

setzte man mit Wasser, filtrierte und kristallisierte das Produkt aus Alkohol um: 650 mg stumpf-gelbe Nadelchen, Smp. 122°;  $\lambda_{\max}$ : 234 (33850), 366 (14990) nm ( $\epsilon$ ).

$C_{18}H_{15}N_3O_6$  (369,32) Ber. C 58,53 H 4,09 N 11,38% Gef. C 58,44 H 4,00 N 11,17%

*Phenazin-1,4-dicarbonsäure*: 700 mg (2 mMol) VIa wurden mit 120 mg Natriumhydroxyd in 40 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei zuerst alles in Lösung ging und dann das Reaktionsprodukt wieder ausfiel. Man dampfte ein, nahm den Rückstand in Wasser auf, filtrierte und fällte die freie Säure mit Eisessig: 530 mg Dicarbonsäure, nach Umkrist. aus Dimethylformamid 400 mg stumpf-gelbe Nadelchen, Smp. > 300°. Zur Analyse wurde nochmals aus Dimethylformamid umkristallisiert, anschliessend 1 Std. mit Wasser ausgekocht und 72 Std. bei 90°/0,005 Torr getrocknet.

$C_{14}H_8N_2O_4$  (268,22) Ber. C 62,69 H 3,01 N 10,45% Gef. C 62,66 H 3,14 N 10,58%

Herrn Dr. H. U. HOSTETTLER danke ich für die Diskussion der NMR.-Spektren, Herrn W. MANSER (Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Mikroanalytische Abteilung) für die Ausführung der Mikroanalysen.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. LIEBERMANN, Liebigs Ann. Chem. 404, 300 (1914).
- [2] H. R. SCHWEIZER, unveröffentlicht.
- [3] H. J. TEUBER & G. STAIGER, Chem. Ber. 88, 802 ff. (1955).
- [4] CH. ZIEGLER, Dissertation ETH, Zürich 1957, S. 22.

### 37. Neue Antipodenpaare zur optischen Spaltung racemischer Basen

von E. Felder, D. Pittrè und S. Boveri

Forschungsabteilung der BRACCO INDUSTRIA CHIMICA, Mailand

(30. XII. 68)

*Summary.* As new reagents for optical resolution of racemic bases the enantiomorphs of N-(1-phenyl-ethyl)-succinamic acid (I) and N-(1-phenyl-ethyl)-phthalamic acid (II) have been prepared. Optical resolution with I of (1-phenyl-ethyl)-amine, 2-amino-butane-1-ol, *threo*-1-(4-nitrophenyl)-2-amino-propane-1,3-diol and with II of 1-phenyl-2-amino-propane is described.

Die optische Spaltung racemischer Säuren oder Basen nach der von MARCKWALD [1] entwickelten Methode erfolgt durch wechselweise Salzbildung mit den optisch reinen Antipoden einer geeigneten Base bzw. Säure.

Unter den derartigen Spaltungsreagentien sind an Säuren die beiden optischen Antipoden der Weinsäure verfügbar, während als basische Reagentien das (*R*)-(+)- und das (*S*)-(–)-(1-Phenyl-äthyl)-amin verhältnismässig leicht zugänglich sind [2] [3]. Wir haben diese wiederholt bei optischen Spaltungen nach MARCKWALD angewandt [4].

Um über weitere leicht zugängliche saure Antipodenpaare zur optischen Spaltung verfügen zu können, haben wir (*R*)-(+)- und (*S*)-(–)-(1-Phenyl-äthyl)-amin in einige Dicarbonsäure-monamide der allgemeinen Formel A übergeführt:



A

Ia und Ib: X =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

IIa und IIb: X =

In dieser Mitteilung werden das N-[(R)-(1-Phenyl-äthyl)]- bzw. N-[(S)-(1-Phenyl-äthyl)]-bernsteinsäure-monamid (Ia bzw. Ib) und das N-[(R) bzw. (S)-(1-Phenyl-äthyl)]-phthalsäure-monamid (IIa bzw. IIb) beschrieben. Das Isomerenpaar I wurde zur optischen Spaltung von (R) (S)-(1-Phenyl-äthyl)-amin, (R) (S)-2-Aminobutanol-(1) und 1-(R) (S)-*threo*-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-(1,3) verwendet, während (R) (S)-1-Phenyl-2-amino-propan mit dem Isomerenpaar II gespalten wurde. Aus den mit verhältnismässig hohen Ausbeuten erhaltenen enantiomorphen Salzen wurden die entsprechenden Basen freigesetzt, deren optische Drehung mit den in der Literatur beschriebenen Maximalwerten sehr gut übereinstimmt.

**Experimentelles.** – Die Smp. sind im offenen Röhrchen auf dem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und nicht korrigiert. Die Bestimmungen der spezifischen optischen Drehung wurden mit einem photoelektrischen Polarimeter PERKIN-ELMER Mod. 141 M in 1 dm langen Quarzmesszellen durchgeführt, wobei die untersuchten Lösungen 10 Min. vorher bereits auf  $\pm 0,1^\circ$  temperaturkonstant gehalten wurden; Genauigkeit der Ablesungen:  $\pm 0,001^\circ$ . Die Dichtebestimmungen wurden mit einer 1,0-ml-Mikropipette nach F. PREGL ausgeführt. Die Elementaranalysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (M. GRANDI).

N-[(R)-(1-Phenyl-äthyl)]-bernsteinsäure-monamid (Ia). Eine Lösung von 30 g (0,3 Mol) Bernsteinsäureanhydrid in 450 ml Benzol wird bei  $40-50^\circ$  tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 36,3 g (0,3 Mol) (R)-(+)-(1-Phenyl-äthyl)-amin in 50 ml Benzol derart versetzt, dass die Reaktionswärme das Gemisch gelinde zum Sieden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Lösung noch 5 Min. unter Rückfluss gekocht, auf  $30-35^\circ$  abgekühlt, angeimpft und unter Rühren weiter abgekühlt. Nach 1 Std. Stehen wird das Kristallisat (64 g vom Smp.  $99^\circ$ ) abgenutscht und aus 350 ml Essigester + 180 ml Hexan umkristallisiert: 51,5 g (77,5% d. Th.) vom Smp.  $100^\circ$ .  $[\alpha]_{589}^{20} = +112,05^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +117,75^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = +135,25^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = +252,75^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{20} = +439,20^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = +772,40^\circ$ ; ( $c = 2$ , Äthanol). Im Bereich von  $15-35^\circ$  vermindert sich der  $[\alpha]_{589}^t$ -Wert ( $c = 2$ , Äthanol) um  $0,27^\circ$  bei  $1^\circ$  Temperaturerhöhung. Elementaranalyse s. unten.

N-[(S)-(1-Phenyl-äthyl)]-bernsteinsäure-monamid (Ib) wird analog Ia aus (S)-(-)-(1-Phenyl-äthyl)-amin und Bernsteinsäureanhydrid erhalten: Ausb. 74%, Smp.  $100^\circ$ .  $[\alpha]_{589}^{20} = -111,90^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -117,02^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = -134,95^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = -252,02^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{20} = -438,90^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = -771,40^\circ$ ; ( $c = 2$ , Äthanol).

|                    |              |        |         |                  |        |         |
|--------------------|--------------|--------|---------|------------------|--------|---------|
| $C_{12}H_{15}NO_3$ | Ber. C 65,12 | H 6,83 | N 6,33% | Gef. Ia: C 65,23 | H 6,92 | N 6,29% |
| (221,26)           |              |        |         | „ Ib: „ 64,89    | „ 6,93 | „ 6,32% |

N-[(R)-(1-Phenyl-äthyl)]-phthalsäure-monamid (IIa). Eine Lösung von 29,7 g (0,2 Mol) Phthalsäureanhydrid in 300 ml heissem Benzol wird tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 24,2 g (0,2 Mol) (R)-(+)-(1-Phenyl-äthyl)-amin in 50 ml Benzol so versetzt, dass die Mischung gelinde unter Rückfluss siedet. Anschliessend wird 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und 1 Std. Stehen wird das Kristallisat (42,4 g vom Smp.  $133^\circ$ ) abgenutscht und aus 200 ml Essigester + 150 ml Hexan umkristallisiert: 37,6 g (70%) vom Smp.  $134^\circ$ .  $[\alpha]_{589}^{20} = +47,60^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = +50,15^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = +57,75^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = +108,95^\circ$ ;  $[\alpha]_{367}^{20} = +186,60^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = +280,00^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Im Bereich von  $15-35^\circ C$  sinkt der  $[\alpha]_{589}^t$ -Wert ( $c = 1$ , Äthanol) um  $0,2^\circ$  bei  $1^\circ$  Temperaturerhöhung. Elementaranalyse s. unten.

N-[(S)-(1-Phenyl-äthyl)]-phthalsäure-monamid (IIb) wird analog IIa aus (S)-(-)-(1-Phenyl-äthyl)-amin und Phthalsäureanhydrid erhalten: Ausbeute 81%, Smp.  $133^\circ$ .  $[\alpha]_{589}^{20} = -47,10^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -49,70^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = -57,15^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = -106,90^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{20} = -183,30^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = -278,00^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol).

|                    |              |        |         |                   |        |         |
|--------------------|--------------|--------|---------|-------------------|--------|---------|
| $C_{16}H_{15}NO_3$ | Ber. C 71,36 | H 5,62 | N 5,20% | Gef. IIa: C 71,10 | H 5,79 | N 5,10% |
| (269,31)           |              |        |         | „ IIb: „ 71,45    | „ 5,54 | „ 5,12% |

**Optische Spaltung von (R) (S)-2-Aminobutanol-(1) mit Ib und Ia.** Eine Lösung von 22,8 g (0,24 Mol) (R) (S)-2-Aminobutanol-(1) und 53,4 g Ib (0,24 Mol) in 450 ml siedendem Methyläthylketon wird langsam auf  $50-60^\circ$  abgekühlt, dann angeimpft und 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei das Salz des (S)-(+)-2-Aminobutanols-(1) mit Ib auskristallisiert. Man nutsch ab und wäscht mit 20 ml Äther: 29,4 g vom Smp.  $110^\circ$ ,  $[\alpha]_{589}^{21} = -60,02^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Nach

Umkristallisation aus 160 ml Methyläthylketon werden 25 g (67%) reines Salz vom Smp. 115° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -59,60^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -62,70^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = -72,20^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = -137,90^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{20} = -244,60^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = -440,10^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol) erhalten. Elementaranalyse s. unten.

Nach Abdampfen der Mutterlauge zur Trockne wird der Rückstand in 80 ml Wasser gelöst und mittels Amberlite IRA 400 in die Base übergeführt. Man dampft das Lösungsmittel ab und destilliert den Rückstand im Vakuum, wobei 10,3 g (115 mMol) (R)-(-)-2-Amino-butanol-(1) vom Sdp. 80°/14 Torr und  $[\alpha]_{589}^{20} = -5,28^\circ$  (optische Reinheit 51%) erhalten werden, die mit 25,9 g (115 mMol) Ia in 120 ml Methyläthylketon 5 Min. unter Rückfluss gekocht werden. Man lässt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen, wobei das Salz des (R)-(-)-2-Amino-butanols-(1) mit Ia auskristallisiert: 22,4 g vom Smp. 114° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +59,13^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Die reine Verbindung wird durch Umkristallisieren aus 90 ml Methyläthylketon erhalten: 20,4 g (55%) vom Smp. 115° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +59,55^\circ$ .

$C_{16}H_{26}N_2O_4$  Ber. C 61,90 H 8,44 N 9,02% Gef. Ib-Salz: C 62,01 H 8,48 N 9,02%  
(310,40) „ Ia-Salz: „ 62,02 „ 8,58 „ 9,00%

(S)-(+)-2-Aminobutanol-(1). 31,0 g (0,1 Mol) Salz des (S)-(+)-2-Aminobutanols mit Ib werden in 50 ml Wasser gelöst und mittels Amberlite IRA-400 in die Base übergeführt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Destillation im Vakuum werden 7,3 g (81%) vom Sdp. 80°/14 Torr und  $[\alpha]_{589}^{20} = +10,11^\circ$  ( $d = 0,940$ ) erhalten; Literaturwert [5]:  $[\alpha]_{589}^{20} = +9,8^\circ$  ( $d = 0,947$ ).

(R)-(-)-2-Aminobutanol-(1) wird analog aus dem Salz des (R)-(-)-2-Amino-butanols-(1) mit Ia erhalten:  $[\alpha]_{589}^{20} = -10,10^\circ$  ( $d = 0,940$ ); Literaturwert [6]:  $[\alpha]_{589}^{20} = -9,92^\circ$  ( $d = 0,939$ ).

Optische Spaltung von (R) (S)-(1-Phenyl-äthyl)-amin mit Ib und Ia. Eine Lösung von 18,15 g (150 mMol) (R) (S)-(1-Phenyl-äthyl)-amin und 33,15 g (150 mMol) Ib in 450 ml siedendem Methyläthylketon wird langsam auf 50–60° abgekühlt, dann angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei das Salz von (R)-(+)-(1-Phenyl-äthyl)-amin mit Ib auskristallisiert: 30,8 g vom Smp. 123° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -56,37^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Nach dreimaliger Umkristallisation aus 200, 90 und 90 ml Methyläthylketon erhält man 18,5 g (72%) vom Smp. 134° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -52,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -55,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = -63,9^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = -121,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{20} = -214,2^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = -384,7^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Elementaranalyse s. unten.

Die gesamten Mutterlauen werden abgedampft und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst. Die mit Salzsäure angesäuerte Lösung wird durch Ausschütteln mit Methylenchlorid von der organischen Säure befreit und mit Kaliumhydroxid stark alkalisch gemacht. Die Base wird mit Methylenchlorid extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert: 10,1 g (84 mMol) (S)-(-)-(1-Phenyl-äthyl)-amin vom Sdp. 75°/14 Torr und  $[\alpha]_{589}^{20} = -20,18^\circ$  ( $d = 0,950$ ) (optische Reinheit 51%), die mit 18,15 g (84 mMol) Ia in 120 ml Methyläthylketon 5 Min. unter Rückfluss gekocht werden. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur sind 21,5 g Salz des (S)-(-)-(1-Phenyl-äthyl)-amins mit Ia auskristallisiert, Smp. 130° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +54,16^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Nach Umkristallisation aus 100 ml Methyläthylketon: 18,8 g (73%) vom Smp. 134° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +52,5^\circ$  ( $c = 2$ , Methanol).

$C_{20}H_{26}N_2O_3$  Ber. C 70,15 H 7,65 N 8,18% Gef. Ib-Salz: C 70,20 H 7,70 N 8,14%  
(342,44) „ Ia-Salz: „ 70,31 „ 7,58 „ 8,02%

(S)-(-)-(1-Phenyl-äthyl)-amin. Eine Lösung von 18,5 g (54 mMol) Salz des (S)-Phenyläthylamins mit Ia in 100 ml Wasser wird mit Salzsäure angesäuert, durch Ausschütteln mit Methylenchlorid von der organischen Säure befreit und mit Kaliumhydroxid stark alkalisch gemacht. Die Base wird mit Methylenchlorid extrahiert und nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert: 5,5 g (84%) vom Sdp. 74°/14 Torr und  $[\alpha]_{589}^{20} = -40,0^\circ$  ( $d = 0,950$ ); Literaturwert [2]:  $[\alpha]_{589}^{22} = -40,3^\circ$  ( $d = 0,950$ ).

(R)-(+)-(1-Phenyl-äthyl)-amin wird analog aus dem Salz des (R)-Phenyläthylamins mit Ib erhalten:  $[\alpha]_{589}^{20} = +40,1^\circ$  ( $d = 0,950$ ); Literaturwert [2]:  $[\alpha]_{589}^{22} = +39,1^\circ$  ( $d = 0,950$ ).

Optische Spaltung von 1-(R) (S), 2-(R) (S) threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-(1,3) mit Ib und Ia. 8,7 g (41 mMol) 1-(R) (S), 2-(R) (S)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-(1,3) und 9,1 g (41 mMol) Ib werden in 300 ml siedendem Essigester gelöst, langsam auf 50–60° abgekühlt, angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei das Salz des 1-(R), 2-(R)-(-)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiols-(1,3) mit Ib auskristallisiert: 12 g vom Smp. 112–118° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -52,7^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Nach zweimaligem Lösen in 200 und 100 ml siedendem

Essigester und Filtrieren jeweils nach 5 Std. bei 40°: 5,8 g (65%) vom Smp. 122° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -63,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{578}^{20} = -66,0^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = -75,3^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = -180,0^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Elementaranalyse s. unten.

Die gesamten Mutterlaugen werden abgedampft, der Rückstand in 35 ml Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und durch Ausschütteln mit Methylenchlorid von der organischen Säure befreit. Man macht mit Kaliumhydroxid basisch, wobei 3,9 g (18 mMol) 1-(S), 2-(S)-(+)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-(1,3) vom Smp. 145–150° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +16,7^\circ$  ( $c = 1,5$ , Methanol) (optische Reinheit 74%) ausfallen, die mit 4,05 g (18 mMol) Ia in 200 ml Essigester 5 Min. unter Rückfluss gekocht werden. Nach Stehenlassen über Nacht kristallisiert das Salz des 1-(S), 2-(S)-(+)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiols-(1,3) mit Ia aus: 7,15 g vom Smp. 115° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +60^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Durch Lösen in 120 ml siedendem Essigester und Filtrieren nach 5 Std. bei 40° erhält man 6,25 g (70%) vom Smp. 121° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +62,2^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol).

$C_{21}H_{27}N_3O_7$  Ber. C 58,19 H 6,28 N 9,69% Gef. Ib-Salz: C 58,09 H 6,40 N 9,75%  
(433,47) „ Ia-Salz: „ 58,05 „ 6,41 „ 9,66%

1-(R), 2-(R)-(-)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-(1,3). Eine Lösung von 4,33 g (10 mMol) Salz des 1-(R), 2-(R)-(-)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiols-(1,3) mit Ib in 20 ml Wasser wird mit Salzsäure angesäuert und durch Ausschütteln mit Methylenchlorid von der organischen Säure befreit. Man macht mit Kaliumhydroxid basisch, wobei die Base ausfällt: 1,9 g (90%) vom Smp. 162° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -22,6^\circ$  ( $c = 1,5$ , Methanol); Literaturwert [7]:  $[\alpha]_{589}^{27} = -23,1^\circ$  ( $c = 1,58$ ; Methanol).

1-(S), 2-(S)-(+)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiol-(1,3) wird analog aus dem Salz des 1-(S), 2-(S)-(+)-threo-1-(4-Nitrophenyl)-2-amino-propandiols-(1,3) mit Ia erhalten:  $[\alpha]_{589}^{20} = +22,6^\circ$  ( $c = 1,5$ , Methanol); Literaturwert [7]:  $[\alpha]_{589}^{20} = +21,9^\circ$  ( $c = 1,58$ , Methanol).

Optische Spaltung von (R) (S)-1-Phenyl-2-amino-propan mit IIa und IIb. Eine Lösung von 20,25 g (150 mMol) (R) (S)-1-Phenyl-2-amino-propan und 40,35 g (150 mMol) IIa in 350 ml siedendem Methyläthylketon wird langsam auf 50–60° abgekühlt, dann angeimpft und über Nacht stehengelassen, wobei das Salz des (S)-(+)-1-Phenyl-2-amino-propans mit IIa auskristallisiert: 29 g vom Smp. 135° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +2,95^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Durch Umkristallisieren aus 145 ml Methyläthylketon erhält man 23,5 g (78%) reines Salz vom Smp. 143° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +2,7^\circ$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} = +2,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{546}^{20} = +3,1^\circ$ ;  $[\alpha]_{436}^{20} = +3,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{364}^{20} = -2,5^\circ$ ;  $[\alpha]_{313}^{20} = -47,6^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol). Elementaranalyse s. unten.

Die gesamten Mutterlaugen werden abgedampft und in 40 ml Methanol und 200 ml Wasser aufgenommen. Die mit Salzsäure angesäuerte Lösung wird durch Ausschütteln mit Methylenchlorid von der organischen Säure befreit. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Vakuum destilliert: 9,5 g (70 mMol) (R)-(-)-1-Phenyl-2-amino-propan vom Sdp. 85°/14 Torr und  $[\alpha]_{589}^{20} = -17,67^\circ$  ( $c = 2$ , Benzol) (optische Reinheit 50%), die mit 18,4 g (70 mMol) IIb in 160 ml Methyläthylketon 5 Min. unter Rückfluss gekocht werden. Nach Stehen über Nacht sind 19,7 g Salz des (R)-(-)-1-Phenyl-2-amino-propans mit IIb vom Smp. 138° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -3,2^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol) auskristallisiert. Nach Umkristallisieren aus 160 ml Methyläthylketon: 16,5 g (54%) vom Smp. 143° und  $[\alpha]_{589}^{20} = -2,7^\circ$  ( $c = 2$ , Äthanol).

$C_{25}H_{28}N_2O_3$  Ber. C 74,23 H 6,97 N 6,92% Gef. IIa-Salz: C 74,04 H 7,06 N 6,88%  
(404,51) „ IIb-Salz: „ 74,10 „ 7,01 „ 6,86%

(S)-(+)-1-Phenyl-2-amino-propansulfat. Eine Lösung von 23,5 g (58 mMol) Salz des (S)-(+)-1-Phenyl-2-amino-propans mit IIa in 65 ml Methanol + 190 ml Wasser wird mit Salzsäure angesäuert und durch Ausschütteln mit Methylenchlorid von der organischen Säure befreit. Man macht mit Kaliumhydroxid basisch, extrahiert die Base mit Methylenchlorid, dampft das Lösungsmittel ab und löst den Rückstand in 30 ml abs. Äthanol. Nach Versetzen mit einer Lösung von 2,9 g (30 mMol) Schwefelsäure in 15 ml Äthanol fällt das neutrale schwefelsaure Salz aus: 6,85 g (64,5%) vom Smp. 300° und  $[\alpha]_{589}^{20} = +22,1^\circ$  ( $c = 2$ , Wasser); Literaturwert [8]:  $[\alpha]_{589}^{20} = +21,8^\circ$  ( $c = 2$ , Wasser).

(R)-(-)-1-Phenyl-2-amino-propansulfat wird analog aus dem Salz des (R)-(-)-1-Phenyl-2-amino-propans mit IIb erhalten:  $[\alpha]_{589}^{20} = -22,2^\circ$  ( $c = 2$ , Wasser); Literaturwert [9]:  $[\alpha]_{589}^{20} = -24,57^\circ$  ( $c = 2$ , Wasser).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. MARCKWALD, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 43 (1896).
- [2] W. THEILACKER & H. G. WINKLER, Chem. Ber. 87, 690 (1954).
- [3] A. ADDISON, J. chem. Educ. 42, 262 (1965).
- [4] D. PITRÈ & E. B. GRABITZ, Z. physiol. Chem. 333, 105 (1963); D. PITRÈ, S. BOVERI & N. BUSER, Il Farmaco (Ed. sci.) 23, 244, 945 (1968); D. PITRÈ & S. BOVERI, J. med. Chemistry 11, 406 (1968).
- [5] A. STOLL, I. PEYER & A. HOFMANN, Helv. 26, 929 (1943).
- [6] F. H. RADKE, R. B. FEARING & S. W. FOX, J. Amer. chem. Soc. 76, 2801 (1954).
- [7] S. CONTROULIS, M. C. REBSTOCK & H. M. CROOKS JR., J. Amer. chem. Soc. 71, 2463 (1949).
- [8] O. YU. MAGIDSON & G. A. GAKUSHA, Ž. obšč. Chim. 11, 339 (1941).
- [9] A. W. SCHRECKER, J. org. Chemistry 22, 33 (1957).

### 38. Notiz zur Veröffentlichung von M. VISCONTINI und R. PROVENZALE: «Herstellung von reinem (—)-L-Neopterin und (—)-D-Monapterin [1]»

von H. Rembold

Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(7. XI. 68)

*Zusammenfassung.* Es wird auf vier massgebende, voneinander unabhängige Methoden zur Reinheitsprüfung von Polyhydroxyalkylpterinen hingewiesen. Die von REMBOLD *et al.* dargestellten Verbindungen genügen diesen Kriterien.

Die in der zitierten Arbeit enthaltene Aussage «*Zahlreiche Autoren haben versucht, diese Mischungen (von 6- und 7-(Polyhydroxyalkyl)-pterinen) in die einzelnen Komponenten aufzutrennen, doch waren die gewonnenen Produkte nie ganz rein*» bedarf einer Richtigstellung: Die von uns gewonnenen Produkte waren ganz rein! Die breit angelegten Untersuchungen über biologisch aktive Pterine vom Typus des Biopterins [2] haben wir erst begonnen, als uns isotope markierte Verbindungen zur Verfügung standen, die sich auch bei sorgfältigster Prüfung als rein erwiesen. Wir haben uns schon bald nach der Isolierung des Biopterins aus dem Weiselzellenfuttersaft der Honigbiene [3] um eine Isomerentrennung der Syntheseprodukte bemüht und in der phosphorylierten Cellulose einen geeigneten Träger gefunden, der eine Reindarstellung von Biopterin und 7-Biopterin in präparativem Masse erlaubt [4]. Das einfache und effektive chromatographische Verfahren hat sich bei der Synthese von [8a-<sup>14</sup>C]-Biopterin bewährt [5]. Es erlaubte erstmals die Reindarstellung und damit die Charakterisierung des Neopterins und seiner drei optischen Isomeren [6] und später auch der drei optischen Isomeren des Biopterins [7]. Es wurde auch bei der Darstellung von Aminobiopterin und Aminoneopterin erfolgreich angewandt [8]. Die weitgehenden Schlüsse, die wir heute aus dem Verhalten der hydrierten Cofaktoren sowohl *in vivo* [9] als auch *in vitro* [10] ziehen können, stützen sich alle auf Experimente mit den reinen 6-(Polyhydroxyalkyl)-pterinen.

Die Reinheit der stellungsisomeren Polyhydroxyalkylptherine haben wir durch folgende Kriterien geprüft:

1. *Konstanz der Ultraviolett-Absorptionsspektren.* Die UV.-Spektren der isomeren 6- und 7-(Polyhydroxyalkyl)-ptherine unterscheiden sich deutlich. Man kann deshalb in einem Gemisch den Anteil der beiden Isomeren bestimmen, indem man den Quotienten aus zwei Wellenlängen bildet