

GÜNTER LOSSE und HANS JESCHKEIT

GEWINNUNG DER OPTISCH AKTIVEN ESTER  
EINFACHER AMINOSÄUREN AUS DEN DL-VERBINDUNGEN  
DURCH RACEMATSPALTUNG MIT DIBENZOYL-D-WEINSÄURE<sup>1)</sup>

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

(Eingegangen am 27. Februar 1957)

Am Beispiel des Alanins, Valins, Leucins und Phenylalanins wird gezeigt, wie sich optisch aktive Ester mit hohen optischen Reinheitsgraden bequem durch Racematspaltung der DL-Verbindungen mittels Dibenzoyl-D-weinsäure gewinnen lassen.

Die Racematspaltung von DL-Aminosäureestern mit Dibenzoyl-D-weinsäure besitzt nicht nur den Vorteil, daß man einen billigen und leicht darstellbaren optisch aktiven Hilfsstoff verwendet, sondern auch den, daß für Peptidsynthesen geeignete optisch aktive Ester direkt zugänglich werden. Besonders geeignet für den Aufbau von Peptiden aus derartig gewonnenen Estern ist die Synthese nach J. L. BAILEY<sup>2)</sup>.

Während sich frühere Untersuchungen über Aminosäurespaltung aus diesem Institut hauptsächlich mit der Isolierung der freien D- und L-Aminosäuren befaßten<sup>1)</sup>, wird in dieser Arbeit beschrieben, wie man durch allgemein anwendbare Methoden in guter Ausbeute aus diastereomeren Aminosäureester-dibenzoyl-D-tartraten direkt zu den D- und L-Estern der Aminosäuren gelangt. Die Estertartrate des Alanins, Valins und Phenylalanins haben wir nach der Vorschrift von LANGENBECK und HERBST<sup>1)</sup> gewonnen, die Darstellung der D- und L-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-tartrate wird im folgenden beschrieben.

Die Abspaltung der Dibenzoyl-D-weinsäure aus den Tartraten wurde von uns auf zwei Wegen durchgeführt, entweder durch Zerlegung der Salze mit Kaliumcarbonat und Äther oder besser durch Umwandlung in die Hydrochloride mit äthanolischer Salzsäure und anschließendem Ätherzusatz. Bei der zweiten Methode erhält man praktisch quantitativ die Esterhydrochloride, welche gegebenenfalls umkristallisiert und nach G. HILLMANN<sup>3)</sup> mit ammoniakalischem Chloroform in 90-proz. Ausbeute in die freien Ester übergeführt werden können.

Man erhält so aus den Dibenzoyl-D-tartraten des Alaninbenzylesters in 80–90-proz. Ausbeute Ester oder Esterhydrochloride mit optischen Reinheitsgraden von 60–80% und aus den Dibenzoyl-D-tartraten des D- bzw. L-Phenylalanin-äthylesters die Esterhydrochloride in gleichen Ausbeuten praktisch optisch rein. L-Valinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat liefert mit Kaliumcarbonat und Äther den Ester in 70-proz. Ausbeute mit einem optischen Reinheitsgrade von 80%, während der D-Ester mit ca. 60% optischer Reinheit und hoher Ausbeute aus der Mutterlauge des Spaltansatzes gewonnen werden kann.

<sup>1)</sup> IV. Mitteil. über die Racematspaltung von Aminosäureestern; I. Mitteil.: W. LANGENBECK und G. ZIMMERMANN, Chem. Ber. **84**, 524 [1951]; II. Mitteil.: W. LANGENBECK und O. HERBST, ebenda **86**, 1524 [1953]; III. Mitteil.: G. LOSSE, ebenda **87**, 1297 [1954].

<sup>2)</sup> J. chem. Soc. [London] **1950**, 3462. <sup>3)</sup> Z. Naturforsch. **1**, 682 [1946].

Zur Gewinnung der antipodischen Ester des Leucins mußte erst ein ergiebiges Spaltverfahren der DL-Verbindung ausgearbeitet werden. Zwar konnten LANGENBECK und ZIMMERMANN<sup>1)</sup> schon eine Aufspaltung von Leucineestern mit Dibenzoyl-D-weinsäure nachweisen, jedoch gelang es nur, aus einem Spaltansatz jeweils einen Antipoden zu gewinnen. Wir fanden, daß bessere Spaltergebnisse erzielt werden, wenn man DL-Leucinäthylester in absolut äthanolischer Lösung mit Dibenzoyl-D-weinsäure im Mol.-Verhältnis des neutralen Tartrats umsetzt. Das dabei kristallisierende L-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat kann fast quantitativ in optisch reines L-Leucinäthylester-hydrochlorid übergeführt werden. Eine weitere Fraktion von L-Estertartrat, aus der L-Leucinäthylester-hydrochlorid mit ca. 60-proz. optischer Reinheit gewonnen werden kann, fällt aus der Mutterlauge durch Zusatz von absol. Äther. In der Mutterlauge dieser zweiten Fraktion verbleibt ein Gemisch von freiem D-Ester mit D-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat, dessen Aufarbeitung zu D-Leucinäthylester-hydrochlorid mit einem optischen Reinheitsgrad von ca. 80% führt. Auf diesem Wege sind durch saure oder neutrale Hydrolyse auch die optischen Antipoden des Leucins aus einem Ansatz darstellbar.

In allen Fällen lassen sich die optischen Reinheitsgrade durch Umkristallisieren der Esterhydrochloride weiter steigern.

Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK danken wir für sein stetes Interesse bei der Durchführung dieser Arbeit.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### A. Die Darstellung der Ausgangsstoffe

DL-Phenylalanin-äthylester und DL-Leucinäthylester wurden nach E. FISCHER<sup>4)</sup>, DL-Alaninbenzylester nach LANGENBECK und HERBST<sup>1)</sup>, DL-Valinäthylester nach M. D. SLIMMER<sup>5)</sup>, Dibenzoyl-D-weinsäure nach C. L. BUTLER und L. H. CRETCHER<sup>6)</sup> (Schmp. 89–90°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –110.4°,  $c = 0.548$ , in Äthanol) dargestellt. Die diastereomeren Esterdibenzoyl-D-tartrate des Phenylalanins, Valins und Alanins wurden nach LANGENBECK und HERBST<sup>1)</sup> gewonnen.

### B. Die Darstellung der optisch aktiven Ester bzw. Esterhydrochloride

1. *D- und L-Phenylalanin-äthylester-hydrochlorid*: Zur Spaltung eingesetzte Mengen: 10 g DL-Phenylalanin-äthylester, 10 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 72 ccm absol. Äthanol. Krist.-Zeit 2 Stdn., Krist.-Temp. 21°. Ausb. 9.0 g D-Phenylalanin-äthylester-dibenzoyl-D-tartrat, Schmp. 138–140°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –69.39°, und 8.0 g L-Phenylalanin-äthylester-dibenzoyl-D-tartrat, Schmp. 150–152°,  $[\alpha]_D^{20}$ : –40.70°.

*D-Phenylalanin-äthylester-HCl*: 8.0 g des D-Ester-dibenzoyl-D-tartrats werden in einem 500-ccm-Zweihalskolben mit 8 ccm absol. Äthanol versetzt und durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in Lösung gebracht (aufgesetzter Rückflußkühler, CaCl<sub>2</sub>-Rohr). Nach wenigen Min. ist die Abspaltung der Dibenzoyl-D-weinsäure beendet. Zu der abgekühlten klaren Lösung werden 250–300 ccm absol. Äther gegeben, worauf sich unmittelbar D-Phenylalanin-äthylester-HCl abscheidet. Die Kristalle werden abgesaugt und 2–3 mal mit absol. Äther nachgewaschen. Ausb. 4.2 g (85% d. Th., bez. auf das Esterdibenzoyl-D-tartrat), Schmp. 153–154°,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 6.85°,  $c = 2.336$ , in Wasser.

<sup>4)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 433 [1901]. <sup>5)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 400 [1902].

<sup>6)</sup> J. Amer. chem. Soc. **55**, 2605 [1933].

E. FISCHER<sup>7)</sup> gibt für *L*-Phenylalanin-äthylester·HCl  $[\alpha]_D$ :  $-7.6^\circ$  an. Das gewonnene Produkt zeigt somit eine optische Reinheit von 90%. Durch Umkristallisieren aus absol. Äthanol-Äther wird die optisch reine Verbindung erhalten.

$C_{11}H_{15}O_2N \cdot HCl$  (229.7) Ber. C 57.51 H 7.02 N 6.10 Gef. C 57.10 H 7.09 N 6.36

*L*-Phenylalanin-äthylester·HCl: Nach der gleichen Methode wurden die 8.0 g *L*-Phenylalanin-äthylester-dibenzoyl-*D*-tartrat in *L*-Phenylalanin-äthylester·HCl übergeführt. Ausb. 4.45 g (91% d. Th.), Schmp.  $154^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-6.00^\circ$ ,  $c = 2.333$  in  $H_2O$ . Durch Umkristallisieren wurden 3.6 g *L*-Phenylalanin-äthylester·HCl mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-7.32^\circ$ ,  $c = 3.140$  in  $H_2O$ , erhalten, das entspricht einer optischen Reinheit von 96%.

$C_{11}H_{15}O_2N \cdot HCl$  (229.7) Ber. N 6.10 Gef. N 6.06

2. *L*- und *D*-Valinäthylester: Zur Spaltung eingesetzte Mengen: 12.0 g *DL*-Valinäthylester, 15.7 g Dibenzoyl-*D*-weinsäure in 170 ccm absol. Äthanol, Krist.-Zeit 24 Stdn., Krist.-Temp.  $21^\circ$ . Ausb. *Fraktion I* (kristallisiertes *L*-Ester-dibenzoyl-*D*-hydrogentartrat) 4.5 g, Schmp.  $186^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-79.10^\circ$ . *Fraktion II* (durch Zusatz von absol. Äther nachgefälltes *L*-Ester-dibenzoyl-*D*-hydrogentartrat) 3.7 g, Schmp.  $183^\circ$ . *Fraktion III* (durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnenes Estertartrat) 11.3 g, Schmp.  $170^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-64.30^\circ$ .

*L*-Valinäthylester: Wegen Hygroskopie der Valinäthylester-hydrochloride wurde die Abspaltung der Dibenzoyl-*D*-weinsäure mit gesätt. Kaliumcarbonatlösung vorgenommen. Dazu wurden 7.0 g *L*-Valinäthylester-dibenzoyl-*D*-hydrogentartrat der Fraktionen I und II mit 25 ccm Kaliumcarbonatlösung kräftig durchgeschüttelt und der dabei frei werdende Ester in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der äther. Auszüge (wasserfreies Kaliumcarbonat) wurde der *L*-Valinäthylester durch Vakuumdestillation isoliert. Ausb. 1.35 g (67% d. Th., bez. auf das Esterdibenzoyl-*D*-hydrogentartrat), Sdp.<sub>10</sub>  $68^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+24.98^\circ$ ,  $c = 4.924$  in Äthanol. Da in der Literatur Drehwerte für optisch aktive Valinäthylester nicht aufgefunden werden konnten, wurde zur freien Aminosäure verseift. In fast quantitativer Ausb. ergab sich ein *L*-Valin mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+11.4^\circ$ , entsprechend 82% optischer Reinheit. Daraus resultiert zumindest die gleiche Reinheit für den gewonnenen Ester.

$C_7H_{15}O_2N$  (145.2) Ber. N 9.65 Gef. N 10.00

Auf die gleiche Weise wurden aus 10.0 g Esterdibenzoyl-*D*-hydrogentartrat der Frakt. III 1.7 g (59% d. Th.) Valinäthylester gewonnen, der sich ebenfalls als rechtsdrehend herausstellte. Sdp.<sub>12</sub>  $69-70^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+7.15^\circ$ ,  $c = 19.02$  in Äthanol.

*D*-Valinäthylester: Durch Vak.-Destillation des nach Abtrennen der Frakt. III verbleibenden Rückstandes konnte freier *D*-Valinäthylester gewonnen werden. Es handelt sich dabei um Ester, der auf Grund des neutralen Ansatzes und Kristallisation des Hydrogentartrats nicht an der Salzbildung beteiligt ist. Ausb. 3.9 g (65% d. Th.), Sdp.<sub>10</sub>  $65^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-16.10^\circ$ ,  $c = 30.42$  in Äthanol.

3. *D*- und *L*-Alaninbenzylester·HCl: Zur Spaltung eingesetzte Mengen: 6.55 g *DL*-Alaninbenzylester, 7.2 g Dibenzoyl-*D*-weinsäure in 50 ccm Äthanol. Krist.-Zeit 48 Stdn., Krist.-Temp.  $21^\circ$ . Ausb. 5.7 g *D*-Alaninbenzylester-dibenzoyl-*D*-tartrat, Schmp.  $146-148^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-48.13^\circ$ , und 5.5 g *L*-Alaninbenzylester-dibenzoyl-*D*-tartrat, Schmp.  $124-126^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-58.30^\circ$ .

*D*-Alaninbenzylester·HCl: 5.0 g *D*-Ester-dibenzoyl-*D*-tartrat wurden durch die Einwirkung äthanol. Salzsäure in *D*-Alaninbenzylester·HCl übergeführt (s. Phenylalanin-äthylester). Ausb. 2.6 g (86.5% d. Th., bezogen auf das Dibenzoyl-*D*-tartrat),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+8.52^\circ$ ,  $c = 4.34$  in 0.1 *n* HCl. B. F. ERLANGER und E. BRAND<sup>8)</sup> geben für *D*-Alaninbenzylester·HCl  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+10.5^\circ$ .

<sup>7)</sup> E. FISCHER und W. SCHOELLER, Liebigs Ann. Chem. **357**, 14 [1907].

<sup>8)</sup> J. Amer. chem. Soc. **73**, 3509 [1951].

$c = 2$ -proz. Lösung in  $0.1\ n$  HCl, an. Das gewonnene Produkt hat danach einen optischen Reinheitsgrad von 81 %.

$C_{10}H_{13}O_2N \cdot HCl$  (215.7) Ber. C 55.68 H 6.54 N 6.50 Gef. C 55.76 H 6.78 N 6.68

*L-Alaninbenzylester · HCl*: Zur Gewinnung von *L-Alaninbenzylester · HCl* wurden 5.0 g *L-Ester-dibenzoyl-D-tartrat* eingesetzt. Ausb. 2.44 g (81 % d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-4.58^\circ$ ,  $c = 2.402$  in  $0.1\ n$  HCl. Das entspricht einer optischen Reinheit von 43.6 %. Durch Umkristallisieren aus absol. Äthanol-Äther gelangt man zu Produkten mit 60–70 % optischer Reinheit.

$C_{10}H_{13}O_2N \cdot HCl$  (215.7) Ber. C 55.68 H 6.54 N 6.50 Gef. C 55.91 H 6.59 N 6.82

#### 4. *L- und D-Leucinäthylester · HCl*

a) Die Bildung der diastereomeren Esterdibenzoyl-D-hydrogentartrate: 11.8 g *DL-Leucinäthylester*, Sdp.<sub>12</sub>  $84-86^\circ$ , wurden bei  $21^\circ$  mit einer Lösung von 13.9 g *Dibenzoyl-D-weinsäure* in 145 ccm absol. Äthanol versetzt. Nach kurzer Zeit begann die Kristallisation von *L-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat*. Die abgeschiedenen Kristalle wurden nach 24 Stdn. abgesaugt, 5 ccm Waschkohol der Mutterlauge zugegeben. Ausb. 3.9 g, Schmp.  $188^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-72.9^\circ$ ,  $c = 0.192$  in Äthanol.

$C_{26}H_{31}O_{10}N$  (517.5) Ber. C 60.34 H 6.04 N 2.71 Gef. C 60.40 H 6.08 N 2.99

Weitere 9.0 g *L-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat* kristallisierten aus der Mutterlauge nach Zusatz von absol. Äther. Schmp.  $182^\circ$ . Nach Abtrennen dieser zweiten Fraktion wurde die Mutterlauge bis zum Auftreten eines sirupartigen Rückstandes eingengt (Wasserstrahl-Vak.,  $30^\circ$  Badtemp.) und dieser durch Zusatz von absol. Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 5.2 g *D-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat*, Schmp.  $151^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-53.2^\circ$ ,  $c = 0.460$  in Äthanol.

Aus der Mutterlauge dieser D-Fraktion wurden weiterhin 4.0 g *Leucinäthylester*, Sdp.<sub>12</sub>  $84^\circ$ , zurückgewonnen, der mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-1.33^\circ$  einem *D-Leucinäthylester* von ca. 12-proz. optischer Reinheit entsprach.

#### b) Die Gewinnung von D- und L-Leucinäthylester · HCl

*L-Leucinäthylester · HCl*: 3.5 g *L-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat* wurden durch Einwirkung äthanol. Salzsäure in *L-Leucinäthylester · HCl* übergeführt (s. Phenylalanin-äthylester). Ausb. 1.17 g (89 % d. Th.); Schmp.  $133^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+18.2^\circ$ ,  $c = 1.538$  in Äthanol. F. RÖHMANN<sup>9)</sup> gibt für *L-Leucinäthylester · HCl*  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+18.4^\circ$ ,  $c = 5\%$  in Äthanol, an. Das erhaltene Produkt war demnach nahezu optisch rein.

$C_8H_{17}O_2N \cdot HCl$  (195.7) Ber. C 49.10 H 9.27 N 7.16 Gef. C 49.36 H 9.04 N 7.27

Die 9.0 g *L-Leucinäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat* der Fraktion II ergaben 2.96 g (87 % d. Th.) *L-Leucinäthylester · HCl* mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+10.52^\circ$ ,  $c = 1.520$  in Äthanol. Das entspricht einem optischen Reinheitsgrad von 57 %.

*D-Leucinäthylester · HCl*: 5 g Estertartrat der D-Fraktion wurden mit äthanolischer Salzsäure in das Esterhydrochlorid übergeführt. Ausb. 1.68 g (89 % d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-15.33^\circ$ ,  $c = 1.924$  in Äthanol. Optischer Reinheitsgrad: 83.5 %.

$C_8H_{17}O_2N \cdot HCl$  (195.7) Ber. C 49.10 H 9.27 N 7.16 Gef. C 49.45 H 9.18 N 7.20

<sup>9)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1980 [1897].