

**Optisch-aktive α -Phenyläthyl-thiuroniumsalze
als neue Spaltbasen.
Darstellung der beiden Antipoden der 3,3-Diphenyl-3-cyano-
1-methyl-propancarbonsäure-(1) ¹**

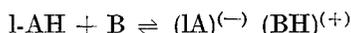
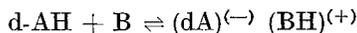
Von
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 11. Februar 1956)

Es wird die Herstellung neuer, optisch aktiver α -Phenyl-äthyl-thiuroniumsalze durch Spaltung des racemischen α -Phenyl-äthyl-thiuroniumacetates mit d-Campfersäure beschrieben. Die Eignung der opt.-aktiven Thiuroniumsalze zur Spaltung von racemischen Carbonsäuren wird an 2 Beispielen gezeigt.

Das altbekannte *Pasteursche* Prinzip der optischen Spaltung von racem. Carbonsäuren (AH) durch Salzbildung mit einer optisch-aktiven Base (B) und Trennung der diastereomeren Salzpaare auf Grund der verschiedenen Löslichkeit derselben hat mehrere, nicht immer leicht realisierbare Voraussetzungen, die den Erfolg der Spaltung bedingen. Die wichtigste Voraussetzung ist, daß überhaupt Salzbildung erfolgt, weiters daß die Salze hohe Kristallisationstendenz besitzen, das heißt, daß die untenstehenden Gleichgewichte in Lösung möglichst weit nach rechts verschoben sind, da es nur dann zu einer Abscheidung der Salze und nicht der freien Verbindung kommt.

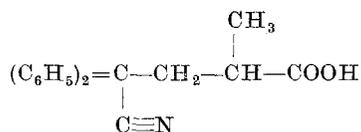


Je schwächer die zu spaltende Säure ist, desto stärker ist natürlich die organische optisch-aktive Base zu wählen, damit die erforderliche Salzbildung erfolgt.

¹ Für die Anregung zu dieser Untersuchung und manche Diskussion während derselben danke ich Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider.

meist wäßrigen Mutterlaugen der Spaltung. Die α -Phenyläthyl-thiuroniumsalze zersetzen sich bei längerem Erhitzen auf höhere Temperaturen in Lösung und bei Eintritt alkalischer Reaktion. Kurzzeitiges Erhitzen zur Herstellung von Lösungen und Umkristallisieren, z. B. aus Wasser oder Alkohol, sind ohne nennenswerte Zersetzung möglich. Desgleichen sind die beiden aktiven α -Phenyläthyl-thiuroniumchloride im trockenen Zustand gut lagerfähig (überprüfter Zeitraum 6 Monate).

Die gut durchführbare Reindarstellung der beiden Antipoden der 3,3-Diphenyl-3-cyano-1-methyl-propancarbonsäure⁶ aus der racem. Säure, deren Spaltung trotz vielfacher Versuche mit Brucin, Morphin und auch einer synthetischen Spaltbase (α -Phenyläthylamin⁷) infolge der geringen Salzbildungstendenz dieser Säure nicht gelang, sei als erstes Beispiel für die Eignung des neuen Verfahrens erwähnt (Vers. 6, 7).



Als weiteres Beispiel sei die Gewinnung beider Antipoden des N-Formylphenylalanins⁸ angeführt (Vers. 8).

Aus racem. β -Phenylbuttersäure konnte der (+)-Antipode⁹ rein dargestellt werden.

Zur Spaltung racem. Carbonsäuren können die freien Säuren mit dem camphersauren oder essigsäuren Phenyl-thiuroniumsalzen dann umgesetzt werden, wenn die gewünschten diastereomeren Salze schwerer löslich sind als die eingesetzten Salze der optischen Base mit Essigsäure bzw. d-Campfersäure (Vers. 6, 7, 8).

Wird Phenyläthyl-thiuroniumchlorid angewendet, so müssen ähnlich wie bei der Charakterisierung von Carbonsäuren³, deren Na-Salze eingesetzt werden.

Experimenteller Teil

Versuch 1: Racem. α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat

42 g α -Phenyläthylchlorid und 35 g Thioharnstoff werden in 100 ccm 80% Methanol 2 Stdn. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 150 ccm H_2O aufgenommen. Nach Ausschütteln mit 100 ccm Äther wird die wäßr. Lösung in eine Auflösung von 70 g Natriumacetat (kristall.) in 100 ccm Wasser eingegossen und mit Eis gekühlt. Nach 1 Std. wird auf einer großen Porzellannutsche abgesaugt, mehrere Stdn. abgepreßt und Luft durch den Filterkuchen gesaugt

⁶ W. Wilson, J. Chem. Soc. London 1952, 3524.

⁷ W. Theilacker und H. G. Winkler, Chem. Ber. 87, 690 (1954).

⁸ E. Fischer und W. Schoeller, Ann. Chem. 357, 1 (1907).

⁹ J. Seibl, Dissertation Innsbruck (1955).

(hält hartnäckig Wasser fest). Dann wird mit 100 ccm trockenem Äther nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet. Die Ausbeute beträgt mindestens 50 g, Schmp. 140 bis 145° u. Zers. Die Substanz wird 1mal aus Wasser umkristallisiert und so zur Analyse gebracht (Schmp. 140 bis 145°).

$C_{11}H_{16}O_2N_2S$ (240,31). Ber. N 11,66, S 13,34. Gef. N 11,64, S 13,51.

Das Salz ist in Wasser und Alkohol gut löslich, während es in Äther und wäbr. Natriumacetatlösung sehr schwer löslich ist.

Versuch 2: Saures (—)- α -Phenyläthyl-thiuronium-d-camphorat

90 g racem. α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat werden in 190 ccm Methanol suspendiert, mit 37 g d-Camphersäure ($1/2$ Mol) versetzt, bis zur Lösung leicht erwärmt und filtriert. Das noch warme Filtrat wird in 560 ccm Wasser von 80° eingegossen. Nach einigen Min. tritt starke Kristallisation ein. Der Ansatz wird 3 Stdn. ohne Außenkühlung sich selbst überlassen. Nach dieser Zeit wird die Kristallisation isoliert und mit etwas kaltem Wasser und Äther gewaschen. Die so erhaltene Verbindung (47 g = 66% d. Th.) stellt das saure Salz der (—)- α -Phenyläthyl-thiuroniumbase mit d-Camphersäure vor (Zersp. 180 bis 190°. $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ (Methanol).

Zur Analyse wurde das Salz mehrmals aus Methanol/Äther umgefällt. Zersp. 190 bis 191°. $[\alpha]_D^{20} = -90,0^\circ$; $c = 2,5$ in Methanol, $l = 1$ dm. $\alpha_D^{20} = -2,25^\circ$.

$C_{19}H_{25}O_4N_2S$ (380,49). Ber. N 7,36. Gef. N 7,53.

Die Mutterlage der obigen Kristallisation des Roheamphorates wird zur Isolierung des d-Antipoden im Vers. 4 verwendet.

Versuch 3: Darstellung des reinen (—)- α -Phenyläthyl-thiuroniumchlorids

47 g des rohen d-camphersauren Salzes der (—)- α -Phenyläthyl-thiuroniumbase aus Vers. 2 werden zwischen 100 ccm Äther und 75 ccm Wasser, enthaltend 12,5 ccm konz. Salzsäure, im Scheidetrichter verteilt, wobei alles in Lösung geht. Die wäbr., salzsaure Lösung wird nochmals mit Äther nachgeschüttelt. Die vereinigten, getrockneten, äther. Extrakte werden abdestilliert und hinterlassen fast die berechnete Menge an d-Camphersäure.

Die wäbr. Lösung wird bei 0° mit 50 ccm konz. Salzsäure versetzt und 1 Std. bei 0° belassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Äther gewaschen, über gepulvertem Ätzkali im Vakuumexsikkator getrocknet und aus Alkohol/Äther umgefällt (20 g = 75% d. Th.), Zersp. 158 bis 162°. $[\alpha]_D^{20} = -170^\circ$; $c = 5$ in Alkohol (96%), $l = 1$ dm, $\alpha_D^{20} = -8,5^\circ$.

$C_9H_{13}N_2S$ Cl (216, 73). Ber. N 12,93. Gef. N 13,03.

Der gefundene Drehwert konnte durch Umlösen des Chlorides aus Wasser nicht mehr erhöht werden.

Versuch 4: Darstellung des reinen (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumchlorids

Das im Vers. 2 erwähnte Filtrat, enthaltend das (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat, wird mit 120 g kristall. Natriumacetat in möglichst konz. wäbr. Lösung versetzt. Nach 4 Stdn. Stehen bei 0° wird filtriert. Auf diese

Weise erhält man 50 bis 55 g rohes (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat ($[\alpha]_D^{20} = + 57^\circ$ in Alkohol).

Das rohe Acetat wird in 100 ccm Methanol gelöst, mit 12 g d-Camphersäure versetzt und die Lösung in 200 ccm Wasser von 80° eingegossen. Nach 1stünd. Stehen bei 0° wird von der ausgeschiedenen, dickflüssigen Fällung (in der Hauptmenge vermutlich d-camphersaures Salz der restlichen (—)-Base) abdekantiert und die milchig trübe Lösung mit Tierkohle filtriert. Die nunmehr klare Lösung wird mit 50 g Natriumacetat in möglichst konzentrierter Lösung versetzt und einige Stdn. bei 0° gehalten. Das ausgeschiedene Salz wird isoliert (25 bis 30 g) und in verd. Salzsäure (100 ccm Wasser + 20 ccm konz. Salzsäure) gelöst. Dann werden in der Kälte weitere 100 ccm konz. Salzsäure zugesetzt und 1 Std. auf 0° gekühlt.

Die nach dieser Zeit abgeschiedene Kristallisation wird isoliert, mit Äther gewaschen und über Ätzkali getrocknet (12 g = 45% d. Th.). Das Salz stellt das (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumchlorid vor. Zersp. 156 bis 162° . $[\alpha]_D^{20} = + 170^\circ$, $c = 5$ in Alkohol (96%), $l = 1$ dm, $\alpha_D^{20} = + 8,5^\circ$.

$C_9H_{13}N_2S$ (216, 73). Ber. N 12,93. Gef. N 12,96.

Versuch 5: Umwandlung von aktivem Thiuroniumchlorid in das Acetat und Rückverwandlung

2 g (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumchlorid werden in 5 ccm warmem Wasser gelöst und mit 4 g kristall. Natriumacetat in 10 ccm Wasser versetzt. Die sofort entstehende Kristallisation beträgt nach dem Trocknen 2,2 g (quantitativ), Zersp. 152 bis 154° , $[\alpha]_D^{20} = + 160^\circ$, $c = 2,5$ in Alkohol (96%), $l = 1$ dm, $\alpha_D^{20} = + 4,0^\circ$.

Durch Lösen von 1,2 g dieses Acetats in 3 ccm Wasser, enthaltend 0,5 ccm konz. Salzsäure, unter leichtem Erwärmen und Versetzen der abgekühlten Lösung mit 2 ccm eiskalter konz. Salzsäure, lassen sich nach längerem Stehen auf Eis 0,87 g (80% d. Th.) des unveränderten (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumchlorides zurückgewinnen.

In der gleichen Weise ist auch der im Vers. 3 beschriebene (—)-Antipode in das essigsäure Salz und in der weiteren Folge wieder in das Chlorid ver wandelbar.

Versuch 6: Spaltung der racem. 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-propan-carbonsäure-(1), (—)-Antipode

38 g camphersaures α -Phenyläthyl-thiuroniumsalz, $[\alpha]_D^{20} = - 90,0^\circ$, Schmp. 190 bis 191° , werden in 220 ccm 96%igem Alkohol suspendiert und auf zirka 50° erwärmt. Die Suspension wird mit 27,8 g 3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-propancarbonsäure⁶ (Schmp. 135°) in 80 ccm heißem Alkohol versetzt. Dann wird bis zur fast vollständigen Lösung erwärmt und rasch durch eine vorbereitete Porzellannutsche filtriert.

Nach 18stünd. Stehen erhält man so 21,4 g (93%) eines Salzes aus (—)-Phenyläthyl-thiuroniumbase und der (—)-Nitricarbonsäure (Mutterlauge siehe unten). Zersp. 182 bis 184° (ab 175° Tröpfchen). $[\alpha]_D^{20} = - 95,0^\circ$ (Methanol). Nach Umkristallisieren aus Methanol zeigte das Salz folgende Konstanten: Zersp. 184 bis 186° , $[\alpha]_D^{20} = - 105^\circ$; $c = 1$ in Methanol, $l = 2$ dm, $\alpha_D^{20} = - 2,1^\circ$.

$C_{27}H_{29}O_3N_3S$ (459,58). Ber. N 9,14. Gef. N 9,33.

18,3 g des reinen Salzes werden in 60 ccm Äther suspendiert und mit 40 ccm 5%iger Salzsäure bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Die äther. Schicht wird nochmals mit 10 ccm 5%iger Salzsäure nachgeschüttelt und die wäßrigsauren Lösungen vereinigt. Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit 25 g kristall. Natriumacetat in 25 ccm warmem Wasser kristallisieren 11 g (—)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat, $[\alpha]_D^{20} = -158^\circ$, Zersp. 152 bis 153°. Die äther. Schicht hinterläßt nach dem Trocknen und Abdestillieren 10,5 g (75% d. Th., bezogen auf eingesetztes Racemat) (—)-3,3-Diphenyl-3-cyano-1-methyl-propancarbonsäure, Schmp. 83 bis 86°. $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$; $c = 5$ in Pyridin, $l = 1$ dm, $\alpha_D^{20} = -2,9$.

$C_{18}H_{17}O_2N$ (279,14). Ber. N 5,02. Gef. N 4,99.

Die obengenannte, alkohol. Mutterlauge der Kristallisation des rohen, (—)-drehenden Salzes vom Zersp. 182 bis 184° wird bei 40° Badtemp. im Vak. zur Trockene verdampft. Der Trockenrest wird im Scheidetrichter zwischen 200 ccm Äther und 50 ccm 5% Salzsäure verteilt. Die saure, wäßr. Schicht gibt nach nochmaligem Ausschütteln mit Äther (Äther verworfen) und Versetzen mit einer konz. Lösung von 30 g Natriumacetat in 30 ccm Wasser, 9,6 g (—)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat, $[\alpha]_D^{20} = -136^\circ$ (Alkohol) (natriumacetathaltig).

Die äther. Schicht (200 ccm) enthält racem. Nitrilocarbonsäure, (+)-Nitrilocarbonsäure und d-Camphersäure. Zur Trennung wird die äther. Lösung mit 18 g Kaliumbicarbonat (1,8 Mol, bezogen auf Camphersäure) in 100 ccm Wasser 3 bis 4 Stdn. geschüttelt. Beim Ansäuern der $KHCO_3$ -Lösung mit konz. Salzsäure erhält man 17,5 g Camphersäure (88% d. Th.). Die äther. Lösung hinterläßt nach dem Trocknen und Eindampfen als Rückstand (14,8 g) größtenteils (+)-Nitrilocarbonsäure.

Versuch 7: (+)-3,3-Diphenyl-3-cyano-1-methyl-propancarbonsäure-1

18 g rohe (+)-3,3-Diphenyl-3-cyan-1-methyl-propancarbonsäure (aus Vers. 6) werden in 30 ccm Methanol bei 40° gelöst und tropfenweise Wasser bis zur bleibenden Trübung zugegeben. Dann wird mit racem. Nitrilocarbonsäure angeimpft und langsam abkühlen gelassen. Dabei tritt Kristallisation der schwerer löslichen, racem. Verbindung ein, während sich die überstehende Lösung trübt. Nach 30 Min. Stehen wird durch Zusatz von einigen Tropfen Methanol die Trübung beseitigt und filtriert. Man erhält so 4,5 g größtenteils racem. Nitrilocarbonsäure, Schmp. 120 bis 130°. Das Filtrat wird im Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand, 13,0 g (stark angereicherte (+)-Nitrilocarbonsäure) wird in 30 ccm heißem Alkohol gelöst und mit einer warmen Lösung von 11 g (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat (Vers. 5, $[\alpha]_D^{20} = +160^\circ$ in Alkohol) in 70 ccm Alkohol versetzt. Nach mehrstünd. Stehen erhält man 20 g des Salzes aus (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumbase und d-Nitrilocarbonsäure, Zersp. 182 bis 186°.

Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert, Zersp. 184 bis 186°. $[\alpha]_D^{20} = +105$; $c = 1$ in Methanol, $l = 2$ dm, $\alpha_D^{20} = +2,1^\circ$.

$C_{27}H_{29}O_2N_3S$ (459,58). Ber. N 9,14. Gef. N 9,07.

Die bereits am diastereomeren Salz der (—)-Base mit der (—)-Säure beschriebene Zerlegung (Vers. 6) ergab in fast quantitativer Ausbeute neben

dem (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat die (+)-3,3-Diphenyl-3-cyano-1-methyl-propancarbonsäure, Schmp. 83 bis 86°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 58^\circ$; $c = 5$ in Pyridin, $l = 1$ dm, $\alpha_{\text{D}}^{20} = + 5,8^\circ$.

Annähernd gleiche Teile dieses Antipoden mit dem im Vers. 6 erhaltenen (—)-Antipoden der Nitrilcarbonsäure ergaben bei der Mischprobe eine Schmelzpunkterhöhung auf 130°.

Versuch 8: Spaltung von racem. Formylphenylalanin

2,2 g racem. N-Formylphenylalanin⁸ und 2,8 g (—)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat werden in 6 ccm Methanol gelöst und 40 ccm Wasser von 40 bis 50° zugesetzt. Der Methylalkohol wird bei dieser Temperatur im Vak. abdestilliert und die zurückbleibende, wäßr. Lösung noch warm filtriert. Man läßt nun den Ansatz (der bereits Kristallisationsansätze zeigt) 2 Stdn. bei 30° stehen, kühlt dann langsam auf 20° und läßt schließlich bei 0° 24 Stdn. stehen. (Bei zu schnellem Kühlen tritt ölige Fällung ein.) Nach dieser Zeit werden die ausgeschiedenen Kristalle isoliert (1,8 g, 83% d. Th., Schmp. 150°). Die Mutterlauge (A) wird zur Gewinnung des 2. Antipoden verwendet. Das Salz, bestehend aus (—)-Thiuroniumbase und d-(—)-Formylphenylalanin, wird zur Reinigung aus Methanol/Äther umgefällt (Ausbeute 1,2 g), Schmp. 154°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 137,5^\circ$; $c = 2$ in Alkohol (96%), $l = 2$ dm, $\alpha_{\text{D}}^{20} = - 5,5^\circ$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ (373,46). Ber. N 11,25. Gef. N 11,11.

0,5 g dieses Salzes werden im Scheidetrichter mit 10 ccm 1 n HCl und 10 ccm Essigester geschüttelt. Die salzsaure Schicht wird nochmals mit etwas Essigester nachgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterlösungen werden mit 5 ccm Wasser neutralgeschüttelt, getrocknet und im Vak. verdampft. Der Essigester hinterläßt 0,2 g d-(—)-Formylphenylalanin⁸, Schmp. 164 bis 167°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 72^\circ$; $c = 2,5$ in Alkohol, $l = 1$ dm, $\alpha_{\text{D}}^{20} = - 1,8^\circ$.

Die obengenannte, wäßr. Mutterlauge (A) wird mit konz. Salzsäure eben kongosauer gemacht und 3mal mit Essigester (je 10 ccm) ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterlösungen hinterlassen nach Waschen mit etwas Wasser, Trocknen und Abdestillieren 1,1 g noch nicht optisch reines l-(+)-Formylphenylalanin. Zur weiteren Reinigung wird 1,1 g der rohen Verbindung, zusammen mit 1,4 g (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat (Vers. 5) in 5 ccm Methanol gelöst, 15 ccm heißes Wasser zugesetzt und der Methylalkohol im Vak. abdestilliert. Beim langsamen Erkalten tritt meist ölige Fällung auf, die auf Anreiben kristallisiert. Man erhält so 1,5 g rohes Salz, bestehend aus (+)- α -Phenyläthyl-thiuroniumbase und l-(+)-Formylphenylalanin. Schmp. 150°. Aus Methylalkohol/Äther umgefällt, schmilzt das Salz bei 154°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 140^\circ$; $c = 2$ in Alkohol (96%), $l = 1$ dm, $\alpha_{\text{D}}^{20} = + 2,8^\circ$.

0,3 g dieses Salzes werden in 7 ccm heißem Wasser gelöst und die Lösung mit einigen Tropfen konz. Salzsäure kongosauer gemacht. Beim Erkalten scheiden sich 0,11 g l-(+)-Formylphenylalanin⁸, Schmp. 164 bis 167°, ab. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 74^\circ$; $c = 5$ in Alkohol, $l = 1$ dm, $\alpha_{\text{D}}^{20} = + 3,7^\circ$.

Versuch 9: Darstellung von akt. α -Phenyläthyl-thiuroniumacetat aus akt. α -Phenyläthylchlorid

3,5 g d- α -Phenyläthylchlorid, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48^{\circ}$ (Substanz)⁵ werden mit 1,9 g Thioharnstoff in 10 ccm 80% Methanol 4 Stdn. gelinde gekocht. Dann wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 20 ccm Wasser aufgenommen. Die entstandene, milchige Trübung wird durch Filtration mit Tierkohle entfernt und das Filtrat mit einer konz. Lösung von 3,6 g kristall. Natriumacetat in Wasser versetzt. Das ausgeschiedene Thiuroniumacetat wiegt nach der Trocknung 3,4 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,3^{\circ}$; $c = 7,5$ in Alkohol.

Desgleichen werden 4,6 g l- α -Phenyläthylchlorid, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47,5^{\circ}$, mit 2,5 g Thioharnstoff in 10 ccm 80% Methanol 1 Std. gekocht. Die Aufarbeitung ergibt 4,6 g Thiuroniumacetat. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41,5^{\circ}$; $c = 5$ in Alkohol.