

(ca. 2—2.5 Amp. auf 250 qcm) zu steigern, ohne dass Wasserstoffentwicklung bemerkbar geworden wäre.

Erwähnt sei schliesslich noch, dass die Elektrolyse reiner, wässriger Kohlensäurelösung ebenfalls, wenn auch in schlechter Ausbeute, Ameisensäure ergaben.

Aus den hier kurz mitgetheilten Versuchen, über welche noch ausführlich berichtet werden soll, hat sich ergeben: Die Unmöglichkeit, Kohlensäure in sauren Lösungen elektrolytisch zu reduciren, zeigt, dass es nicht das undissozierte Molekül sein kann, auf welches der Wasserstoff einwirkt. Das Versagen der Wirkung bei Carbonatlösung lehrt, dass auch nicht das dort vorhandene CO_3 -Ion reducirt wird. Es folgt vielmehr aus der Reducirbarkeit Bicarbonat-haltiger Lösungen, dass es das HCO_3 -Ion ist, welches der Reductionswirkung unterliegt. Die elektrolytische Reduction der Kohlensäure erfolgt an solchen Elektroden, an welchen der Wasserstoff mit hoher Ueberspannung entladen wird. Als einziges Product bei allen Potentialen, bei welchen überhaupt Reduction eintritt, wird Ameisensäure — und zwar unter bestimmten Bedingungen in quantitativer Stromausbeute — erhalten.

Göttingen. Institut für physikalische Chemie, Juni 1904.

430. Emil Fischer und Umetaro Suzuki: Synthese von Polypeptiden. III.

Derivate der α -Pyrrolidincarbonsäure.

(Eingegangen am 22. Juli 1904.)

Nach den Beobachtungen von Willstätter¹⁾ wird die α, δ -Dibromvaleriansäure durch Ammoniak in α -Pyrrolidincarbonsäure verwandelt. Es schien deshalb möglich, auf ähnliche Art das Radical der Pyrrolidincarbonsäure mit anderen Aminosäuren zu Polypeptiden zu vereinigen. Bei einem Versuche mit Alanin haben wir diese Vermuthung bestätigt gefunden. Wird das Chlorid der α, δ -Dibromvaleriansäure mit einer alkalischen Lösung von Alanin zusammengebracht, so entsteht in reichlicher Menge das α, δ -Dibromvalerylalanin, $\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \cdot \text{CH}_3$, und bei Einwirkung von

¹⁾ Diese Berichte 33, 1160 [1900].

wässrigem Ammoniak verwandelt sich dieses in das Dipeptid,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{CH}_3 \end{cases} \cdot$

NH

Dass die Verbindung wirklich diese Structur besitzt, liess sich durch die hydrolytische Spaltung in Alanin und α -Pyrrolidincarbon-säure leicht beweisen. Die Neigung zur Bildung des Pyrrolidinrings muss bei der Einwirkung des Ammoniaks auf die Derivate der α , δ -Dibromvaleriansäure sehr gross sein; denn wir haben das Ornithinderivat, $\text{CH}_3(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \text{CH}_3$, dessen gleichzeitige Bildung zu erwarten war, vergebens gesucht.

Da die α -Pyrrolidincarbon-säure ein Bestandtheil der meisten Proteinstoffe ist, so darf die neue Methode als recht willkommene Erweiterung der Polypeptid-Synthese betrachtet werden; denn sie wird voraussichtlich die Einführung des Radicals der Pyrrolidincarbon-säure in zahlreiche Polypeptide gestatten.

Für die Benennung derartiger Combinationen ist das Wort α -Pyrrolidincarbon-säure zu lang. Wir halten es deshalb für zweckmässig, das abgekürzte Wort »Prolin«, dessen Ableitung aus Pyrrolidin leicht verständlich ist, vorzuschlagen. Das oben angeführte Dipeptid erhält also den Namen »Prolylalanin«.

Da wir für die neue Synthese racemisches Alanin benutzten, so sind die sämmtlichen Producte optisch inaktiv. Was die Bildung von Stereoisomeren betrifft, so gelten auch hier die in der Abhandlung II¹⁾ mitgetheilten Betrachtungen. Schon bei dem Dibromvalerylalauvin sind wegen der Anwesenheit von zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome zwei inactive Formen möglich. Wir werden auf diesen Punkt bei der Beschreibung der Versuche zurückkommen.

α, δ -Dibromvalerylchlorid, $\text{CH}_3\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{COCl}$.

Die als Ausgangsmaterial dienende α, δ -Dibromvaleriansäure ist zwar von Willstätter und Ettlinger²⁾ schon aus dem von ihnen entdeckten α, δ -Dibrompropylmalonester durch Verseifung mit Bromwasserstoff gewonnen worden. Da sie aber keine näheren Angaben über die Darstellung machen, so halten wir es für angezeigt, unsere Erfahrungen darüber mitzutheilen.

Wir erhitzten 50 g α, δ -Dibrompropylmalonester mit 250 g käuflicher Bromwasserstoffsäure, die bei 0° gesättigt war, am Rückflusskühler etwa eine Stunde zum Kochen, bis nur noch wenig Bromwasserstoffgas mehr wegging. Das anfangs oben schwimmende Oel

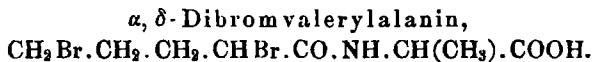
¹⁾ Diese Berichte 37, 2487 [1904].

²⁾ Willstätter und Ettlinger, Liebig's Annal. 326, 99.

sank während der Operation allmählich zu Boden; diese wurde unterbrochen, als eine Probe des Oeles sich in verdünntem Alkali klar löste. Längeres Erhitzen mit Bromwasserstoff über den oben angegebenen Zeitpunkt hinaus ist nicht ratsam, weil dann die α , δ -Dibromvaleriansäure eine weitere Zersetzung erleiden kann.

Zur Isolirung der Dibromvaleriansäure verdünnt man die Mischung mit Wasser, extrahirt mit Aether, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat, verdampft den Aether und fractionirt den ölichen Rückstand im Vacuum. Bei 13—15 mm Druck ist die Dibromvaleriansäure in der bei 165—175° siedenden Fraction enthalten. Durch eine zweite Fractionirung bei demselben Druck wurde die Säure als fast farbloses dickes Oel, das bei 171—174° kochte, gewonnen. Die Ausbeute betrug bei gut verlancener Operation ungefähr 30 g. Analysirt haben wir das Präparat nicht.

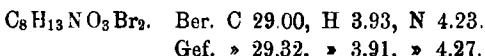
Die Verwandlung der Säure in das Chlorid gelingt leicht mittelst Phosphorpentachlorid, und an Stelle des fractionirten Präparates kann man auch die rohe Säure verwenden, die bei Abdampfen der ätherischen Lösung zuletzt im Vacuum zurückbleibt; nur muss man in letzterem Falle wegen der geringen Menge Wasser, die dem Präparat anhaftet, etwas mehr Phosphorpentachlorid anwenden. Bei Benutzung der fractionirten Säure trägt man in 40 g derselben allmählich etwa 35 g Phosphorpentachlorid ein, wobei eine lebhafte Reaction stattfindet. Wenn diese beendet ist, muss noch etwas unverändertes Phosphorpentachlorid vorhanden sein. Man giesst davon ab, und fractionirt die Flüssigkeit im Vacuum. Durch zweimalige Fractionirung bei 13—15 mm Druck wurde das α , δ -Dibromvalerylchlorid als farbloses, stechend riechendes Oel vom Sdp. 122—127° gewonnen. Die Ausbeute betrug ungefähr 85 pCt. der Theorie. Wir haben auch dieses Präparat nicht analysirt.



5 g synthetisches Alanin wurden in 100 ccm Normal-Natronlauge gelöst und dazu bei gewöhnlicher Temperatur allmählich und abwechselnd 16 g α , δ -Dibromvalerylchlorid und 75 ccm Normal-Natronlauge im Laufe von einer halben Stunde unter tüchtigem Schütteln zugegeben. Zum Schluss der Operation ist zwar der Geruch des Chlorides ganz verschwunden, aber die Flüssigkeit nicht ganz klar, sondern durch geringe Mengen eines Oeles getrübt. Dieses wird durch Ausäthern entfernt, dann die alkalische Lösung mit 125 ccm Normal-Salzsäure versetzt und das hierdurch ausgeschiedene Oel wiederholt durch Aether extrahirt. Beim Verdampfen des Aethers bleibt ein farbloses, zähes Oel, das mit etwa 50 ccm Wasser kurze Zeit auf dem Wasserbade

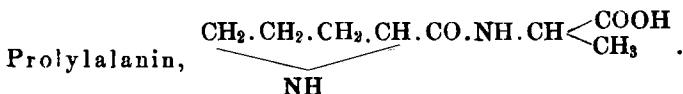
digerirt wird und dann beim Abkühlen in farblosen Nadeln krystallisiert. Die Ausbente betrug durchschnittlich 15 g, was ungefähr 80 pCt. der Theorie entspricht. Durch einmaliges Umkristallisiren aus kochendem Wasser erhält man die Verbindung in seidenglänzenden Nadeln, die für die Analyse bei 80° getrocknet wurden.

0.1502 g Sbst.: 0.1615 g CO₂, 0.0529 g H₂O. — 0.1918 g Sbst.: 7.2 ccm N (23°, 759 mm).



Die Substanz ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich; beim Kochen damit schmilzt sie und löst sich gleichzeitig in reichlicher Menge. In Alkohol, Aether und Benzol ist sie leicht, in Petroläther dagegen sehr schwer löslich. Der Schmelzpunkt ist nicht ganz constant. Sie beginnt gegen 110° zu sintern und schmilzt zwischen $113-116^{\circ}$ (corr.) zu einem farblosen Oel.

Es ist möglich, das unser Präparat ein Gemisch von zwei Isomeren war, worauf die Unregelmässigkeit des Schmelzpunktes hindeuten scheint. Wir müssen aber hinzufügen, dass es uns nicht gelungen ist, durch Krystallisation eine Trennung zu bewerkstelligen.



Die Wechselwirkung zwischen Dibromvalerylalanin und wässrigem Ammoniak führt im wesentlichen zum selben Resultat, einerlei, ob sie bei 0° oder bei 100° stattfindet; nur erfordert sie im ersten Falle ungefähr zwei Tage, im letzten Falle dagegen kaum eine Stunde, falls ein grosser Ueberschuss von Ammoniak verwendet wird. Um Zeit zu sparen, haben wir deshalb bei höherer Temperatur gearbeitet und folgende Bedingung innegehalten:

5 g Dibromvalerylalanin erhitzt man mit 25 ccm Ammoniak von 25 pCt. im geschlossenen Rohr $\frac{1}{2}$ Stunde auf 100°, dann verdampft man die klare Lösung auf dem Wasserbade. Dabei bleibt ein fast farbloser Syrup, der auf Zusatz von Alkohol eine reichliche Menge von farblosen, seidenglänzenden Krystallen abscheidet. Die Ausbeute an diesem schon fast reinen Product betrug durchschnittlich 1.5 g oder 54 pCt. der Theorie.

Die Verarbeitung der Mutterlauge werden wir unten beschreiben.

Zur vollständigen Reinigung wird das Präparat aus kochendem 80-prozentigem Spiritus umkristallisiert. Es bildet eine farblose, seiden-glänzende Krystallmasse, die unter dem Mikroskop als sehr dünne, langgestreckte, schmale Plättchen erscheint. Für die Analyse war im Toluolbad getrocknet:

0.1237 g Sbst : 0.2322 g CO₂, 0.0825 g H₂O. — 0.1295 g Sbst.: 17.2 ccm N (20°, 758 mm).

C₈H₁₄N₂O₃. Ber. C 51.55, H 7.53, N 15.05.
Gef. » 51.20, » 7.41, » 15.14.

Das Prolylalanin reagiert auf Lakmus schwach sauer und ist fast gesehmacklos. Es löst sich sehr leicht in Wasser, aber sehr schwer in absolutem Alkohol und fast garnicht in Aether, Benzol, Chloroform, Petroläther. Sowohl die neutrale, wie die mit Schwefelsäure versetzte wässrige Lösung giebt mit Phosphorwolframsäure einen starken farblosen Niederschlag, der sich beim Erwärmen in reichlicher Menge löst und beim Erkalten wieder ausfällt. Das Dipeptid löst Kupferoxyd mit schön blauer Farbe und beim Verdampfen der Lösung bleibt das Kupfersalz als krystallinische Masse zurück. Es ist in Wasser sehr leicht löslich.

Das Prolylalanin hat keinen constanten Schmelzpunkt; bei raschem Erhitzen im Capillarrohr schmilzt es zwischen 225—230° (corr.) unter starkem Aufschäumen; es verliert nämlich Wasser und verwandelt sich in das unten ausführlich beschriebene Anhydrid, das wir als ein Derivat des Diazipiperazins auffassen¹⁾.

Durch längeres Erhitzen mit Salzsäure wird das Prolylalanin, wie alle Polypeptide, völlig in seine Componenten d. h. in Alanin und Prolin (α -Pyrrolidincarbonsäure) gespalten, wie folgender Versuch zeigt.

1 g Prolylalanin wurde in 5 ccm rauchender Salzsäure gelöst, und in einem Platintiegel auf dem Wasserbade unter zeitweisem Ersatz der verdampfenden Säure zwei Stunden erhitzt; zum Schluss wurde die Lösung möglichst vollständig eingedampft, der Rückstand in 10 ccm Wasser gelöst, durch Schütteln mit Silberoxyd von Chlor völlig befreit, aus der Mutterlauge das gelöste Silber quantitativ mit Salzsäure gefällt, und die abermals filtrirte Lösung zur Trockne verdampft. Der Rückstand war zum grössten Theil krystallisiert. Um alles Wasser zu entfernen, wurde zuerst mit etwas Alkohol wieder abgedampft und dann zur Trennung der beiden Aminosäuren mit 25 ccm absolutem Alkohol $\frac{1}{2}$ Stunde ausgekocht.

Die Menge des zurückbleibenden Alanins war 0.4 g oder 84 pCt. der Theorie. Nach einmaligem Lösen mit Wasser und Fällen mit Alkohol schmolz das Präparat gleichzeitig mit reinem Alanin und besass auch die übrigen Eigenschaften dieser Aminosäure.

Die alkoholische Mutterlauge hinterliess beim Verdampfen das Prolin, anfänglich als Syrup, der aber beim Stehen im Exsiccator

¹⁾ Die gleiche Reaction zeigen manche anderen Dipeptide, worüber später berichtet werden soll. E. Fischer.

völlig krystallisierte. Es wurde in das sehr charakteristische Kupfersalz verwandelt. An der Luft getrocknet zeigte dieses die Zusammensetzung des racemischen Prolinkupfers $(C_6H_8NO_2)_2Cu + 2H_2O$.

0.1522 g Sbst. verloren im Toluolbad 0.0168 g H_2O . — 0.1663 g Sbst. gab 0.0400 g CuO.

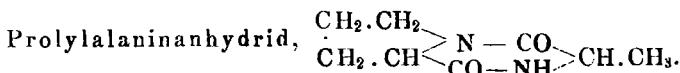
Ber. H_2O 10.99, Cu 19.41.
Gef. » 11.04, » 19.18.

Die alkoholische Mutterlauge, die bei der zuvor beschriebenen Reinigung des Prolylalanins resultirte, enthält neben Ammonbromid noch reichliche Mengen von Dipeptid. Will man dies gewinnen, so ist es ratsam, nach dem Abdampfen des Alkohols und Lösen des Rückstandes in Wasser zuerst das Brom durch Silbersulfat und Baryumcarbonat zu entfernen und dann das in der Lösung enthaltene Ammoniumcarbonat durch Verdampfen zu vertreiben. Aus dem schliesslich zurückbleibenden Syrup wurde durch Behandlung mit Alkohol noch eine kleine Menge, ungefähr 12 pCt. der Theorie, reines Prolylalanin gewonnen, sodass die gesammte Ausbeute an diesem Präparate 66 pCt. der Theorie betrug.

Aus der Mutterlauge wurde noch ein Product gewonnen, von dem wir nicht sicher sagen können, ob es unreines Prolylalanin oder ein Stereoisomeres ist. Seine Menge betrug ungefähr 10 pCt. der angewandten Dibromvalerylalanins oder 20 pCt. der Theorie. Es schmolz 20—25° niedriger wie das Prolylalanin, bildete ein undeutlich krystallinisches Pulver, das unter dem Mikroskop als warzenartige Krystallaggregate erschien. Es war sowohl in Wasser, wie in verdünntem Alkohol leichter löslich als das Prolylalanin, glich ihm aber im sonstigen Verhalten sehr.

0.1779 g Sbst.: 0.3338 g CO_2 , 0.1194 g H_2O . — 0.1281 g Sbst.: 17.2 ccm N (22°, 765 mm).

$C_8H_{14}N_2O_3$. Ber. C 51.55, H 7.53, 15.05.
Gef. » 51.17, » 7.46, 15.31.



Erhitzt man Prolylalanin in einem Bade auf 225°, so schmilzt es unter Aufschäumen und Abgabe von Wasser; wenn die Masse röhlig fliessst, ist die Reaction beendet. Nach dem Erkalten wurde der glasartige Rückstand in etwa der 4—5-fachen Menge heissem Benzol gelöst und diese Lösung ungefähr mit dem gleichen Volumen heissem Ligroin überschichtet. Beim Erkalten schied sich langsam das Anhydrid in farblosen kleinen Prismen ab. Nach längerem Stehen be-

trug ihre Menge 80 pCt. des angewandten Dipeptid, oder 89 pCt. der Theorie.

Für die Analyse wurde das Präparat noch zweimal in heissem Benzol gelöst, durch Ligroin wieder abgeschieden und im Vacuum bei 80° getrocknet.

0.1518 g Sbst.: 0.3163 g CO₂, 0.1016 g H₂O. -- 0.1415 g Sbst.: 20.2 ccm N (20°, 766 mm).

C₈H₁₂N₂O₂. Ber. C 57.14, H 7.14, N 16.66.
Gef. » 56.82, » 7.44, » 16.46.

Das Anhydrid schmilzt nicht ganz constant bei 126—129° (corr.) ohne Gasentwickelung. Es ist sehr leicht löslich in Äther und fast unlöslich in Ligroin. Die wässrige Lösung reagirt neutral und schmeckt ziemlich stark bitter. Von dem Dipeptid unterscheidet es sich scharf durch das Verhalten gegen Kupferoxyd; denn seine wässrige Lösung nimmt beim kurzen Kochen mit gefälltem Kupferoxyd gar keine Färbung an.

481. Adolf Baeyer und Victor Villiger: Dibenzalaceton und Triphenylmethan.

[V. 1) Mitth. aus dem chem. Laborat. d. Akad. d. Wissensch. zu München.]
(Eingegangen am 13. Juli 1904.)

Seit den grundlegenden Arbeiten über die Anilinfarbstoffe von Graebe und Caro, sowie von Emil und Otto Fischer²⁾ sind als die grössten Fortschritte auf theoretischem Gebiete die Einführung der Fittig'schen Chinonformel durch Nietzki sowie die durch Homolka gemachte Entdeckung der chinoïden Farbbase des Fuchsins zu betrachten. Die folgende Untersuchung besteht im wesentlichen in einer weiteren Verfolgung und experimentellen Begründung des von Homolka angeregten Gedankens.

In der vierten Mittheilung haben wir eine ausführliche Bearbeitung der Derivate des Monoaminotriphenylcarbinols gegeben und darauf in einer vorläufigen Mittheilung³⁾ über die Farbbasen der Triphenylmethanfarbstoffe angekündigt, dass die mehrfach amidirten Farbstoffe dieser Gruppe sich ganz analog verhalten. Indem wir nun die

¹⁾ Die vier ersten Mittheilungen: Diese Berichte 35, 1189, 3013 [1902]; 36, 2774 [1903]; 37, 597 [1904].

²⁾ Vergl. die geschichtlichen Bemerkungen von Emil Fischer, diese Berichte 26, 2223 [1893].

³⁾ Diese Berichte 37, 1183 [1904].