

schmilzt bei 230° unter Zersetzung, nachdem vorher in dem Temperaturintervall von 110—200° eine typisch blaue Färbung aufgetreten war.

Dem Farbwerk Crefeld sind wir für die gütige Ueberlassung von Material zu Dank verpflichtet.

Basel und München. Chem. Labor. von H. Weil.

463. Emil Fischer: Synthese von Polypeptiden. IV. Derivate des Phenylalanins.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 3. August 1904.)

Für die Synthese der Polypeptide sind bisher nur vier halogenhaltige Säurechloride: Chloracetyl-, Brompropionyl-, α -Bromisocapronyl- und α, δ -Dibromvaleryl-Chlorid benutzt worden. Sie gestatten die Einführung von Glycyl, Alanyl, Leucyl und Prolyl. Um auf die gleiche Art das Radical des Phenylalanins mit anderen Aminosäuren zu verkuppeln, bedarf man des Chloride einer Phenyl- α -Halogenpropionsäure. Diese Verbindungen sind noch unbekannt, und ich habe mich selbst überzeugt, dass die gewöhnliche Methode, α -Bromderivate mit Hilfe von Brom und Phosphor zu bereiten, bei der Phenylpropionsäure (Hydrozimmtsäure) versagt, weil während der Reaction Zimmtsäure gebildet wird, die dann noch secundär mit dem Brom sich verbinden kann.

Für die Bereitung der Phenyl- α -Brompropionsäure musste also ein neuer Weg gesucht werden. Er hat sich in folgender Reaction gefunden, die gewiss auch für manche analogen Fälle in der aromatischen Reihe brauchbar ist. Die von M. Conrad¹⁾ beschriebene und für die Synthese von Hydrozimmtsäure benutzte Benzylmalonsäure nimmt sehr leicht ein Atom Brom auf, und die hierbei entstehende Benzylbrommalonsäure, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CBr}\begin{smallmatrix} \text{CO}_2\text{H} \\ \text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$, verwandelt sich beim Erhitzen unter Abgabe von Kohlensäure in Phenyl- α -brompropionsäure (α -Bromhydrozimmtsäure). Dass der Säure die Structurformel $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CO}_2\text{H}$, zukommt, beweist ihr Verhalten gegen Ammoniak; denn sie wird dadurch in das racemische Phenylalanin verwandelt, und diese neue Synthese ist so leicht auszuführen, dass sie zur praktischen Darstellung der Aminosäure empfohlen werden kann.

Aus der Phenyl- α -brompropionsäure lässt sich in der üblichen Weise leicht das entsprechende Chlorid bereiten, und seine Brauch-

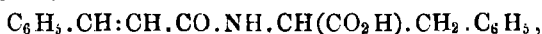
¹⁾ Ann. d. Chem. 204, 174.

barkeit für die Synthese von Polypeptiden wurde durch Combination mit Glycylglycin und mit Phenylalanin festgestellt.

Im ersten Falle verläuft die Synthese recht glatt und führt zu dem schön krystallisirenden Tripeptid Phenylalanyl-glycylglycin:

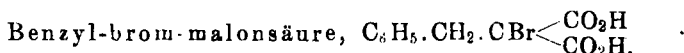


Etwas schwieriger gestaltet sich die Synthese in dem zweiten Falle; schon die Wechselwirkung zwischen dem Phenyl- α -brompropionylchlorid und dem Phenylalanin giebt keine besonders gute Ausbeute, aber noch erheblich schlechter ist der Erfolg bei der Einwirkung des Ammoniaks auf das Phenylbrompropionylphenylalanin; denn als Hauptproduct entsteht hierbei durch Abspaltung von Bromwasserstoff das Cinnamoylphenylalanin,



und nur in relativ kleiner Menge konnte das bisher unbekannte Phenylalanylphenylalanin isolirt werden.

Die vorstehende Methode ist gewiss geeignet, zahlreiche Combinationen des Phenylalanins zu bereiten. So entsteht nach Versuchen des Hrn. Dr. Webster das gut krystallisirende Phenylalanyl-glycin in guter Ausbeute. Mit kleinen Variationen wird das Verfahren auch die Einführung anderer aromatischer Aminosäuren in die Polypeptide gestatten. Man darf sogar hoffen, durch Benutzung der *p*-Nitrobenzylmalonsäure das Radical des Tyrosins auf ähnliche Art einschieben zu können.



Die Bromirung der Benzylmalonsäure geht sehr energisch von statten. Man löst 50 g in 250 g trockenem Aether und setzt allmählich 55 g Brom ($1\frac{1}{3}$ Mol.-Gew.) zu. Das Halogen verschwindet anfangs sehr rasch, und es entwickelt sich massenhaft Bromwasserstoff. Zum Schluss ist die Flüssigkeit durch überschüssiges Brom rothbraun gefärbt. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen wird die ätherische Lösung mit etwas Wasser geschüttelt, um den grössten Theil des Bromwasserstoffes zu absorbiren, dann abgehoben, verdunstet und der feste Rückstand aus etwa 250 ccm heissem Toluol umkrystallisirt. Die Ausbeute ist sehr befriedigend. Sie betrug 70 g wasserhaltige oder 67 g trockne Säure, und das entspricht etwa 95 pCt. der Theorie.

Für die Analyse war das Product nochmals aus der 3-fachen Menge heissem Toluol umkrystallisirt. Das im Exsiccator getrocknete Product schmolz bei $109-110^\circ$, enthielt aber noch etwas Krystallwasser, das beim Erhitzen im Vacuum auf 80° entwich. Der Gewichtsverlust betrug 4.4 pCt. Da aber dieser Werth etwa $\frac{2}{3}$ Molekül Wasser entspricht und mithin für keine einfache Formel passt, so liegt die Vermuthung nahe, dass das analysirte Präparat in Bezug auf Krystallwasser nicht ganz einheitlich war.

Die trockne Substanz schmolz unter Gasentwicklung nicht ganz constant gegen 135° (corr. 137°) und gab folgende Zahlen:

0.1874 g Sbst.: 0.3050 g CO_2 , 0.0560 g H_2O . — 0.2034 g Sbst.: 0.1409 g AgBr.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{Br}$. Ber. C 43.95, H 3.30, Br 29.30.

Gef. » 44.39, » 3.35, » 29.56.

Die Säure ist in Alkohol, Aether, Essigester leicht und dann gradweise schwerer löslich in Benzol, Chloroform und Ligroin. Auch in heissem Wasser löst sie sich leicht, schwerer in kaltem. Sie krystallisirt aus Wasser in Prismen, die meist zwillingsartig verwachsen sind. Aus Chloroform scheidet sie sich in sechsseitigen kleinen Tafeln ab. Am bequemsten wird sie aus Toluol umgelöst, worin sie in der Hitze viel leichter löslich ist als in der Kälte. Die wässrige Lösung giebt erst beim Kochen mit Silbernitrat einen Niederschlag von Bromsilber.

β -Phenyl- α -brom-propionsäure (α -Brom-hydrozimmtsäure),
 $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CO}_2\text{H}$.

Wird die wasserhaltige Benzylbrommalonsäure im Oelbade auf 125 — 130° erhitzt, so beginnt in der geschmolzenen Masse eine starke Entwicklung von Gas, das hauptsächlich aus Kohlensäure besteht, aber auch wenig Bromwasserstoff enthält. Die Operation wird nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden unterbrochen, wenn die Gasentwicklung sehr schwach geworden ist. Der Rückstand bildet dann ein gelbes Oel, das auch bei niedriger Temperatur nicht krystallisirt und im wesentlichen aus Phenyl- α -brompropionsäure besteht. Es wurde zur Reinigung mit Wasser gewaschen, mit Aether aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Aether wieder verdampft. Das so resultirende, leicht flüssige, fast farblose Oel ist in Alkohol und Aether sehr leicht, in Wasser und Petroläther sehr schwer löslich. Leider lässt es sich auch bei stark vermindertem Druck nicht destilliren, ohne eine theilweise Zersetzung unter Bildung von Bromwasserstoff zu erfahren. Es wurde deshalb nicht analysirt. Es löst sich in kalten, sehr verdünnten Alkalien und in Ammoniak und wird durch Säuren wieder gefällt. Die ammoniakalische Lösung giebt mit Silbernitrat einen dicken, käsigen Niederschlag. Mit concentrirter Natronlauge erwärmt sich das Oel stark und giebt sofort eine Krystallisation von zimmtsäurem Natrium.

Neue Synthese des Phenylalanins.

Wie oben erwähnt, wird die Phenylbrompropionsäure durch Ammoniak leicht in Phenylalanin verwandelt. Man löst zu dem Zweck das Rohproduct, das durch Erhitzen der Benzylbrommalonsäure auf 130° entsteht, in der fünffachen Menge wässrigem Ammoniak von

25 pCt. und erhitzt entweder im geschlossenen Gefäß 3 Stdn. auf 100° oder lässt bei gewöhnlicher Temperatur 3—4 Tage stehen. Wird dann die ammoniakalische Lösung zur Trockne verdampft, so hinterbleibt ein fast farbloser Rückstand, der ausser Bromammonium und Phenylalanin wenig Zimmtsäure und eine kleine Menge eines anderen stickstoffhaltigen, organischen Körpers enthält. Beim Auskochen mit Alkohol bleibt nur das Phenylalanin zurück, und einmaliges Umlösen aus heissem Wasser genügt, um ein reines Präparat zu gewinnen.

0.1641 g Sbst.: 0.3947 g CO₂, 0.1005 g H₂O.

C₉H₁₁O₂N. Ber. C 65.46, H 6.66.

Gef. » 65.60, » 6.80.

Das Product wurde durch den Schmelzpunkt, das schwer lösliche Hydrochlorat und die Oxydation zu Phenylacetaldehyd mit dem racemischen Phenylalanin identificirt.

Die Ausbeute betrug 60 pCt. der Theorie, berechnet auf die angewandte Benzylbrommalonsäure. Da die Umwandlung des käuflichen Benzylmalonesters in Benzylbrommalonsäure keine Schwierigkeiten bietet, so ist dieses neue Verfahren für die praktische Darstellung des Phenylalanins ebenso gut geeignet, wie die bekannte Synthese von Erlenmeyer jun., bei der Hippursäure als Ausgangsmaterial dient.

β-Phenyl-*α*-brom-propionylchlorid.

Zu seiner Bereitung kann die rohe Phenylbrompropionsäure dienen, wie sie durch Erhitzen der Benzylbrommalonsäure gewonnen wird. Das aus 10 g der Letzteren erhaltene Product wird auf 15 g Phosphorpentachlorid gegossen, wobei lebhafte Entwicklung von Salzsäure stattfindet. Zur Entfernung von überschüssigem Pentachlorid wird das Gemisch mit Aether aufgenommen und die filtrirte Lösung nach dem Verdunsten des Aethers unter stark vermindertem Druck destillirt. Das Chlorid ging unter 12 mm Druck bei 132—133° (corr.) über. Auf Benzylbrommalonsäure berechnet, betrug die Ausbeute ungefähr 75 pCt. der Theorie.

Für die Analyse diente ein Präparat, das 2 Mal bei 12 mm Druck fractionirt war. Es wurden zunächst Brom und Chlor zusammen als Silbersalz nach Carius bestimmt und dann das Gemisch durch schwaches Glühen im Chlorstrom völlig in Chlorsilber verwandelt.

0.3701 g Sbst.: 0.4898 g AgBr + AgCl, 0.4237 g AgCl.

[C₉H₈OBrCl. Ber. Br 32.3, Cl 14.3.

Gef. » 32.1, » 14.1.

Das reine Chlorid ist ein farbloses und stechend riechendes Oel.

Phenyl- α -brompropionyl-glycylglycin,
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHBr \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$.

5 g salzsaures Glycylglycin werden in 54 ccm Normal-Natronlauge gelöst und auf 0° abgekühlt. Dazu fügt man abwechselnd unter Schütteln in kleinen Portionen 6.6 g Phenylbrompropionylchlorid, das in der dreifachen Menge Aether gelöst ist, und 54 ccm Normal-Natronlauge. Die Flüssigkeit wird während dessen fortwährend bei 0° gehalten. Beim Ansäuern fällt das neue Product krystallinisch aus, während die in kleinerer Menge regenerirte Phenylbrompropionsäure von dem Aether aufgenommen wird. Nach einigem Stehen bei 0° wird die krystallinische Masse abgesaugt. Die Ausbeute betrug 6 g oder 65 pCt. der Theorie. Zur Analyse wurde aus der 15-fachen Menge warmem Wasser umkrystallisirt.

0.1807 g Sbst.: 0.3033 g CO_2 , 0.0720 g H_2O . — 0.2038 g Sbst.: 14.3 ccm N (19°, 706 mm). — 0.1869 g Sbst.: 0.1008 g AgBr.

$C_{13}H_{15}O_4N_2Br$. Ber. C 45.49, H 4.38, N 8.17, Br 23.32.

Gef. » 45.78, » 4.43, » 8.07, » 22.95.

Die Verbindung schmilzt unter Gelbfärbung bei 155—156° (corr. 157—158°). Sie löst sich in etwa 8 Theilen heissem Wasser und krystallisirt daraus in mikroskopisch kleinen, schlecht ausgebildeten Prismen. In heissem Alkohol ist sie recht leicht, in Aether, Benzol und Chloroform dagegen äusserst schwer löslich.

Phenylalanyl-glycylglycin,
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$.

Wird die vorhergehende Verbindung in der 5-fachen Menge Ammoniak von 25 pCt. gelöst und 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt, so ist alles Brom abgespalten, und beim Verdampfen auf dem Wasserbade bleibt das neue Polypeptid neben Bromammonium als krystallinische Masse zurück. Sie wird zunächst mit heissem Alkohol ausgelaugt, wobei ausser Bromammonium ein später näher beschriebenes Nebenproduct in Lösung geht. Die Ausbeute betrug 61 pCt. der Theorie.

Zur völligen Reinigung wurde in 20 Theilen Wasser gelöst und durch 60 Theile Alkohol wieder gefällt, wobei ungefähr $\frac{1}{5}$ in der Mutterlauge blieb. Für die Analyse war bei 110° getrocknet.

0.1856 g Sbst.: 0.3803 g CO_2 , 0.1043 g H_2O . — 0.1707 g Sbst.: 22.4 ccm N (21°, 768 mm).

$C_{13}H_{17}O_4N_3$. Ber. C 55.87, H 6.13, N 15.06.

Gef. » 55.89, » 6.24, » 15.10.

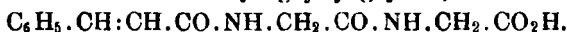
Die Substanz schmilzt nicht constant beim raschen Erhitzen gegen 230° (corr. 235°) unter Zersetzung, wobei sie sich zuerst roth und

dann dunkel färbt. Sie krystallisirt aus Wasser in dünnen, schiefen, vierseitigen Tafeln, die häufig ausgezackt sind. Sie löst sich in etwa 12 Theilen heissem Wasser, und bei gewöhnlicher Temperatur fällt sie etwa zur Hälfte wieder aus. In Alkohol ist sie sehr schwer löslich, und von den anderen gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln wird sie so gut wie garnicht aufgenommen. Die wässrige Lösung reagirt auf Lakmus schwach sauer und löst Kupferoxyd beim Kochen mit tiefblauer Farbe.

Neben Phenylalanylglycylglycin bildet sich ein nicht basisches Product von der Formel $C_{13}H_{14}O_4N_2$.

Es entsteht aus dem Phenylbrompropionylglycylglycin durch Abspaltung von Bromwasserstoff. Es lag deshalb die Vermuthung nahe, dass es ein Cinnamoylglycylglycin sei. Seine directe Synthese aus Zimmtsäurechlorid und Glycylglycin hat diesen Schluss bestätigt.

Cinnamoyl-glycylglycin,



Wie oben bemerkt, wird diese Substanz beim Auslaugen des rohen Phenylalanylglycins mit kochendem Alkohol nebst Bromammonium gelöst. Man verdampft den Alkohol, wäscht den Rückstand mit kaltem Wasser und krystallisirt ihn aus heissem Alkohol.

0.1930 g Sbst.: 0.4213 g CO_2 , 0.0943 g H_2O . — 0.1825 g Sbst.: 16.8 ccm N (18° , 768 mm).

$C_{13}H_{14}O_4N_2$. Ber. C 59.54, H 5.34, N 10.68.

Gef. » 59.53, » 5.43, » 10.75.

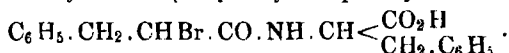
Die Substanz schmolz im Capillarrohr bei $225-226^\circ$ (corr. $229-230^\circ$) unter Braunfärbung.

Sie ist in Wasser und auch in kaltem Alkohol schwer löslich und krystallisirt aus heissem Alkohol oder Wasser in mikroskopisch kleinen Prismen. Sie löst sich leicht in Alkalien und wird durch Säuren wieder gefällt. Die wässrige Lösung reagirt stark sauer. Die Ausbeute betrug ungefähr 20 pCt. des angewandten Phenylbrompropionylglycylglycins.

Bequemer wird der Körper aus dem Chlorid der Zimmtsäure gewonnen. Man löst zu dem Zweck 3 g salzsaures Glycylglycin in 32 ccm Normalnatronlauge (2 Mol.), kühlt auf 0° ab und fügt im Laufe von etwa 20 Minuten unter Schütteln abwechselnd eine Lösung von 4 g Cinnamoylchlorid in 40 ccm Aether und 32 ccm Normalnatronlauge zu. Beim Ansäuern fällt ein krystallinischer Niederschlag aus, der neben dem gesuchten Körper auch Zimmtsäure enthält. Letztere wird nach dem Abfiltriren durch Aether ausgelaugt. Die Ausbeute an rohem Cinnamoylglycylglycin betrug 3.6 g oder 85 pCt. der Theorie

und das Product schmolz bei 221°. Durch einmaliges Umlösen ging der Schmelzpunkt auf 225°.

Phenyl-brompropionyl- α -phenylalanin,



Wie früher angegeben, geht die Vereinigung des Phenylalanins mit dem Phenylbrompropionylchlorid nicht glatt von statten. Die Ausbeute an krystallisirtem Product lässt zu wünschen übrig und war am besten bei folgenden Bedingungen: 3 g inactives Phenylalanin wurden in 18.3 ccm Normalnatronlauge (1 Mol.) gelöst, auf 0° abgekühlt und dazu abwechselnd in kleinen Portionen im Laufe von 10 Minuten gegeben 36.6 ccm abgekühlte Normalnatronlauge (2 Mol.) und 4.5 g Phenylbrompropionylchlorid (1 Mol.), das in der 3-fachen Menge Aether gelöst war. Dann wurde mit ungefähr 40 ccm Normal-salzsäure angesäuert, das in Freiheit gesetzte ölige Reactionsproduct ausgeäthert und der beim Verdampfen des Aethers bleibende syrupöse Rückstand in etwa 40 ccm Benzol gelöst. Beim Abkühlen auf 0° begann bald die Krystallisation des β -Phenyl- α -brompropionylphenylalanins. Nach mehrstündigem Stehen betrug die Menge der Krystalle 2.4 g oder 35 pCt. der Theorie. Die Verarbeitung der Mutterlauge hat bisher kein greifbares Resultat gegeben. Für die Analyse war zwei Mal aus 50-procentigem Spiritus umgelöst und im Vacuum-exsiccator getrocknet.

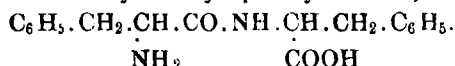
0.1801 g Sbst.: 0.3793 g CO₂, 0.0785 g H₂O. — 0.2577 g Sbst.: 8.3 ccm N (19°, 767 mm). — 0.1625 g Sbst.: 0.0809 g Ag Br.

C₁₈H₁₈O₃NBr. Ber. C 57.44, H 4.79, N 3.73, Br 21.28.

Gef. » 57.44, » 4.84, » 3.74, » 21.19.

Die Verbindung schmilzt bei 171—172° (corr. 174—175°). Sie bildet eine farblose, krystallinische Masse; unterm Mikroskop erkennt man meist schlecht ausgebildete, achtseitige Tafeln, die aber gewöhnlich eiförmig abgerundet sind. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Essigester, ziemlich leicht löslich in Aether und kochendem Chloroform oder Benzol, schwer löslich in kaltem Benzol und äusserst schwer in Wasser und Petroläther.

Phenylalanyl-phenylalanin,



Schüttelt man 2 g gepulvertes Phenylbrompropionylphenylalanin bei etwa 25° mit 10 ccm wässrigem Ammoniak von 25 pCt., so löst es sich auf; nach 3-tägigem Stehen bei derselben Temperatur ist alles Brom abgespalten und in der Regel ein Niederschlag entstanden.

Ohne Filtration wird die Flüssigkeit zur Verjagung des Ammoniaks verdampft. Den Rückstand laugt man zuerst mit etwas kaltem Wasser aus, um das Bromammonium zu entfernen, und kocht ihn dann mit Alkohol. Dabei geht das gleich zu beschreibende Cinnamoylphenylalanin, welches Hauptproduct der Reaction ist, in Lösung, während das Dipeptid ziemlich rein zurückbleibt. Die Ausbeute betrug nur 0.25 g, und alle Abänderungen der Methode haben bisher nur schlechtere Resultate ergeben. Zur Reinigung wird das Product aus ungefähr 300 Theilen kochendem Wasser umkrystallisirt. Es bildet dann kleine Prismen, die unter dem Mikroskop meist sechsseitig erscheinen und im lufttrocknen Zustande 2 Mol. Krystallwasser enthalten.

0.1409 g Sbst. verloren bei einstündigem Erhitzen auf 110° 0.015 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 10.35. Gef. H_2O 10.65.

Die trockne Substanz gab folgende Zahlen:

0.0955 g Sbst.: 0.2418 g CO_2 , 0.0548 g H_2O . — 0.1259 g Sbst.: 7.75 ccm $\frac{1}{10}\text{-n. NH}_3$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$. Ber. C 63.2, H 6.4, N 9.0.

Gef. » 63.0, » 6.4, » 8.6.

Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr schmilzt es gegen 280° (corr. 288°) unter Gelbfärbung; ob es dabei wie die anderen Dipeptide unter Wasserverlust in Phenylalaninanhydrid übergeht, wurde wegen Mangel an Material nicht geprüft. Es löst sich leicht in verdünnten Mineralsäuren und in Alkalien. Die wässrige Lösung nimmt Kupferoxyd mit blauer Farbe auf. Der Geschmack ist schwach bitter.

Cinnamoyl-phenylalanin,

$\text{C}_6\text{H}_5\text{.CH:CH.CO.NH.CH.CH}_2\text{.C}_6\text{H}_5$.

COOH

Es entsteht in reichlicher Menge bei der Darstellung des oben beschriebenen Dipeptids und geht beim Auskochen des Rohproductes mit Alkohol in Lösung. Beim Verdampfen des Alkohols hinterbleibt es als krystallinische Masse. Seine Menge ist etwa dreimal so gross wie diejenige des Dipeptids. Für die Analyse wurde es aus der 6-fachen Menge heissem Alkohol umgelöst und im Exsiccator getrocknet.

0.1810 g Sbst.: 0.4847 g CO_2 , 0.0970 g H_2O . — 0.1891 g Sbst.: 7.9 ccm N (23° , 766 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 73.2, H 5.8, N 4.7.

Gef. » 73.0, » 5.9, » 4.7.

Es krystallisirt aus Alkohol in mikroskopisch kleinen, sechsseitigen Täfelchen, die bei $194\text{--}195^{\circ}$ (corr. $198\text{--}199^{\circ}$) schmelzen. In Wasser ist es fast unlöslich, desgleichen in verdünnten kalten Säuren. Es löst sich dagegen leicht in heissem Alkohol und Aceton,

schwer in Aether und kaltem Benzol. Dass die Verbindung die angenommene Structur hat, beweist die directe Synthese aus Phenylalanin und Cinnamoylchlorid.

2 g salzsaures Phenylalanin wurden in 200 ccm Normal-Natronlauge gelöst, auf 0° abgekühlt und dazu abwechselnd in kleinen Portionen unter Schütteln zugegeben 30 ccm abgekühlte Normal-Natronlauge und 3 g Zimmtsäurechlorid, das in dem 4-fachen Volumen Aether gelöst war. Beim Ansäuern schied sich das Cinnamoylphenylalanin nebst Zimmtsäure krystallinisch ab. Letztere ging leicht in den Aether über, und der zurückbleibende Cinnamoylkörper war nach dem Umlösen aus Alkohol rein. Die Ausbeute betrug 90 pCt. der Theorie.

Bei dem bisher benutzten Verfahren, Polypeptide aufzubauen, kann die Kette der Aminosäuren nur nach einer Richtung hin verlängert werden. Für die Gewinnung complicirterer Formen schien es aber sehr erwünscht, die Reihenfolge abzuändern und die Anschlebung neuer Complexe an dem Carboxyl des Systems vollziehen zu können. Das wird nun möglich durch folgende Reaction.

Im Gegensatz zu den freien Aminosäuren oder Polypeptiden lassen sich die Derivate, in denen die Aminogruppe durch Einführung eines halogenhaltigen Säureradicals festgelegt ist, durch Chlorphosphor in das entsprechende Säurechlorid verwandeln, und dieses kann dann in gewöhnlicher Weise mit anderen Aminosäuren bezw. deren Estern combinirt werden. Ausführlicher habe ich die Reaction studirt bei dem α -Brom-isocapronylglycin, dessen Chlorid durch Zusammenbringen mit Glycinester den früher beschriebenen α -Bromisocapronylglycylglycinester¹⁾ gab. Die grosse Veränderlichkeit des als Zwischenproduct dienenden Bromisocapronylglycylchlorids erfordert allerdings bei der Ausführung des Versuches besondere Vorsicht. 3 g fein gepulvertes α -Bromisocapronylglycin wurden mit 20 ccm frisch destillirtem Acetylchlorid übergossen und nach Zusatz von 3 g Phosphorpentachlorid 10—15 Minuten bei gewöhnlicher Temperatur bis zur klaren Lösung geschüttelt. Wird die farblose Flüssigkeit jetzt nach Einwurf eines Siedesteinchens in Eis gekühlt und mit Hilfe einer sehr gut wirkenden Luftpumpe bei etwa 0.3 mm rasch verdampft, so hinterbleibt ein Syrup, der anfangs fast farblos ist und sich zum Schluss bei gewöhnlicher Temperatur schwach gelb färbt. Man löst ihn sofort in reinem trockenem Aether und lässt diese Lösung unter fortwährendem Schütteln in eine ebenfalls trockne, ätherische und stark gekühlte Lösung von überschüssigem Glycinester eintropfen. Dabei entsteht sofort ein weisser,

¹⁾ Diese Berichte 36, 2988 [1903].

krySTALLINISCHER NIEDERSCHLAG. Zum Schluss wird der überschüssige Glycinester durch trockne gasförmige Salzsäure neutralisirt und der dicke Niederschlag abgesaugt und mit Aether gewaschen. Behandelt man dieses feste Product nach dem Abpressen und Verdunsten des Aethers mit Wasser, so geht der salzsaure Glycinester in Lösung, während der α -Bromisocapronylglycylglycinester in fast reinem Zustand zurückbleibt. Seine Menge betrug 1.9 g, und aus der ätherischen Mutterlauge wurden durch Verdunsten noch 0.2 g desselben Productes erhalten, sodass die Ausbeute mehr als 50 pCt. der Theorie erreichte. Einmaliges Umlösen aus verdünntem Alkohol genügte, um ein reines Präparat vom Schmp. 123—124° zu gewinnen.

0.1508 g Sbst.: 0.236 g CO₂, 0.0833 g H₂O.

C₁₂H₂₁O₄N₂Br. Ber. C 42.7, H 6.2.

Gef. » 42.7, » 6.1.

Aus diesem Product lässt sich dann, wie früher gezeigt, das Tripeptid Leucylglycylglycin gewinnen.

Ich habe mich überzeugt, dass das Bromisocapronylglycylglycin auf dieselbe Art in Chlorid verwandelt werden kann, und ich zweifle kaum daran, dass mit der neuen Reaction eine werthvolle Erweiterung der Polypeptidsynthesen gewonnen ist.

Es ist mir wiederum eine angenehme Pflicht, Hrn. Dr. H. Leuchs für die werthvolle Hülfe, die er auch bei dieser Untersuchung leistete, besten Dank zu sagen.

484. Emil Fischer und Emil Abderhalden: Synthese von Polypeptiden. V. Derivate des Prolins (α -Pyrrolidin-carbonsäure).

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 3. August 1904.)

Von den Aminosäuren, die bisher in den Proteinen gefunden wurden, ist das Prolin (α -Pyrrolidincarbon säure) die einzige Iminobase. Da diese Verschiedenheit der Structur ein Hinderniss für die Anwendung der neuen Polypeptid-Synthese sein konnte, so haben wir einen darauf bezüglichen Versuch angestellt und uns vom Gegentheil überzeugt. Das Prolin lässt sich nämlich in alkalischer Lösung leicht mit α -Bromisocapronylchlorid vereinigen, und das hierbei entstehende Bromderivat wird durch Behandlung mit Ammoniak ebenso leicht in Leucylprolin, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO} \cdot \text{NC}_4\text{H}_7 \cdot \text{COOH}$, verwandelt.

Letzteres giebt, wie viele andere Dipeptide, beim Erhitzen ein An-