R*)(–)-IV acyliert wurde. Präparativ brauchbare

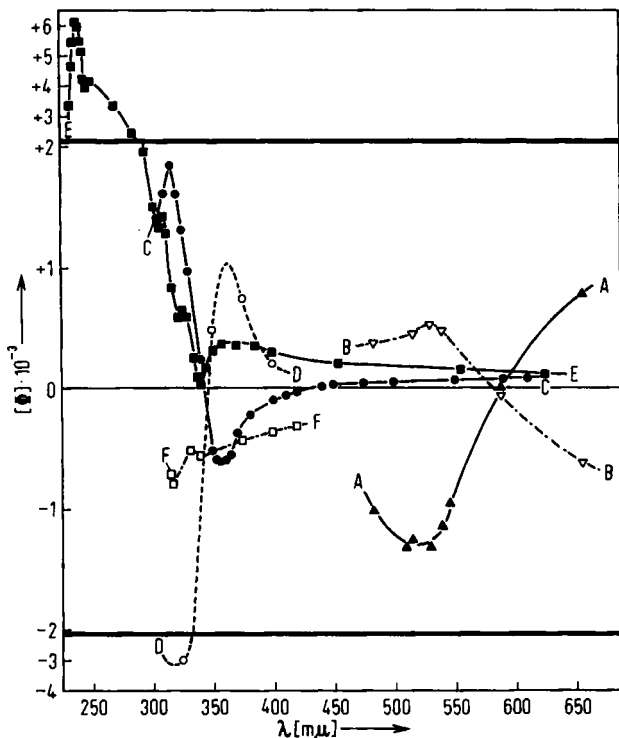
⁶⁾ Obwohl die Ausbeuten bei unserem Verfahren erheblich hinter denen der Brucinmethode³⁾ zurückbleiben, erweist es sich als rentabel, wenn 1. für die Weiterverarbeitung der Ester benötigt wird, 2. die partiell racemischen Mittelfractionen wieder verwendet werden können und 3. Brucin in großen Mengen schwer zugänglich ist. Diese Voraussetzungen waren für uns gegeben.

⁷⁾ J. S. SHEEHAN, D. W. CHAPMAN und R. W. ROTH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3822 [1952].

⁸⁾ R. E. BOWMAN und H. H. STROUT, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1342.

⁹⁾ J. chem. Soc. [London] **1935**, 410.

Resultate erhielten wir erst, als wir *dl*-IV in die Phthalamidsäure (X) überführten und deren Brucinsalz fraktioniert kristallisierten. Aus der schwerstlöslichen Fraktion ließ sich das (*S*)(+)-Amin IV praktisch rein gewinnen, dessen Identität mit dem aus (*R*)(-)-II gewonnenen Präparat durch Vergleich der Hydrochloride und *p*-Nitrobenzoylderivate gesichert wurde. Der Drehwert des Pinacolylammonium-Kations (und auch der des freienamins) erwies sich erwartungsgemäß (vgl. l. c.¹⁰⁾) als sehr klein.



Abbild. 1. ORD von (*R*)-I-Cu-Chelat in H₂O (A), (*S*)-Valin-Cu-Chelat in H₂O (B)¹¹⁾, (*R*)-XI in CH₃OH (C), *N*-Dithioäthoxycarbonyl-(*S*)-alanin in CH₃OH (D)¹²⁾, (*R*)-VII in CH₃OH (E) und *N*-Phthaloyl-(*S*)-valin (F)¹³⁾. Konzentrationen: 0.024–0.21 g/100 ccm

Im Vorstehenden haben wir die Konfiguration der sich vom (+)-tert.-Leucin (I) ableitenden Verbindungen mit (*R*) bezeichnet, obgleich ABDERHALDEN und Mitarbb.³⁾ (vgl. auch l. c.¹⁴⁾!) ursprünglich der (+)-Form von I die L- bzw. (*S*)-Konfiguration zugesprochen hatten. Der Befund, daß das von (+)-I abgeleitete Amid im

¹⁰⁾ J. H. BREWSTER, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5475 [1959].

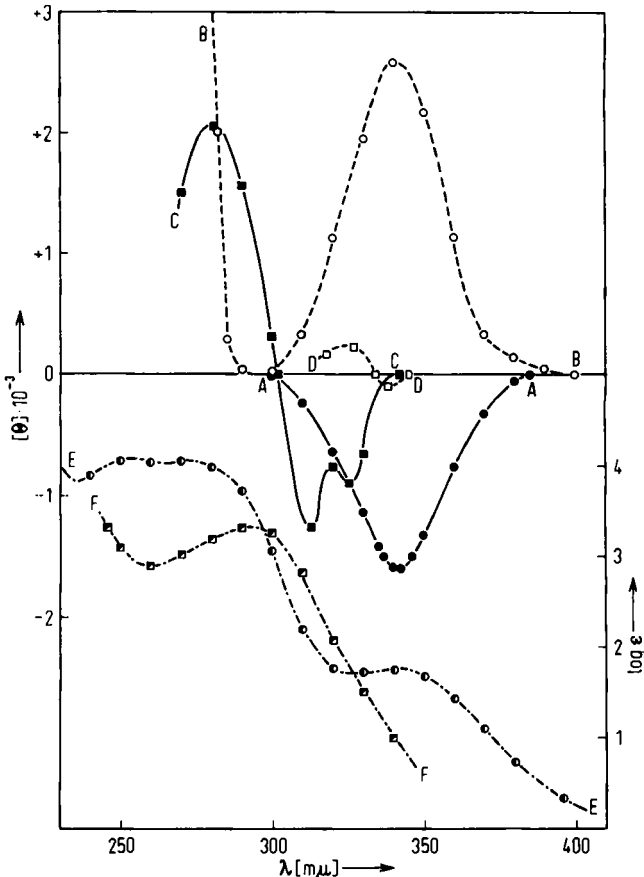
¹¹⁾ Eigene Messung, in Übereinstimmung mit den Angaben von P. PFEIFFER und W. CHRISTE-LEIT, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **245**, 197 [1937].

¹²⁾ Nach C. DJERASSI, H. WOLF und E. BUNNENBERG, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4552 [1962].

¹³⁾ Nach H. WOLF, E. BUNNENBERG und C. DJERASSI, Chem. Ber. **97**, 533 [1964]; vgl. auch C. DJERASSI, E. LUND, E. BUNNENBERG und J. C. SHEEHAN, J. org. Chemistry **26**, 4509 [1961].

¹⁴⁾ F. KNOOP und N. OKADA, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **201**, 3 [1923].

Gegensatz zu seinem Antipoden von Schweineleber-Amidase nicht hydrolysiert wird, veranlaßte später IZUMIJA und Mitarbb.¹⁵⁾ zu einer Umkehrung dieser Zuordnung. Nun ergab sich aber bei unseren Untersuchungen über asymmetrische Synthesen ein Spezifitätsphänomen, welches zunächst besser mit der alten Konfigurationsangabe von ABDERHALDEN³⁾ als mit der neuen von IZUMIJA vereinbar erschien¹⁶⁾. Um mit Sicherheit zwischen den beiden konträren, auf biochemisch-kinetischen Versuchen basierenden Literaturangaben entscheiden zu können, haben wir das Konfigurationsproblem erneut — und zwar mit Hilfe physikalischer Methoden — untersucht. Das Ergebnis spricht klar für die Richtigkeit der Auffassung von IZUMIJA und Mitarbb.¹⁵⁾. Es stützt sich auf folgende Argumente:



Abbild. 2. ZD von (*R*)-XI (A), *N*-Dithioäthoxycarbonyl-(*S*)-alanin (B)¹²⁾, (*R*)-VII (C) und *N*-Phthaloyl-(*S*)-valin (D)¹³⁾ sowie UV-Spektrum (rechter Ordinatenmaßstab) von (*R*)-XI (E) und (*R*)-VII (F). Alle Messungen in CH₃OH

¹⁵⁾ N. IZUMIJA, S. J. FU, S. M. BIRNBAUM und J. P. GREENSTEIN, J. biol. Chemistry **205**, 221 [1953].

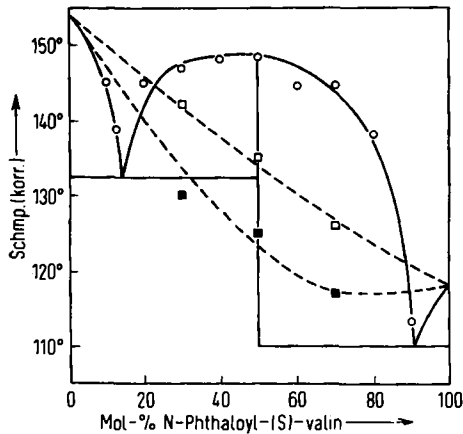
¹⁶⁾ Hierüber wurde am 1. XII. 1962 in einem Vortrag anlässlich des Katalyse-Symposiums in Rostock berichtet.

1. Der Ester (*R*)-II erleidet — ebenso wie andere aliphatische (*R*)- α -Amino-säure-ester¹⁷⁾ — bei der *N,N*-Dimethylierung und auch bei der *N*-Phthaloylierung eine starke Rechtsverschiebung seines $[\Phi]_D$ - (= $[M]_D$ -) Wertes.

2. Messungen der optischen Rotationsdispersion (ORD) im sichtbaren und ultravioletten Spektralbereich ergaben für das *N*-Dithioäthoxycarbonyl- (XI) und das *N*-Phthaloylderivat (VII) sowie für das Cu-Chelat von (*R*)-I entgegengesetzte COTTON-Effekte, wie sie von entsprechenden Derivaten natürlicher (*S*)-Aminosäuren (z. B. Alanin und Valin) her bekannt sind (Abbild. 1).

3. Auch der Zirkulardichroismus (ZD) von (*R*)-XI und (*R*)-VII ist erwartungsgemäß dem der entsprechenden (*S*)-Aminosäurederivate entgegengesetzt (Abbild. 2).

4. *N*-Phthaloyl-(*S*)-valin bildet mit *N*-Phthaloyl-(*R*)-tert.-leucin (VII) ein Quasiracemat (vgl. dazu l. c.¹⁸⁾), mit seinem Antipoden hingegen eine Mischkristallreihe. Die Quasiracematbildung ließ sich sowohl durch thermische Mikroanalyse (Abbild. 3, zur Methodik vgl. l. c.¹⁹⁾) als auch infrarotspektrographisch²⁰⁾ eindeutig nachweisen.



Abbild. 3. Zustandsdiagramme der Systeme (*R*)-VII/*N*-Phthaloyl-(*S*)-valin (—) und (*S*)-VII/*N*-Phthaloyl-(*S*)-valin (---)

Die Unterschiede in den Festkörper-IR-Spektren (KBr) des Quasiracemates und des Mischkristallisates waren, besonders im $C=O$ -Bereich, relativ stark und ähnlicher Art, wie sie H. BROCKMANN und H. MUSSO²¹⁾ bei einem Vergleich racemischer und optisch aktiver, chemisch einheitlicher *N*-Phthaloyl-aminosäuren beobachtet hatten.

5. Unabhängig von den vorstehenden Resultaten konnte die (*S*)-Konfiguration des (+)-Pinacolylamins (IV) auch daraus abgeleitet werden, daß sich der $[\Phi]_D$ -Wert der freien Base sowohl beim Auflösen in Aceton (Mutarotation durch Azomethinbildung,

¹⁷⁾ G. KOHL, Diplomarb., Univ. Halle/Saale 1961, noch nicht publiziert.

¹⁸⁾ A. FREDGA, Tetrahedron [London] 8, 126 [1960].

¹⁹⁾ L. KOFLER, A. KOFLER und M. BRANDSTÄTTER, Thermo-Mikro-Methoden, S. 146–171, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1954.

²⁰⁾ L. SCHOTTE und A. ROSENBERG, Ark. Kemi 8, 143 [1956].

²¹⁾ Chem. Ber. 89, 241 [1956].

vgl. l. c.²²⁾) als auch bei der Phthaloylierung¹³⁾ und *p*-Nitro-benzoylierung⁹⁾ stark nach rechts verschiebt.

Somit besteht kein Zweifel mehr daran, daß dem in Wasser rechts- und in Salzsäure linksdrehenden tert.-Leucin die (*R*)- bzw. *D*-Konfiguration zukommt^{*)}. Für die gegen- teiligen Befunde von ABDERHALDEN und Mitarbb.³⁾ haben CHRISTENSEN und Mitarbb.²³⁾ während der Durchführung unserer Versuche eine befriedigende Erklärung gegeben.

Herrn Prof. Dr. C. DJERASSI, Stanford (Calif.) sind wir für die ORD-, ZD- und UV- Messungen an den Verbindungen VII und XI zu großem Dank verpflichtet. Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK danken wir für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit. Ferner gilt unser Dank Herrn Dr. A. KOLBE für die Ausführung der IR-Messungen und Frau M. BÖHME für ihre fleißige und zuverlässige experimentelle Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²⁴⁾

(*R,S*)-tert.-Leucin-methylester (II): 70 g (0.482 Mol) Trimethylbrenztraubensäureoxim²⁵⁾ in wenig Äther wurden unter Eiskühlung mit äther. Diazomethan-Lösung versetzt, bis die Lösung neutral reagierte. Die resultierende Ätherlösung wurde auf ca. 500 ccm eingeengt, über Na₂SO₄ getrocknet, zu 80 g frisch vorbereitetem Aluminiumamalgam gegeben, und dazu wurden unter starkem Rühren und Eiskühlung innerhalb von 4 Stdn. 150 ccm Wasser getropft. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde das Al(OH)₃ abfiltriert, mehrfach mit Äther ausgewaschen, zuletzt im Soxhlet extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über Na₂SO₄ wurden die basischen Anteile durch HCl als Hydrochloride (roh ca. 57 g) gefällt und nach dem Absaugen mit 30-proz. K₂CO₃-Lösung und Äther in der üblichen Weise wieder in Freiheit gesetzt. Die Destillation lieferte 43.0 g (61.5% d. Th.) reinen tert.-Leucin-methylester, Sdp.₁₁ 60° (Lit.²⁶⁾: Sdp.₂₀ 69–70°).

Racematspaltung von II: 16.4 g (0.113 Mol) des racem. Esters II wurden mit einer Lösung von 17.7 g (0.047 Mol) Dibenzoyl-(*R*)-weinsäure-hydrat in 190 ccm absol. Äthanol vermischt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur zur Kristallisation stehengelassen. Nach Absaugen des Kristallisats wurde die Mutterlauge mit 45 ccm absol. Äther verdünnt, erneut 48 Stdn. stehengelassen und die resultierende Nachfraktion nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol mit der Hauptfraktion vereinigt. Nochmaliges Umkristallisieren des gesammelten (*S*)-Ester-dibenzoyl-(*R*)-hydrogentartrates lieferte 6.85 g (13.6 mMol) reines Salz, Schmp. ca. 185–190° (Zers.), [α]_D²⁰: –83.7° (*c* = 1, in CH₃OH). Dieses wurde gemeinsam mit 3.15 g (6.26 mMol) einer sterisch etwas weniger reinen Nachfraktion nach l. c.²⁷⁾ mit HCl in CH₃OH/Äther in das Hydrochlorid (3.3 g, [α]_D²⁰: +14.0°) übergeführt, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther rein war. Ausb.: 2.35 g (23% d. Th.) (*S*)-tert.-Leucin-

^{*)} *Ann. b. d. Korr.*: Durch eine Privatmitteilung erfuhren wir kürzlich von Herrn Prof. Dr. J. H. BREWSTER, Lafayette (Indiana), daß in seinem Arbeitskreis die Konfiguration des tert.-Leucins und des Pinacolylamins in ganz ähnlicher Weise bewiesen wurde. Die Ergebnisse, die sich weitgehend mit den unsrigen decken, sind in einer Dissertation niedergelegt (R. J. SCHLOTT, Ph. D. thesis, Purdue Univ., 1962), die bisher weder in anderer Form publiziert noch in Chem. Abstr. referiert wurde.

²²⁾ H. E. SMITH, M. E. WARREN und A. W. INGERSOLL, J. Amer. chem. Soc. **84**, 1513 [1962].

²³⁾ H. N. CHRISTENSEN, J. B. CLIFFORD und D. L. OXENDER, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **78**, 206 [1963].

²⁴⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch bestimmt und sind korrigiert.

²⁵⁾ A. KJAER, Acta chem. scand. **7**, 889 [1953].

²⁶⁾ A. RICHARD, Ann. Chimie [8] **21**, 323 [1910].

²⁷⁾ G. LOSSE und H. JESCHKEIT, Chem. Ber. **90**, 1275 [1957].

methylester-hydrochlorid, Schmp. 175–185° (Einschlußküvette), $[\alpha]_D^{25}$: +17.6° ($c = 1$, in CH_3OH).

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$ (181.7) Ber. C 46.27 H 8.87 N 7.71 Gef. C 46.62 H 8.72 N 7.65

Aus der Mutterlauge der Erstkristallisationen des Dibenzoyl-(*R*)-tartrates wurde mit viel Äther eine weitere Nachfraktion gefällt und die Endmutterlauge durch Schütteln mit 30-proz. K_2CO_3 -Lösung von Dibenzoylweinsäureresten befreit. Die Destillation der über K_2CO_3 getrockneten Ätherlösung lieferte 9.41 g (65 mMol) sterisch unreines (*-*)-*II*, das wie oben beschrieben mit 14.5 g (38.5 mMol) *Dibenzoyl-(S)-weinsäure* umgesetzt wurde. Aus dem umkristallisierten Dibenzoyltartrat erhielt man 2.6 g (25% d. Th.) reines (*R*)-*tert.-Leucin-methylester-hydrochlorid*, $[\alpha]_D^{25}$: -18.0° ($c = 1$, in CH_3OH). Die freien Aminoester (aus den Hydrochloriden mit K_2CO_3 in 90-proz. Ausb.) zeigten folgende Daten:

(*S*)-*II*: Sdp.₁₆ 69°, $[\alpha]_D^{25}$: +64.5° ($c = 1$, in absol. Äthanol), (*R*)-*II*: Sdp.₁₉ 71–73°, $[\alpha]_D^{25}$: -66.0° ($c = 1$, in absol. Äthanol), n_D^{20} 1.4324.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (145.2) Ber. N 9.65 Gef. N 9.61

(*R*)- und (*S*)-*tert.-Leucin (I)*: Der aktive Ester *II* wurde 20 Stdn. mit überschüss. 20-proz. Salzsäure gekocht, i. Vak. eingedampft und das in Wasser gelöste Hydrochlorid über einen Anionenaustauscher (Wofatit L 150) filtriert. Zur Entfernung nicht verseifter Aminosäureesteranteile schickte man die Lösung danach über einen schwach sauren Kationenaustauscher (Wofatit CP 300) und dampfte sie i. Vak. zur Trockne ein. Aus 2.2 g (*R*)(*-*)-*I* (90% sterisch rein) erhielt man 1.6 g (80% d. Th.) (*R*)(*+*)-*I*, $[\alpha]_D^{25}$: +9.2° ($c = 1$, in H_2O). Analog lieferte 93% reines (*S*)(*+*)-*I* die (*S*)(*-*)-Aminosäure *I* mit $[\alpha]_D^{25}$: -9.4° ($c = 1$, in H_2O).

Kupfer(II)-tert.-leucinat (optisch aktive und racemische Formen) wurde wie das entsprechende Leucinchelat¹¹⁾ in praktisch quantitat. Ausb. dargestellt. Hellviolette, in Wasser schwerlösliche Blättchen.

$\text{Cu}[\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4]$ (326.8) Ber. C 44.60 H 7.46 Gef. C 44.77 H 7.59

Die (*R*)-Form zeigte in H_2O bei $c = 0.0622$ die folgenden molaren Drehwerte: $[\Phi]_{436}$ ca. 0°, $[\Phi]_{510} - 1310^\circ$, $[\Phi]_{589} 0^\circ$, $[\Phi]_{656} + 766^\circ$.

N-Dithioäthoxycarbonyl-(R)-tert.-leucin (XI): 200 mg (1.53 mMol) (*R*)-*I* wurden mit 0.40 ccm 8.2*n* NaOH und 131 mg (1.72 mMol) CS_2 24 Stdn. geschüttelt und nach Abtrennen des überschüss. CS_2 erneut 24 Stdn. mit 183 mg (1.69 mMol) Äthylbromid behandelt. Die Aufarbeitung ergab ein fast farbloses, beim Reiben mit Petroläther kristallisierendes Rohprodukt, welches bis zur Konstanz des Schmp. aus CCl_4 /Petroläther umkristallisiert wurde. Ausb. 131 mg (31.6% d. Th.) (*R*)-*XI*, Schmp. 93–99°. λ_{max} 253 (log ϵ 4.08), 274 (4.05) und 338 m μ (1.77); $[\Phi]_{589} + 78^\circ$, $[\Phi]_{430} 0^\circ$, $[\Phi]_{356} - 613^\circ$, $[\Phi]_{345} 0^\circ$, $[\Phi]_{316} + 1865^\circ$; $\Theta_{385} 0$, $\Theta_{342} - 1605$, $\Theta_{300} 0$ (alle optischen Daten in CH_3OH).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$ (235.4) Ber. C 45.92 H 7.28 N 5.95 Gef. C 45.75 H 7.44 N 5.96

In der gleichen Weise wurden auch (*S*)-*XI* und das *Racemat* (Schmp. 83–88°) dargestellt. Die beiden Antipoden zeigten in Benzol $[\alpha]_D < 0.5^\circ$ und gaben mit dem *Racemat* eine Schmp.-Depression von 8°.

N-Phthaloyl-tert.-leucin (VII): 1stdg. Erhitzen von 17.1 g (0.13 Mol) (*R,S*)-*I* mit 21 g (0.14 Mol) *Phthalsäureanhydrid* auf 170–190° und Umkristallisieren aus Äthanol + Wasser lieferte 29.7 g (88% d. Th.) (*R,S*)-*VII*, welches zur Analyse noch 2 mal umkristallisiert wurde. Schmp. 192–194°. IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1719 (stark) und 1766 (stark), $\nu_{\text{O-H}}$, assoz. 3239/cm (mittel).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261.3) Ber. C 64.35 H 5.78 N 5.36 Gef. C 64.35 H 6.09 N 5.49

Die Antipoden von VII wurden aus (*S*)- bzw. (*R*)-I analog, aber unter milderen Bedingungen (15 Min., 150–160°) dargestellt und zuerst aus Wasser, danach aus Äthanol + Wasser umkristallisiert.

(*S*)-VII: Schmp. 157–159.5°, $[\alpha]_D^{20}$: –63.3° ($c = 1$, in Äthanol). (*R*)-VII: Schmp. 153 bis 157°, $[\alpha]_D^{20}$: +62.5° ($c = 1$, in Äthanol).

UV-Spektrum, ORD und ZD in CH₃OH: λ_{\max} 392 m μ ($\log \epsilon$ 3.18); $[\Phi]_{589}^{20} + 130^\circ$, $[\Phi]_{351}^{20} + 370^\circ$, $[\Phi]_{339}^{20} + 27^\circ$, $[\Phi]_{325}^{20} + 654^\circ$, $[\Phi]_{373}^{20} + 581^\circ$, $[\Phi]_{310}^{20} + 1421^\circ$, $[\Phi]_{306}^{20} + 1336^\circ$, $[\Phi]_{250}^{20} + 4118^\circ$, $[\Phi]_{247}^{20} + 3990^\circ$, $[\Phi]_{238}^{20} + 6096^\circ$; $[\Theta]_{342}^{20} 0$, $[\Theta]_{325}^{20} - 900$, $[\Theta]_{320}^{20} - 760$, $[\Theta]_{313}^{20} - 1260$, $[\Theta]_{302}^{20} 0$, $[\Theta]_{281}^{20} + 2060$, $[\Theta]_{270}^{20} + 1500$.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{C=O}$ 1727 (stark) und 1769 (stark), ν_{O-H} , assoz. 3250/cm (mittel).

Die 1:1-Mischung von (*R*)- und (*S*)-VII (Racemat) schmolz bei 190–193°, die 1:1-Mischung von (*R*)-VII mit (*S*)-Phthaloylvalin (Quasiracemat) bei 148.5°. Im Quasiracemat waren beide C=O-Banden um ca. 12/cm höherfrequent verschoben und die bei 1781/cm liegende stark geschwächt; anstelle der OH-Bande bei 3250 trat eine neue bei 3450/cm auf.

(*R*)-*N*-Phthaloyl-*tert*.-leucin-methylester (VIII): Der aus (*R*)-VII und Diazomethan in Äther bereitete Rohester wurde 2 mal aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 82–83°, $[\alpha]_D^{20}$: +89.6° ($c = 1$, in Toluol).

C₁₅H₁₇NO₄ (275.3) Ber. C 65.44 H 6.22 N 5.09 Gef. C 65.80 H 6.60 N 5.55

(*R*)-*N,N*-Dimethyl-*tert*.-leucin-methylester (V): 2.50 g (13.75 mMol) (*R*)-(-)-*tert*.-Leucin-methylester-hydrochlorid in 100 ccm Wasser wurden nach Zusatz von 7.7 ccm 29-proz. Formalin und 4 g 5-proz. Pd/Kohle unter Normalbedingungen hydriert (ca. 5 Stdn.). Das beim Eindampfen der filtrierten Lösung zurückbleibende Esterhydrochlorid wurde mit 2.75 ccm 5*n* NaOH und 10 ccm Äther bei 0° zerlegt. Die Destillation lieferte 1.60–2.00 g (67–84% d. Th.) (*R*)-V, Sdp.₁₇ 66–68°, $[\alpha]_D^{20}$: +110.4° ($c = 1$, in absol. Äthanol).

C₉H₁₉NO₂ (173.3) Ber. C 62.39 H 11.06 N 8.09 Gef. C 61.86 H 10.89 N 8.65

(*R*)-*tert*.-Leucinol (III): 3.33 g (22.9 mMol) (*R*)-II wurden mit 1.5 g LiAlH₄ (in 2 Portionen zugesetzt) und 50 ccm Äther 14 Stdn. unter Rühren gekocht. Nach Zusatz von NaOH wurde die Ätherlösung abgetrennt und die wäßr. Phase kontinuierlich und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Destillation der über Na₂SO₄ getrockneten Ätherextrakte ergab 2.35 g (87.5% d. Th.) (*R*)-III, Schmp. 28–36°, Sdp.₁₉ ca. 100°, $[\alpha]_D^{20}$: –36.8° ($c = 0.9$, in absol. Äthanol).

C₆H₁₅NO (117.2) Ber. N 11.95 Gef. N 12.07

(*S*)-Pinacolylaminhydrochlorid (IV·HCl) aus (*R*)-III: 2.3 g (19.6 mMol) (*R*)-III wurden mit 40 ccm bei 0° mit *HBr* gesättigtem Eisessig im Einschlußrohr 15 Stdn. auf 100–110° erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, in 80 ccm Wasser aufgenommen, filtriert und nach Zusatz von 3.4 g Natriumacetat über 10 g 5-proz. Pd/Kohle (in 2 Portionen) bei Normalbedingungen hydriert. Innerhalb von 33 Stdn. wurden 580 ccm H₂ (korr.) absorbiert. Die vom Kontakt abfiltrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft, mit 10*n* NaOH alkalisch gemacht und mit Dampf destilliert. Das basische Destillat wurde nach Neutralisation mit ca. 16 ccm 1*n* HCl erneut i. Vak. zum Trockne eingedampft und der Hydrochloridrückstand 2 mal aus trockenem Aceton umkristallisiert. Ausb. 0.22 g (8.2% d. Th.) (*S*)-IV·HCl in farblosen Nadeln, Schmp. 308° (Einschlußküvette, sintert ab ca. 270° zu einer campherähnlichen Masse zusammen), $[\alpha]_D^{20}$: +2.0° ($c = 1.5$, in CH₃OH), die nach IR-Spektrum (in KBr), Drehwert und Schmp. mit dem durch Racematspaltung von IV gewonnenen Präparat identisch waren.

Eine Probe des Hydrochlorids wurde mit *p*-Nitro-benzoylchlorid und Triäthylamin in Chloroform in das *p*-Nitro-benzoylderivat von (*S*)-*IV* übergeführt. Aus Cyclohexan Schmp. 111–116°, $[\alpha]_D^{25}$: +33.5° ($c = 0.8$, in Benzol). Resublimation i. Hochvak. änderte die Eigenschaften nicht merklich.

(*R,S*)-*N*-Pinacolyl-phthalamidsäure ((*R,S*)-*X*): Zu einer Lösung von 74.0 g (0.50 Mol) Phthalsäureanhydrid in 500 ccm absol. Aceton wurden je 50.5 g (0.50 Mol) Pinacolylamin und Triäthylamin zugefügt. Nach eintägigem Stehenlassen wurde die Mischung i. Vak. eingedampft. Die wäßr. Lösung des sirupös anfallenden Reaktionsproduktes wurde unter Eiskühlung mit HCl angesäuert. Eine ölige Abscheidung des Präparates ließ sich durch Reiben mit einem Glasstab oder besser durch Animpfen verhindern. Ausb. 106 g (85.3% d. Th.), Schmp. 163–165°.

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3) Äquiv.-Gew. 250 (gegen NaOH)

Racematspaltung von *X*: 101.2 g (0.405 Mol) *X* wurden in 1.3 l absol. Aceton gelöst und zu einer filtrierten Lösung von 190.5 g (0.408 Mol) Brucin (Tetrahydrat) in 2.9 l Aceton gegeben. Nach einem Tag bei 0° waren 132.8 g des Salzes auskristallisiert, welches aus 4.5 l Aceton umkristallisiert wurde. Ausb. 90.2 g Brucinsalz von (*S*)(+)-*X*, Schmp. 193–197° (1. Schmp. bereits bei ca. 131–143°, Rekristallisation bei 160°), welches in warmem Wasser gelöst und mit einem kleinen Überschuß an verd. Salzsäure in die Komponenten zerlegt wurde. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierten aus dieser Lösung 19.1 g (*S*)-*X*, Schmp. 142–147°, $[\alpha]_D^{25}$: +19.1° ($c = 2$, in Essigester). Die Mutterlauge lieferte bei der Extraktion mit Essigester weitere 4.5 g (*S*)-*X* in etwa der gleichen Reinheit.

Die erste Acetonmutterlauge wurde auf ca. 500 ccm eingengt und durch Kühlen auf 0° eine fast racem. Brucinsalz-Mittelfraktion abgeschieden. Die Endmutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und mit verd. Salzsäure zerlegt, wobei 22.8 g (*R*)(-)-*X*, Schmp. 144–157°, $[\alpha]_D^{25}$: -19.8° ($c = 2$, in Essigester) isoliert wurden.

Der Drehwert von (*S*)(+)-*X* ließ sich durch einmaliges Umkristallisieren aus Benzol oder Benzol/Cyclohexan auf $[\alpha]_D^{25}$: +22 bis +23° steigern, während häufigeres Umkristallisieren die Reinheit nicht mehr veränderte.

Eine Probe wurde zur weiteren Reinigung erneut, wie oben beschrieben, in das Brucinsalz übergeführt und nach Umkristallisieren aus diesem regeneriert. Schmp. 142–145°, $[\alpha]_D^{25}$: +26.3° ($c = 2$, in Essigester).

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.3) Ber. N 5.62 Gef. N 6.04 Äquiv.-Gew. 251 (gegen NaOH)

(*R*)(-)-*N*-Pinacolyl-phthalimid (*IX*): Je 1.30 g (*R*)-*X* ($[\alpha]_D^{25}$: -24.5°) und wasserfreies Natriumacetat wurden mit 13 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Sublimation des säurefrei gewaschenen Reaktionsproduktes bei 50–90°/2 Torr ergab 0.94 g (78% d. Th.) (*R*)-*IX*, Schmp. 52–68°, $[\alpha]_D^{25}$: -29.8° ($c = 2$, in Benzol), das durch 2maliges Umkristallisieren aus CH₃OH/Wasser (4:1) sterisch rein erhalten werden konnte. Schmp. 69–70°, $[\alpha]_D^{25}$: -36.9° ($c = 2$, in Benzol).

$C_{13}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.62 H 7.82 N 6.41

(*S*)(+)-Pinacolylamin (*IV*) aus (*S*)-*X*: 10.0 g (*S*)-*X* ($[\alpha]_D^{25}$: +22.4°) wurden mit 50 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure 9 Stdn. zum Sieden erhitzt und nach Abtrennung der in der Kälte auskristallisierenden Phthalsäure i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit KOH stark alkalisch gemacht und über eine kleine Kolonne destilliert, bis das Destillat nahezu neutral reagierte. Das Destillat wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert und erneut i. Vak. eingedampft. Man erhielt 5.26 g (95% d. Th.) des Hydrochlorids von (*S*)-*IV*, $[\alpha]_D^{24}$: +2.5°

($c = 2$, in Äthanol). Analog lieferte (*S*)-X mit $[\alpha]_D^{25}$: $+26.3^\circ$ ein Hydrochlorid, das aus Aceton $[\alpha]_D^{25}$: $+2.8^\circ$ ($c = 2$, in Äthanol) und Schmp. 307° (Einschlußküvette, sintert ab ca. 270°) zeigte.

$C_6H_{16}N]Cl$ (137.7) Ber. C 52.34 H 11.71 N 10.18 Gef. C 51.74 H 11.55 N 10.38

Aus 4.1 g Hydrochlorid ($[\alpha]_D^{25}$: $+2.5^\circ$) wurde mit 25-proz. Natronlauge das Amin in Freiheit gesetzt, über KOH getrocknet und destilliert. Ausb. 2.27 g (75.5% d. Th.), Sdp. $100-101^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: $+0.70^\circ$ (unverdünnt, $l = 0.2$ dm). Der Drehwert einer 1-proz. Acetonlösung diesesamins stieg innerhalb von 4 Stdn. von $[\alpha]_D^{25}$: $+3.5^\circ$ (extrapoliert auf $t = 0$) auf $[\alpha]_D^{25}$: $+123^\circ$ an und änderte sich dann praktisch nicht mehr.

$C_6H_{15}N$ (101.2) Ber. C 71.22 H 14.94 N 13.84 Gef. C 71.38 H 14.79 N 14.11

Aus dem reinen (*S*)(+)-Hydrochlorid wurde, wie oben beschrieben, das *p*-Nitro-benzoyl-derivat von (*S*)-IV bereitet. Schmp. $111-115^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: $+32^\circ$ ($c = 0.8$, in Benzol).

$C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250.3) Ber. N 11.20 Gef. N 11.58

Das *racem. p*-Nitro-benzoylpinacolylamin schmilzt bei $136-138^\circ$.

(*S*)(+)-*N,N*-Dimethyl-pinacolylamin (VI): 488 mg (*S*)-IV·HCl ($[\alpha]_D^{25}$: $+2.8^\circ$) in 5 ccm Wasser wurden nach Zusatz von 2.3 ccm 29-proz. Formaldehyd-Lösung über 2 g Pd/Kohle bei Normalbedingungen hydriert (21 Stdn.). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus wenig Aceton umkristallisiert. Ausb. 305 mg (52% d. Th.) (*S*)-VI-Hydrochlorid, Schmp. $166-172^\circ$ (danach Rekrystallisation und erneutes Schmelzen bei 181°), $[\alpha]_D^{25}$: $+7.7^\circ$ ($c = 2.5$, in Methanol). — 314 mg dieses Hydrochlorids wurden mit einem kleinen Überschuß an 6*n* NaOH zerlegt, über Na getrocknet und von diesem abdestilliert. Ausb. 182 mg, $[\alpha]_D^{25}$: $+8.73^\circ$ (unverdünnt, $l = 0.2$ dm).

$C_8H_{19}N$ (129.2) Ber. C 74.34 H 14.82 Gef. C 74.31 H 14.61

Ein analog aus *racem. IV* dargestelltes und über das Hydrochlorid (Schmp. $166-168^\circ$) gereinigtes *racem. Präparat* von VI zeigte Sdp. $129-131^\circ$ und n_D^{20} 1.4187. Sein IR-Spektrum war frei von NH-Banden.