

# Die Racematspaltung des DL-Phenylalanins mit L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,3)<sup>1)</sup>

VON HANS GEIPEL

## Inhaltsübersicht

Das N-Acetylderivat des DL-Phenylalanins konnte mittels L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,3) in wäßriger, propylalkoholischer und äthylalkoholischer Lösung in die optischen Isomeren aufgespalten werden.

Von verschiedenen Autoren sind Verfahren zur Racematspaltung von DL-Phenylalanin beschrieben worden, wobei als Spaltungskomponenten Brucin<sup>2)</sup>, Cinchonin<sup>3)</sup>, (—)- $\alpha$ -Fenchylamin<sup>4)</sup> oder Dibenzoyl-D-weinsäure<sup>5)</sup> verwendet wurden.

Die vorliegende Arbeit behandelt ein neues Verfahren zur Spaltung des racemischen Phenylalanins, wobei als optisch aktiver Hilfsstoff L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,3) eingesetzt wird. Diese Verbindung fällt bei der Chloramphenicol-Synthese als Nebenprodukt an.

Zunächst versuchten wir das N-Formylderivat des Phenylalanins zu spalten, hatten jedoch dabei keinen Erfolg. Erst bei Verwendung des N-Acetyl-Derivates gelang es uns eine Trennung herbeizuführen. Als Lösungsmittel eigneten sich neben Wasser auch Äthanol und n-Propanol, jedoch bietet die Verwendung von Wasser besondere Vorteile, da hierbei in sehr konzentrierter Lösung gearbeitet werden kann und die Aufarbeitung am einfachsten ist. In allen drei verwendeten Lösungsmitteln ist das L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,3)-Salz des des N-Acetyl-L-phenylalanins schwer löslich, während das Salz des Anti-

1) D P (DDR) 13 227 vom 8. 8. 1955, ausg. 15. 5. 1957 (Wirtschaftspatent).

2) E. FISCHER u. W. SCHÖLLER, Liebigs Ann. Chem. **357**, 4 (1907); V. DU VIGNEAUD u. E. MEYER, J. biol. Chem. **98**, 303 (1932).

3) E. FISCHER u. A. MOUNEYRAT, Ber. dtseh. chem. Ges. **33**, 2883 (1900).

4) L. R. OVERBY u. A. W. INGERSOLL, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3363 (1951).

5) W. LANGENBECK u. O. HERBST, Chem. Ber. **86**, 1524 (1953). LOSSE u. JESCHKEIT, Chem. Ber. **90**, 1275 (1957).

poden gänzlich gelöst bleibt. Aus den durch Zerlegung der diastereomeren Salze erhaltenen optisch aktiven N-Acetylphenylalaninen konnten wir durch Erhitzen mit Salzsäure D- und L-Phenylalanin in optisch reiner Form gewinnen.

## Beschreibung der Versuche

### 1. N-Acetyl-DL-phenylalanin

2,5 kg DL-Phenylalanin wurden mit 10 l Wasser und 2,8 kg Ätznatron gemischt und zu der entstandenen Lösung — unter Eiskühlung und kräftigem Rühren — 2,8 l Acetanhydrid innerhalb von drei Stunden hinzugegeben. Nach einstündigem Nachrühren wurden 5,9 l konz. Salzsäure eingetragen, das auskristallisierte N-Acetyl-DL-phenylalanin abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 2,5 kg (80% d. Th.); Schmp. 150°.

### 2. Racematspaltung des N-Acetyl-DL-phenylalanins

a) in Wasser:

2,625 kg L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,3) und 2,590 kg N-Acetyl-DL-phenylalanin wurden in 12,52 l Wasser bei 90° gelöst. Nach zehntägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das auskristallisierte Salz des N-Acetyl-L-phenylalanins abgesaugt.

Ausbeute: 2,4 kg; Schmp. 186–188° C;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40^{\circ} \text{ (c = 2 in Wasser).}$$

Das in der Mutterlauge gelöste Salz des N-Acetyl-D-phenylalanins wurde nicht isoliert, sondern durch Zugabe von Salzsäure gleich das N-Acetyl-D-phenylalanin ausgefällt.

Ausbeute: 1,07 kg N-Acetyl-D-phenylalanin; Schmp. 160°;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38,3^{\circ} \text{ (c = 2 in Alkohol).}$$

Das Salz des N-Acetyl-L-phenylalanins trugen wir unter Rühren in 6,3 l n-Salzsäure ein und saugten nach einiger Zeit das N-Acetyl-L-phenylalanin ab.

Ausbeute: 1,06 kg N-Acetyl-L-phenylalanin; Schmp. 166°;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40,0^{\circ} \text{ (c = 2 in Alkohol).}$$

b) in n-Propylalkohol:

In 850 ml n-Propylalkohol wurden in der Siedehitze 20,7 g N-Acetyl-DL-phenylalanin und 21,2 g L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,3) gelöst. Nach zehnstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Salz des N-Acetyl-L-phenylalanins abgesaugt und getrocknet. Das Filtrat hinterließ nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels das Salz des N-Acetyl-D-phenylalanins. Beide Salze wurden mit je 120 ml n-Salzsäure versetzt, das N-Acetyl-L- bzw. D-phenylalanin abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeuten: 8,1 g N-Acetyl-L-phenylalanin; Schmp. 160°;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38,0^{\circ} \text{ (c = 2 in Alkohol),}$$

7,0 g N-Acetyl-D-phenylalanin; Schmp. 159°;

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -39,0^{\circ} \text{ (c = 2 in Alkohol).}$$

c) in Äthylalkohol:

20,7 g N-Acetyl-DL-phenylalanin und 21,2 g L(+)-threo-1-[p-Nitrophenyl]-2-aminopropandiol-(1,2) wurden in 425 ml Äthanol in der Siedehitze gelöst. Nach zehnstündigem

Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird der Ansatz in analoger Weise aufgearbeitet, wie bei der Spaltung in n-Propylalkohol.

Ausbeuten: 9,8 g N-Acetyl-L-phenylalanin; Schmp. 154°;  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +34,1° (c = 2 in Alkohol),  
6 g N-Acetyl-D-phenylalanin; Schmp. 162°;  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -42,3° (c = 2 in Alkohol).

### 3. D- bzw. L-Phenylalanin

N-Acetyl-D-phenylalanin wurde mit der 1,7fachen Menge Salzsäure (21proz.) eine Stunde unter Rückfluß gekocht, dann über Nacht mit Eis gekühlt, das auskristallisierte D-Phenylalaninhydrochlorid abgesaugt und nach Auflösen in der 10fachen Menge Methanol das D-Phenylalanin durch Zusatz von Ammoniak (oder Pyridin) ausgefällt. Nach Umkristallisation aus Wasser erhielten wir das reine D-Phenylalanin, Schmp. 260°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +32° (c = 2 in Wasser).

Das L-Phenylalanin wurde in analoger Weise gewonnen, Schmp. 260°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -32° (c = 2 in Wasser).

*Berlin-Adlershof, Forschungsabteilung des VEB Berlin-Chemie.*

Bei der Redaktion eingegangen am 23. März 1959.