Beiträge zur Kenntnis der optisch aktiven Phenäthylamine (α -Aminoäthylbenzole);

von

J. M. Lovén.

Behufs Spaltung der racemischen Säuren in ihre optisch aktiven Komponenten war man bisher praktisch so gut wie ausschließlich auf die Darstellung möglichst gut kristallisierender Salze mit optisch aktiven, natürlichen Alkaloiden angewiesen. War mit Hilfe einer derartigen Base die eine Komponente dargestellt worden, so mußte in der Regel auf gut Glück nach einer Base, die zur Isolierung des optischen Antipoden geeignet wäre, gesucht werden.

In der Hoffnung, die beiden optisch entgegengesetzten Formen einer Base zu gewinnen, die nachher zur Spaltung racemischer Säuren Verwendung finden könnten auf ähnliche Weise, wie Marckwald¹⁾ die d- und l-Weinsäure zur Spaltung des α -Pipicolins verwandte, versuchte ich vor längerer Zeit, das α -Phenäthylamin (α -Aminoäthylbenzol) $C_6H_5CH(NH_2)CH_3$ durch Überführung in das Bitartrat zu spalten.²⁾

Es wurde in der Tat das reine Bitartrat der Linksbasis in gut ausgebildeten wasserfreien Kristallen erhalten, wenn auch die Ausbeute zu wünschen übrig ließ. Die Hauptmasse des Salzes schied sich in feinen, voluminös gruppierten Nadeln aus, die $1\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser enthielten und eine nur schwach rechtsdrehende Base gaben.³⁾

¹⁾ Ber. 29, 43.

²⁾ Ber. 29, 2313.

³⁾ Die spezifische Drehung der reinen Linksbasis konnte ich damals noch nicht bestimmen, da die ganze, mir zu Gebote stehende Menge des Bitartrats 2,5 g betrug, die nur 1,116 g Base enthielten. Unter der (tatsächlich annähernd erfüllten) Voraussetzung, daß sich diese Basenmenge in der mit ätherischer Lösung eben gefüllten 2 dm-Polarisationsröhre befand, würde man die spez. Drehung berechnen können, wenn nur noch das Gesamtvolumen, d. h. der Volumeninhalt der Polarisations-

Nachdem der Gegenstand mehrere Jahre liegen geblieben war, habe ich die Arbeit wieder in Angriff genommen und dabei zunächst aus an d-Base schon etwas angereichertem Material die l-weinsaure d-Base dargestellt.

War auch hiermit die Durchführbarkeit der Spaltung bis auf einen beliebig kleinen Rest erwiesen, so war doch die Darstellung irgend erheblicher Mengen von den aktiven Basen noch zu mühsam und kostspielig, um sie für den beabsichtigten Zweck praktisch recht brauchbar zu machen.

Es gelang allerdings, durch systematische fraktionierte Kristallisation und gewisse Kunstgriffe, worauf ich hier nicht näher eingehe, abwechselnd wasserhaltige Mischkristalle mit Überschuß an d-Base und wasserfreies einheitliches Salz der l-Base zur Abscheidung zu bringen und dabei die Ausbeute an letzterem, sowie die Aktivität der aus den ersteren abgetrennten Base nicht unerheblich zu erhöhen.

Nachdem aber diese Versuche ziemlich viel Zeit und Mühe gekostet hatten, wurden sie unterbrochen, da ich zufällig eine Beobachtung machte, durch deren Kombination mit den früheren Erfahrungen ein Verfahren zur Spaltung des Phenäthylamins sich ergab, durch das die beiden aktiven Formen dieser Base nunmehr zu den leichter zugänglichen Präparaten zu rechnen sind.

röhre bekannt wäre. Letzteres habe ich nachträglich 9,61 cm³ betragend gefunden. Hieraus und aus den a. a. O. mitgeteilten Daten erhält man:

$$- 8,5^{\circ} = \frac{[\alpha]_D \times 2 \times 1,116}{9,61}; \quad [\alpha]_D = - 36,6^{\circ},$$

also immerhin mit dem später für die reine Base gefundenen Werte leidlich übereinstimmend.

Die entsprechende Berechnung der Drehung der aus dem kristallwasserhaltigen Bitartrate ausgeschiedenen Base ist nur schätzungsweise möglich, da meine diesbezügliche a. a. O. mitgeteilte Beobachtung nur den Zweck hatte, zu entscheiden, ob eine Spaltung überhaupt erfolgt war, also eigentlich nur beanspruchte, qualitativer Natur zu sein. So viel läßt sich sagen, daß nicht die ganze Basenmenge des abgewogenen Salzes, aber mehr als die Hälfte derselben sich in der Polarisationsröhre befand. Dem einen Extreme würde $[\alpha]_D = + 1,2^{\circ}$, dem anderen $[\alpha]_D = + 2,4^{\circ}$ entsprechen. Hieraus ergibt sich, daß der Gehalt an überschüssiger Rechtsbase zwischen 3 und 6% gelegen haben muß.

Ich fand nämlich, daß die (gewöhnliche) l-Apfelsäure mit dem d-Phenäthylamin ein mässig lösliches, gut kristallisierendes saures Salz gibt, während das saure Salz der l-Base sehr leicht löslich ist, so daß ersteres vom letzteren durch Kristallisation unschwer getrennt werden kann.

Das Spaltungsverfahren, das ich jetzt näher beschreiben werde, ist mir schon seit Jahren bekannt. Der Grund, weshalb ich es nicht früher veröffentlicht habe, ist, daß ich erst die Anwendbarkeit der aktiven Phenäthylamine nach verschiedenen Richtungen hin prüfen wollte. Leider haben diese Versuche mehr Zeit beansprucht, als vorauszusehen war. Über einige bisher erhaltenen Resultate werde ich im Bälde berichten.

Inzwischen sind Versuche, das Phenäthylamin nach anderen Methoden zu spalten vorgenommen worden, nämlich von Pope und Harvey¹⁾ mittelst Kampfersulfonsäure ohne Erfolg, von Kipping und Hunter²⁾, welche mit Hülfe von Bromkampfersulfonsäure die l-Base, freilich in sehr geringer Menge, erhalten haben, und neuerdings von Marckwald und Meth³⁾ durch Amidierung mit Chinasäure. Als diese Säure mit der racemischen Base erhitzt wurde, erfolgte die Amidbildung mit der l-Base schneller als mit der d-Base, so daß hierbei eine gewisse Spaltung erzielt wurde. Eine vollständigere Spaltung wurde durch die verschiedenen Eigenschaften der Amide erreicht. Diese wurden behufs Verseifung mit Salzsäure erhitzt, wobei partielle Zersetzung der Basen nicht zu vermeiden war.

Die zwei letztgenannten Forscher erwähnen meine Arbeit mit der Bemerkung, ich habe „eine gewisse Trennung der Tartrate, indessen mit unsicherem und höchst unvollkommenem Erfolge“ erzielt.

Inwieweit der Erfolg meiner Arbeit als „höchst unvollkommen“ zu bezeichnen ist, darüber mögen jetzt die unbe-

¹⁾ Chem. Centralbl. 70, II, 1123. (Die Originalabhandlung ist mir nicht zugänglich gewesen.)

²⁾ Chem. Centralbl. 74, II, 1061. (Die Originalabhandlung ist mir nicht zugänglich gewesen.)

³⁾ Ber. 38, 801.

teiligten Fachgenossen urteilen. Ich kann aber nicht die Bemerkung unterdrücken, daß das Marckwald-Methsche Verfahren wohl auch nicht als eine besonders vollkommene Darstellungsmethode der aktiven Phenäthylamine bezeichnet werden kann. Der wissenschaftliche Wert der betreffenden Arbeit soll natürlich hiermit in keiner Weise geschmälert werden.

Mag übrigens meine mehrerwähnte Spaltungsmethode vom präparativen Gesichtspunkte noch so unvollkommen sein, vom theoretischen hat sie vor denjenigen der späteren Forscher in einer Beziehung den Vorzug größerer Vollkommenheit: sie hat den Charakter einer vollständigen Synthese.

Was ferner die behauptete Unsicherheit meines Erfolges betrifft, so kann ich die Äußerung der Verfasser nur so deuten, daß nach ihrer Ansicht die vielleicht etwas auffallenden Erscheinungen, die ich in meiner Mitteilung, freilich in knapper Form, beschrieben habe, schwer reproduzierbar sein sollten. Dies ist indessen keineswegs der Fall, denn sie treten sehr regelmäßig ein, wie zu beobachten ich mehrfach Gelegenheit gehabt habe. Auf das Verhalten des Bitartrats bei Kristallisation komme ich weiter unten zurück.

Experimenteller Teil.

Zur Spaltung des r-Phenäthylamins verfährt man zweckmäßig folgendermaßen: Käufliche trockne Apfelsäure wird mit der vierfachen Menge Wasser übergossen und die zur Bildung des sauren Salzes nötige Menge Base unter Umrühren zugesetzt. Sowohl die Base wie die Apfelsäure gehen unter Wärmeentwicklung schnell in Lösung. Schon bevor alle Apfelsäure in Lösung gegangen ist, beginnt ein kristallinisches Pulver auszufallen, dessen Menge derart zunimmt, daß die Masse fast breiig wird.

Man rührt um, bis die Stücke von Apfelsäure gelöst sind und läßt dann etwa 12 Stunden kalt stehen. Das Kristallpulver wird scharf abgesaugt; seine Menge beträgt lufttrocken

ungefähr die Hälfte von der Gesamtmenge des apfelsauren Salzes. Das so erhaltene rohe l-apfelsaure d-Phenäthylamin wird zur Reinigung drei bis viermal aus heißem Wasser umkristallisiert. Man bekommt an reinem Salz, das bei Verarbeitung der bei den Umkristallisationen abfallenden Mutterlaugen gewonnene eingerechnet, zirka 75 % von der theoretischen Ausbeute.

Aus der von dem zuerst ausgefallenen Salze abgesaugten Mutterlauge scheidet man am besten direkt die Base aus. Zweckmäßig fügt man zu der in einem Scheidetrichter sich befindenden Lösung konzentrierte Natronlauge in einigem Überschuß, oder so viel, daß ein weiterer Zusatz keine merkliche Trübung mehr in der wäßrigen Schicht erzeugt. Nachdem die obere Basenschicht, sowie die untere wäßrige Schicht sich einigermaßen geklärt haben, wird letztere in einen zweiten Scheidetrichter abgelassen und mit dem etwa gleichen Volumen Äther geschüttelt. Die wäßrige Lösung enthält nunmehr nur noch Spuren von der Base. Die Ätherlösung fügt man zu der im ersten Scheidetrichter befindlichen (unreinen) Base, wobei sich eine dickliche, bräunlich gefärbte Flüssigkeit absondert. Nach erfolgter Klärung wird letztere abgelassen, von der nunmehr meist so gut wie farblosen Ätherlösung der Äther abdestilliert und die Base rektifiziert. Die so erhaltene Base zeigt im 1 dm-Rohr eine Drehung von 20° — 25° nach links. Um hieraus die l-Base zu erhalten, stellt man das Bitartrat dar, wobei man auf ähnliche Weise, wie bei der Darstellung des apfelsauren Salzes verfahren kann. Man bekommt so das saure d-weinsaure l-Phenäthylamin als ein Kristallpulver, das abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert wird.

Die Mutterlaugen überläßt man dem freiwilligen Abdampfen an der Luft, solange sich noch die klaren Kristalle von diesem Salze absetzen. Diese sind rechtzeitig von der Lösung zu trennen, d. h. bevor die oben erwähnten wasserhaltigen Mischkristalle in erheblicher Menge aufzutreten beginnen, welche bald die Lösung breiig erstarren machen. Aus letzteren sammt der rückständigen Mutterlauge wird die Base abgeschieden, diese an Apfelsäure gebunden und weiter wie oben verfahren.

Das saure l-apfelsaure d-Phenäthylamin bildet häufig recht

große, aber im allgemeinen nicht sehr gut ausgebildete Kristalle von meist dreiseitig prismatischem Habitus, die kein Kristallwasser enthalten. Zur Löslichkeitsbestimmung wurden 21,890 g einer bei 10° gesättigten Lösung in einer Platinschale eingedampft; der bei 100° getrocknete Rückstand betrug 1,145 g. Es löst sich somit 1 Gewichtsteil Salz in 18,1 Gewichtsteilen Wasser von 10°. Das entsprechende Salz der l-Base ist sehr leichtlöslich und kristallisiert erst aus syrupdicken Lösungen. Trotzdem zeigen diese Salze eine ausgeprägte Neigung zur Bildung von Mischkristallen, indem, wie oben angedeutet, das leicht löslichere Salz nicht durch Kristallisation von einem darin befindlichen Rückstand an schwerlöslicheren, und letzteres erst durch mehrfache Umkristallisation von einer Verunreinigung mit ersterem befreit werden kann. Einmal umkristallisiertes Salz einer der ersten Darstellungen gab eine Base, die im 1 dm-Rohr + 36° drehte, bei anderen Darstellungen wurde unter denselben Umständen $\alpha_D = 33^\circ - 34^\circ$ erhalten. Eine vor drei Jahren ausgeführte Bestimmung an aus mehrfach umkristallisiertem Salz bereiteter Base ergab im 1 dm-Rohr $\alpha_D = +38,17^\circ$, woraus $[\alpha]_D = +40,16^\circ$. Nach dem Erscheinen der Mitteilung von Marckwald und Meth führte ich noch eine Bestimmung aus, die $\alpha_D = +38,28^\circ$; $[\alpha]_D = +40,27^\circ$ ergab. Der Unterschied von den Werten von Marckwald und Meth dürfte durch die verschiedenen Versuchstemperaturen zu erklären sein, indem diese Forscher bei 22°, ich bei etwa 15° die Drehung bestimmte.

Das d-weinsaure l-Phenäthylamin setzt sich bei langsamem Abkühlen der warmen Lösung in prächtigen, kurz prismatischen oder dick tafelförmigen Kristallen ab. Ich habe Kristalle von mehrerer Zentimeter Kantenlänge erhalten. Über die Kristallform werde ich an einer anderen Stelle näher berichten; hier sei nur erwähnt, daß die Kristalle monosymmetrisch und hemimorph sind. Das l-weinsaure d-Phenäthylamin hat wie zu erwarten bei sonst gleicher Ausbildung die entgegengesetzte Hemimorphie, so daß die Kristalle der beiden Antipoden Spiegelbilder voneinander sind.

Zufällig machte ich die Beobachtung, daß diese Salze in metastabiler, wahrscheinlich kristallwasserhaltiger Form kristallisieren können. Wenn nämlich eine heiß gesättigte

Lösung schnell auf eine einigermaßen niedrige Temperatur gebracht wird, so erstarrt sie häufig zu einer Masse feiner Nadeln, die dem vorerwähnten kristallwasserhaltigen Salz ähnlich aussehen. Fügt man ein Körnchen vom wasserfreien Salz hinzu, so beobachtet man, wie die feinen Nadeln aufgezehrt werden, um den kompakteren Kristallen des stabilen Salzes Platz zu machen. Diese Umwandlung tritt auch spontan ein, und zwar um so schneller, je höher die Temperatur ist.

Bei der Unbeständigkeit dieser Modifikation habe ich keinen Versuch gemacht, einen etwa vorhandenen Kristallwassergehalt zu bestimmen. Doch halte ich einen solchen ebenso wie die Isomorphie mit der d-weinsäuren d-Base für sehr wahrscheinlich.

Hierdurch würde sich nämlich das eigentümliche Verhalten des Bitartrats der inaktiven Base bei der fraktionierten Kristallisation ungezwungen erklären. Die an sich metastabile Form des Bitartrats der l-Base bildet mit dem Bitartrat der d-Base Mischkristalle, die bei einem gewissen Gehalt an letzterer beständig sind und ein Minimum an Löslichkeit besitzen. Hat sich eine gewisse Menge dieser Mischkristalle abgeschieden, so ist die Lösung an Bitartrat der l-Base derart angereichert, daß die Verhältnisse für dessen Kristallisation günstiger liegen als anfangs.

Die Unzerlegbarkeit jener Mischkristalle durch fraktionierte Kristallisation ist offenbar derjenigen gewisser Flüssigkeitsgemische durch Destillation analog.

Eine vor mehr als drei Jahren ausgeführte Bestimmung der Drehung der l-Base gab im 1 dm-Rohr $\alpha_D = -39,72^\circ$ bei $+6^\circ$ Temperatur. (Die Bestimmung wurde zur Winterzeit im ungeheizten Zimmer ausgeführt.)

Das l-Phenäthylcarbamid wurde direkt aus dem Bitartrat durch Neutralisation mit Kaliumcarbonat und Zusatz von Kaliumcyanat erhalten. Nach einigen Stunden ist die Lösung durch den in feinen verfilzten Nadeln abgeschiedenen Harnstoff erstarrt. Die abgesaugte Substanz wurde aus Wasser und dann aus Alkohol umkristallisiert. Etwas störend war hierbei die außerordentliche Neigung der alkoholischen Lösung zur Efflorescenz.

314 Lovén: Z. Kenntn. d. optisch aktiven Phenäthylamine.

Eine alkoholische Lösung, die in $9,960 \text{ cm}^3$ $1,4004 \text{ g}$ Substanz enthielt, also eine Konzentration von $0,1406 \text{ g/cm}^3$ hatte, ergab im $2,2 \text{ dm}$ -Rohr $\alpha_D = -13,48^\circ$, somit $[\alpha]_D = -43,6^\circ$.

Eine Lösung, die in $19,920 \text{ cm}^3$ $0,7405 \text{ g}$ Substanz enthielt, gab im $2,2 \text{ dm}$ -Rohr $\alpha = -4,25^\circ$, also bei der Konzentration $0,03717 \text{ g/cm}^3$ $[\alpha]_D = -52,1^\circ$.

Mit Salpetersäure gibt das Carbamid ein in dünnen, glänzenden Tafeln kristallisierendes Salz, das von Wasser zersetzt wird, aber aus verdünnter Salpetersäure kristallisiert werden kann. Durch Titration der Salpetersäure wurde die Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCONH}_2 + \text{HNO}_3$ bestätigt.

Lund, Mai 1905, Universitätslaboratorium.