

0.1019 g des verwitterten Prod.: 8.0 ccm N (22°, 720 mm). — 0.1410 g des verwitterten Prod.: 11.5 ccm N (22°, 719 mm).

$(C_6H_5)_2Pb(NO_3)_2, 2Py$. Ber. N 8.71. Gef. N 8.61, 8.93.

9. Diphenylbleibromid-Ammoniak, $(C_6H_5)_2PbBr_2, 2NH_3$.

Man leitet in einem U-Röhrchen über Diphenylbleibromid trocknes Ammoniak; es werden genau 2 Mol. NH_3 aufgenommen, die beim Durchleiten von Luft allmählich wieder abgegeben werden.

0.6544 g Sbst. nahmen bei gewöhnlicher Temperatur 0.0450 g NH_3 auf.
Ber. NH_3 6.53. Gef. NH_3 6.88.

Zürich, Chemisches Universitätslaboratorium.

Remagen a. Rh., im September 1916.

258. Emil Abderhalden und Ernst Wybert: Synthese von Polypeptiden, an deren Aufbau die Aminosäuren Glycin, Alanin, Leucin und Cystin beteiligt sind.

[Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.]

(Eingegangen am 24. August 1916.)

Emil Fischer ging bei der Vereinigung von Aminosäuren von dem Plan aus, Verbindungen herzustellen, die einen Einblick in die Struktur und Konfiguration von aus Eiweiß gewinnbaren Abbaustufen, an deren Aufbau mehr als eine Aminosäure beteiligt ist, gewähren sollten. Der eingeschlagene Weg der Verknüpfung der Aminosäuren, wie sie in den Polypeptiden durchgeführt ist, erwies sich als ein richtiger. Einmal zeigte es sich, daß bestimmte Fermentarten viele dieser Verbindungen in ihre Bausteine aufzulösen vermögen, und ferner gelang es in einer ganzen Anzahl von Fällen, aus dem Gemisch der Abbaustufen, das bei der teilweisen Spaltung von Proteinen entsteht, Polypeptide zu isolieren, d. h. Verbindungen, die Aminosäuren säureamidartig verknüpft enthalten und in allen Eigenschaften restlos mit aus den gleichen Bausteinen aufgebauten, synthetisch dargestellten Polypeptiden übereinstimmen.

Die Zahl der bis jetzt durch Abbau aus Proteinen gewonnenen Polypeptide ist noch sehr gering. Ihre Isolierung gelingt nur sehr schwer, weil die einzelnen Polypeptide unter sich vielfach ähnliche Eigenschaften besitzen und vor allem sich gegenseitig in diesen ganz wesentlich beeinflussen. Es gibt nun unter den Aminosäuren, die am Aufbau der Eiweißstoffe beteiligt sind, solche mit besonders charakteristischen Eigenschaften. Andre sind dadurch ausgezeichnet, daß sie

durch bestimmte Reaktionen leicht zu erkennen sind, wie Tryptophan, Tyrosin, Cystin. Es scheint uns besonders wichtig, Polypeptide aufzubauen, an deren Zusammensetzung derartige Aminosäuren beteiligt sind. Das Studium ihrer Eigenschaften ermöglicht es vielleicht, Methoden ausfindig zu machen, die zu ihrer Isolierung aus zusammengesetzten Abbaustufen aus Eiweiß führen. Man wird neben chemischen Methoden auch physikalische heranziehen müssen, um einen Erfolg zu sichern. Aus diesem Grunde besteht die Absicht, eine größere Zahl von Polypeptiden mit besonders charakteristischen Bausteinen oder besonderen Eigenschaften darzustellen, um an ihrer Hand die physikalischen Konstanten und ferner sonstige Eigenschaften, wie Dialysierfähigkeit, Aussalzbarkeit usw. zu studieren.

Ein weiterer Zweck der Gewinnung von Polypeptiden ist der folgende: Viele Polypeptide werden durch bestimmte Fermente gespalten. Dieser Umstand ermöglicht exakte Studien über die Fermentwirkung. In den meisten Fällen arbeitet man mit Substraten unbekannter Struktur, ja sehr oft unbekannter Zusammensetzung und der offenen Frage der Einheitlichkeit. Dazu kommt dann noch die Fermentlösung, die weitere unbekannte Größen in chemischer und physikalischer Hinsicht bietet. Bei der Verwendung von Polypeptiden haben wir Substrate vor uns, die uns ihrer Struktur nach genau bekannt sind. Wir haben es in der Hand, dank den ausgezeichneten Methoden Emil Fischers, diejenigen Substrate darzustellen, die wir zu haben wünschen. Wir können isomere Polypeptide zum Vergleich heranziehen oder die Kette in verschiedener Länge prüfen usw.

Die Darstellung von Polypeptiden bietet vom chemischen Standpunkt aus wenig Neues mehr. Wir haben im Folgenden die von Emil Fischer geschaffenen Methoden benutzt. Bei den schon bekannten Verbindungen sind nur diejenigen Beobachtungen mitgeteilt, die neu sind und vielleicht andern Forschern bei ihrer Gewinnung nützlich sind. Von Polypeptiden, an deren Aufbau Cystin beteiligt ist, sind bis jetzt bekannt: Diglycyl-*l*-cystin¹⁾, Di-*d,l*-alanyl-*l*-cystin¹⁾, Di-*d,l*-leucyl-*l*-cystin¹⁾, Di-*l*-leucyl-*l*-cystin²⁾, Monoglycyl-*l*-cystin²⁾ und Mono-*l*-leucyl-*l*-cystin²⁾. Wir haben dargestellt: Di-*d*-alanyl-*l*-cystin, Di-*l*-alanyl-*l*-cystin, Di-glycyl-di-*l*-leucyl-*l*-cystin, Di-*l*-leucyl-di-glycyl-*l*-cystin und Di-*l*-leucyl-di-*d*-alanyl-*l*-cystin.

Die Eigenschaften der nunmehr bekannten Polypeptide, an deren Aufbau *l*-Cystin beteiligt ist, und der zugehörigen Halogenacylverbindungen sind auf den folgenden Tabellen zusammengestellt.

¹⁾ Emil Fischer und Umetaro Suzuki, B. 37, 4575 [1904].

²⁾ Emil Fischer und O. Gerngroß, B. 42, 1485 [1909].

Tabelle I.	S. = Schmelzpunkt Z. = Zersetzungspunkt	Löslichkeitsverhältnisse in			Spez. Drehung [α] _D ²⁰ =	Kristallform
		Wasser	Alkohol	Essigester		
Monochloracetyl- <i>l</i> -cystin	Z. 185—190°	ziemlich schwer	schwer	schwer	— 168.4° in n_1 -HC1	aus Wasser mit Aceton: Prismen oder Plättchen
Dichloracetyl- <i>l</i> -cystin	S. 133—135°	kalt: schwer warm: leicht	leicht	leicht	— 125.9° in Alkohol	aus Essigester: in Kry- stallen (Prismen)
Dibromacetyl- <i>l</i> -cystin*	Z. 160°	kalt: schwer warm: leicht	leicht	ziemlich leicht	— 107.39° in Alkohol	aus Essigester: warzen- förmige Kristallgebilde
Diodacetyl- <i>l</i> -cystin*	S. 150°	schwer	leicht	wird gelöst	— 95.33° in Alkohol	aus Alkohol: in Nadeln
Di- <i>d, l</i> -brompropionyl- <i>l</i> -cystin	S. 145.5—146.5° (corr.)	kalt: schwer warm: leicht	leicht	leicht	—	aus Äther: verwitternde Nadeln
Di- <i>d</i> -brompropionyl- <i>l</i> -cystin*	S. 142°	kalt: schwer warm: leicht	leicht	leicht	— 96.24° in Alkohol	aus Alkohol: in Nadeln
Di- <i>l</i> -brompropionyl- <i>l</i> -cystin*	S. 141°	kalt: schwer warm: leicht	leicht	leicht	— 132.97° in Alkohol	aus Alkohol: in Nadeln
Di- <i>d, l</i> -bromisocapro- <i>l</i> -cystin	S. Z. 135°	kalt: schwer warm: leicht	leicht	leicht	—	aus Äther + Ligroin: Prismen
Di- <i>d</i> -bromisocapro- <i>l</i> -cystin	S. Z. 118—120°	kalt: schwer warm: leicht	leicht	leicht	— 135.81° in Alkohol	aus Essigester: in Prismen
Mono- <i>d</i> -bromisocapro- <i>l</i> -cystin	S. Z. 194°	ziemlich schwer	schwer	schwer	— 130.2° in n_1 -NaOH	aus Methylalkohol: in Plättchen
Di- <i>d</i> -bromisocapro- <i>l</i> -glycyl- <i>l</i> -cystin	S. 147°	schwer	ziemlich leicht	ziemlich leicht	— 21.76° in Alkohol	amorph
Di- <i>d</i> -bromisocapro- <i>l</i> -di- <i>d</i> -alan- <i>l</i> -cystin*	Z. 160°	schwer	leicht	leicht	— 54.73° in Alkohol	amorph
Dichloracetyl-di- <i>l</i> -leucyl- <i>l</i> -cystin*	Z. 120°	schwer	leicht	ziemlich leicht	— 102.8° in Alkohol	amorph
Dibromacetyl-di- <i>l</i> -leucyl- <i>l</i> -cystin*	Z. 166°	schwer	leicht	ziemlich leicht	— 55.81° in Alkohol	aus Äther: undeutliche Kristalle
<i>l</i> -Cystindimethylester- chlorhydrat	S. 166°	sehr leicht	wird gelöst	sehr schwer	+ 45.89° in C ₂ H ₅ O — 38.0° in CH ₃ O	aus Alkohol + Äther: Prismen
<i>l</i> -Cystindimethylester- chlorhydrat*	S. 189°	sehr leicht	wird gelöst	sehr schwer	+ 43.45° in H ₂ O + 40.08° in C ₂ H ₅ O — 54.06° in CH ₃ O	aus Alkohol: federförmige Nadeln

Tabelle II.

Zer- setzungs- punkt	Löslichkeit in Wasser	Optisches Verhalten in		Biret- reaktion	1 cem 1-proz. Polypeptidlösung fällt aus mit	
		Wasser	Salzsäure		cem kalt ge- sättigter Koch- salzlösung	cem kalt gesättigter Ammoniumsulfat- lösung
Monoglycyl-L-cystin	leicht	—	—	vorhanden	—	—
Diglycyl-L-cystin	leicht	— 104.29°	— 102°	+	fällt in 5-prozentiger Lösung nicht aus	—
Di-d,L-alanyl-L-cystin	schwer	—	— 192.8°	—	—	—
Di-d-alanyl-L-cystin*	leicht	— 122.54°	— 135.74°	++	fällt in 5-prozentiger Lösung nicht aus	—
Di-L-alanyl-L-cystin*	schwer	—	— 227.90°	++	fällt in 5-prozentiger Lösung nicht aus	—
Mono-L-leucyl-L-cystin	leicht	—	—	vorhanden	—	—
Di-L-leucyl-L-cystin	ziemlich leicht	— 110.20°	— 136.6°	++	—	—
Di-d,L-leucyl-L-cystin	ziemlich leicht	—	—	—	—	—
Di-L-leucyl-diglycyl-L-cystin*	leicht	— 73.89°	— 75.47°	++++	0.11 cem	0.30 cem
Di-L-leucyl-di-d-alanyl-L-cystin*	leicht	— 115.29°	— 126.77°	++++	0.04 cem	0.20 cem
Diglycyl-di-L-leucyl-L-cystin*	leicht	— 108.86°	— 134.46°	++++	0.07 cem	0.46 cem
Di-β-naphthalinsulfo-L-cystin	sehr schwer	in $\frac{n}{v}$ -NaOH — 82.80°	—	—	—	—
Di-β-naphthalinsulfo-diglycyl-L-cystin*	sehr schwer	in $\frac{n}{v}$ -NaOH — 91.80°	—	—	—	—

fällt in konzentrierter Lösung mit überschüssiger, konzentrierter Ammoniumsulfatlösung aus
fällt in 5-prozentiger Lösung mit dem gleichen Volumen kalt gesättigter (NH₄)₂SO₄-Lösung aus

Der Aufbau der erwähnten Polypeptide erfolgte ausschließlich über die Halogenacylverbindungen¹⁾. Diese wurden durch Einwirkung von wäßrigem Ammoniak in die entsprechenden Aminoverbindungen übergeführt. Das dabei sich bildende Halogenammoniumsalz wurde entweder durch Schütteln der Lösung mit Silbersulfat oder durch Auslaugen der festen Substanz mit absolutem Alkohol entfernt. Man macht bei letzterer Methode die Beobachtung, daß in manchen Fällen die Trennung des Polypeptids vom Halogenammonium sehr leicht erfolgt. In anderen Fällen dagegen gestaltet sie sich sehr verlustreich. So gelingt es sehr leicht, Di-alanyl-*l*-cystin vom Bromammonium zu trennen. Diglycyl-*l*-cystin dagegen konnte mit Alkohol — selbst nicht mit 50-prozentigem — nicht vom Halogenammonium befreit werden.

Beim Di-*d*- α -bromisocapronyl-*l*-cystin beobachteten wir eine in Äther leichtlösliche Form und eine solche, die in diesem Lösungsmittel schwer löslich war. Wird von der letzteren abfiltriert, dann zeigt das Filtrat neue Abscheidungen. Dampft man das Filtrat ein, so erhält man auf Ätherzusatz bald Abscheidungen von Bromkörper. Vielleicht handelt es sich bei den beiden Verbindungen um den Übergang der Lactim- in die Lactamform. Die einmal aus Äther abgeschiedene Form löst sich in diesem nicht mehr. Analysenresultate und Drehungsvermögen waren sowohl bei der Verbindung, die sich sofort aus Äther abgeschieden hatte, als auch bei der zunächst in Äther löslichen und sekundär in ihm unlöslich gewordenen Verbindung die gleichen.

Alle Tripeptide lösen sich mit Ausnahme des Di-*l*-alanyl-*l*-cystins in Wasser leicht auf. Nur einmal wurde auch beim Di-*d*-alanyl-*l*-cystin eine schwer lösliche Form beobachtet. Alle vier dargestellten Tripeptide geben deutliche Biuretreaktion. Die schwächste Färbung ergab das Diglycyl-*l*-cystin, die stärkste das Di-*l*-leucyl-*l*-cystin. Di-*d*- und -*l*-alanyl-*l*-cystin stehen in der Mitte.

Emil Fischer und Otto Gerngroß beobachteten, daß die 5-prozentige wäßrige Lösung von Dileucyl-*l*-cystin sich mit Ammoniumsulfat aussalzen läßt. Diglycyl-*l*-cystin und Di-alanyl-*l*-cystin geben unter den gleichen Bedingungen keine Fällungen.

Die Pentapeptide lösen sich alle in Wasser. Ihre wäßrigen Lösungen geben starke Biuretreaktion. Die stärkste Färbung zeigte das Di-*l*-leucyl-di-*d*-alanyl-*l*-cystin. In der Mitte steht das Di-*l*-leucyl-di-glycyl-*l*-cystin. Die schwächste Färbung ergab das Diglycyl-di-*l*-leucyl-*l*-cystin. Die verdünnten wäßrigen Lösungen aller drei Pentapeptide ließen sich mit Ammoniumsulfat und Kochsalz aussalzen. Die

¹⁾ Vergl. Emil Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine, S. 41, Berlin 1906.

Einzelheiten ergeben sich aus der vorstehenden Tabelle. Erwähnt sei noch, daß die wäßrigen Lösungen der drei Pentapeptide stark schäumten.

Hervorgehoben sei noch die folgende Beobachtung. Vergleicht man das optische Verhalten von Dichlor-, Dibrom- und Dijodacetyl-*l*-cystin, dann erkennt man, daß mit der Zunahme des Atomgewichts des Halogens das Drehungsvermögen sinkt. Die folgende Zusammenstellung faßt die bisherigen Beobachtungen zusammen. Es lohnt sich, diese zu erweitern.

Dichloracetyl- <i>l</i> -cystin ¹⁾	125.9°	nach links
Dibromacetyl- <i>l</i> -cystin	107.39°	» »
Dijodacetyl- <i>l</i> -cystin	95.33°	» »
Dichloracetyl-di- <i>l</i> -leucyl- <i>l</i> -cystin	102.80°	» »
Dibromacetyl-di- <i>l</i> -leucyl- <i>l</i> -cystin	53.84°	» »
Chloracetyl- <i>l</i> -tryptophan ²⁾	32.90°	» rechts
Jodacetyl- <i>l</i> -tryptophan ³⁾	31.32°	» »

Außer der Darstellung der erwähnten Polypeptide haben wir noch an einem Beispiel den Versuch unternommen, das Verhalten der β -Naphthalinsulfoverbindung eines Polypeptids bei der Hydrolyse mit 10-prozentiger Salzsäure zur Aufklärung seiner Struktur heranzuziehen. Hat man unter den Spaltprodukten aus Eiweiß Polypeptide mit bekannten Bausteinen isoliert, dann ergibt sich die Frage der Reihenfolge der einzelnen davon. Wir können diejenige Aminosäure, die im Polypeptid die freie Aminogruppe trägt, dadurch charakterisieren, daß wir diese besetzen. Wir müssen dann nur darauf achten, daß wir die vollständige Hydrolyse des Derivats des Polypeptids unter Bedingungen durchführen, die verhindern, daß das Anlagerungsprodukt abgesprengt wird⁴⁾. Wir erhalten alsdann als Spaltprodukte Aminosäuren und darunter eine, deren Aminogruppe besetzt ist. Wir haben dann wenigstens einen Anhaltspunkt über die Möglichkeiten der Strukturverhältnisse. Eine Anzahl von isomeren Verbindungen läßt sich ausschließen. Wir stellten das schon bekannte β -Naphthalinsulfo-*l*-cystin⁵⁾ dar und ferner das gleiche Derivat des Diglycyl-*l*-cystins. Die Hydrolyse der letzteren Verbindung ergab das erwartete Resultat.

¹⁾ Emil Fischer und O. Gerngroß, B. **42**, 1485 [1909].

²⁾ Emil Abderhalden und M. Kempe, ebenda **40**, 2737 [1907].

³⁾ Emil Abderhalden und L. Baumann, ebenda **41**, 2857 [1908].

⁴⁾ Emil Fischer und Peter Bergell, B. **35**, 3781 [1902]; **36**, 2592 [1903]; Emil Fischer und Emil Abderhalden, ebenda **40**, 3544 [1907]; Emil Abderhalden und Casimir Ffank, H. **64**, 436 [1910].

⁵⁾ Emil Abderhalden, H. **38**, 557 [1903].

Endlich studierten wir das Verhalten des Cystin-methyl- und -äthylesters bei der Destillation und unter anderen Bedingungen. Wir gingen von der Beobachtung aus, daß bei der Destillation der Aminosäureester, die man erhält, wenn man nach Emil Fischer das bei der Hydrolyse von Proteinen sich bildende Aminosäuregemisch verestert und dann die Ester aus ihren Chlorhydraten in Freiheit setzt, schwefelhaltige Produkte entstehen, die offenbar auf eine Veränderung primär vorhandener Produkte zurückzuführen sind. Nach unseren Feststellungen zersetzt sich der Cystin-methyl- und -äthylester bei höherer Temperatur unter Abgabe von Ammoniak. Der ganze Vorgang ist offenbar nicht einheitlich. Es entstehen mehrere Produkte. Eines davon ist mit ziemlicher Sicherheit als Acrylsäure-Derivat festgestellt. Die Untersuchung wird in dieser Richtung fortgesetzt.

Experimentelles.

Zur Darstellung der unten geschilderten Pentapeptide dienten die folgenden Tripeptide als Ausgangsmaterialien:

Diglycyl-*l*-cystin¹⁾,
Di-*l*-leucyl-*l*-cystin²⁾,
Di-*d*-alanyl-*l*-cystin.

Die zwei ersten waren schon bekannt; Di-*d*,*l*-alanyl-*l*-cystin haben Fischer und Suzuki dargestellt¹⁾.

Bei ihrer Gewinnung konnten wir nur wenige neue Erfahrungen sammeln. Sie seien hier angeführt.

Bei der Leucin-Darstellung³⁾ wurde die Cyanhydrin-Synthese mit 10-prozentiger Blausäure an Stelle von 40-prozentiger bewirkt.

Bei der Verwandlung von *d*-Leucin in *d*- α -Bromisocaproensäure ereignet es sich gewöhnlich, daß hierbei eine Krystallabscheidung erfolgt. Es handelt sich um bromwasserstoffsäures Leucin⁴⁾. Es ist durch Zugabe von weiterem Brom, event. Bromwasserstoffsäure und Wasser, in Lösung zu bringen, da sonst die Ausbeute an Bromisocaproensäure sehr verschlechtert wird. Ihre Chlorierung erfolgt zweckmäßig mit Thionylchlorid an Stelle von Phosphorpentachlorid⁵⁾. Auf je 9 g Säure werden 15 g Chlorid angewendet. Das Gemisch wird drei Stunden am Rückflußkühler auf 50–60° erwärmt.

¹⁾ E. Fischer und U. Suzuki, B. 37, 4575 [1904].

²⁾ E. Fischer und O. Gerngroß, ebenda 42, 1485 [1909].

³⁾ E. Fischer, ebenda 39, 2929/31 [1906].

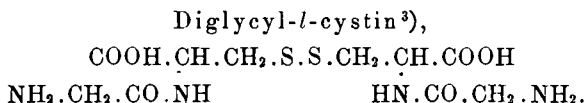
⁴⁾ E. Abderhalden und E. Weber, ebenda 43, 2439 [1910].

⁵⁾ E. Fischer, B. 39, 2929/31 [1906].

Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und das zurückbleibende Bromisocapronylchlorid durch Destillation im Hochvakuum gereinigt.

Zur Verwandlung von *d*-Alanin in *l*- α -Brom-propionsäure¹⁾ haben wir 20 g des ersteren Körpers in 182 ccm 10-prozentiger Bromwasserstoffsäure gelöst, dazu 48 g Brom gegeben und unter Eiskochsalzkühlung während dreier Stunden einen kräftigen Strom von Stickoxyd durch die Flüssigkeit geleitet. Nach Ablauf dieser Zeit setzten wir noch 16 g Brom zu. Nach unseren Erfahrungen ist es erforderlich, bei der Darstellung des Stickoxyds chemisch reines Kupfer zu verwenden. Beim Arbeiten mit unreinem beobachteten wir immer teilweise Racemisierung.

Zum Umkrystallisieren der rohen Jod-essigsäure ist es vorteilhaft, Petroläther an Stelle von Wasser zu verwenden²⁾.



Auch hier konnten keine wesentlichen, neuen Erfahrungen gesammelt werden. Bei der Darstellung des Dichloracetyl-*l*-cystins ist es empfehlenswert, es aus seiner konzentrierten ätherischen oder essigätherischen Lösung mit Äther zu fällen, wenn man nicht im Besitze von absolut reinem Petroläther ist. Die Gewinnung erfolgte sonst genau nach der angeführten Literaturstelle.

Schmp. 133—135° (unkorr.); nach Fischer und Suzuki 134.5—136.5° (korr.).

Drehungsvermögen in Äthylalkohol: —125.90° für die wasserfreie Substanz. Fischer und Suzuki fanden für die mit 1 Mol. Krystallwasser auftretende Substanz —120.3°⁴⁾.

Obiger Chlorkörper wurde genau nach der Vorschrift zu Diglycyl-cystin amidiert⁵⁾. Die Analysenzahlen gaben exakte Werte.

Optische Konstante in Wasser: $s = 0.0803 \text{ g} = 0.0773 \text{ g abs. trockne Sbst.}$; $G = 2.0082 \text{ g}$; $d = 1.0164$; $\alpha_{1 \text{ dm}} = -4.08^\circ$ (bei Natriumlicht). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100.49^\circ$ (f. lufttrockne Sbst.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -104.29^\circ$ (f. abs. trockne Sbst.).

¹⁾ E. Fischer und O. Warburg, A. 340, 171 [1905]; E. Fischer und K. Raske, B. 39, 3988 [1906].

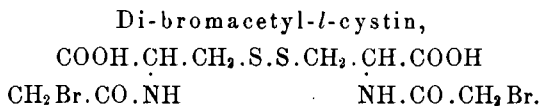
²⁾ E. Abderhalden und O. Guggenheim, B. 41, 2852 [1908].

³⁾ E. Fischer und U. Suzuki, B. 37, 4575 [1904].

⁴⁾ E. Fischer und O. Gerngroß, B. 42, 1485 [1909].

⁵⁾ E. Fischer und U. Suzuki, B. 37, 4575 [1904].

Ein anderes Präparat drehte in lufttrocknem Zustande 99.91° nach links. In Normalsalzsäure weisen die Präparate eine um 2° geringere Drehung auf.



Zur Kupplung angewandt: 4.8 g Cystin (1 Mol.) in 40 ccm $\frac{1}{10}$ -NaOH (1 Mol.); dazu abwechselnd in kleinen Portionen 7.56 g Bromacetylchlorid (2.4 Mol.) und 60 ccm $\frac{1}{10}$ -NaOH (3 Mol.).

Nach Übersäuern mit fünffach normaler Salzsäure wurde das Kupplungsprodukt zweimal mit Äther und hierauf viermal mit Essigester ausgeschüttelt. Beide Extrakte wurden hierauf über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde zunächst die ätherische Lösung zum Sirup konzentriert. Dieser wurde wieder in wenig Äther aufgenommen. Er verwandelte sich nach etwa zwei Wochen in ein amorphes Pulver.

Der Essigester-Auszug wurde nun ebenfalls stark eingedunstet und mit absolutem Äther versetzt. Es entstand eine schmierige, halbfeste Masse. Sie wurde mit dem oben erhaltenen amorphen Produkt gemischt und erstarrte fast augenblicklich. Nach einiger Zeit wurde abfiltriert und mit kaltem Äther nachgewaschen.

Die Ausbeute betrug aus beiden Auszügen ca. 50 % der Theorie. Das Präparat wurde nicht weiter umgelöst, da es schon recht rein war.

Zur Analyse wurde bei 80° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1803 g Sbst.: 0.1661 g CO_2 , 0.05 g H_2O . — 0.2108 g Sbst.: 8.77 ccm $\frac{1}{10}$ - H_2SO_4 . — 0.1903 g Sbst.: 0.1476 g Ag Br.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{Br}_2$ (482.11). Ber. C 24.89, H 2.93, N 5.81, B 33.15.
Gef. » 25.12, » 3.1, » 5.83, » 53.01.

Optische Konstante in absolutem Alkohol: $s = 0.0457$ g abs. trockne Sbst.; $G = 3.0861$ g; $d = 0.8006$; $\alpha_{1\text{ dm}} = -1.28^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107.97^{\circ}$.

Die einmal aus Essigester mit Äther umgelöste Substanz drehte 107.39° nach links.

Die mehrfach in derselben Weise umkrystallisierte Substanz hat keinen Schmelzpunkt. Bei 120° tritt Sintern, bei 160° stürmische Zersetzung unter Braunfärbung und Gasentwicklung ein.

Der Körper ist leicht löslich in Essigester, Aceton, Alkohol und warmem Wasser; in Äther und kaltem Wasser schwer, in Petroläther fast unlöslich. Will man ihn krystallisiert erhalten, so läßt man eine

essigätherische Lösung langsam eindunsten; dabei scheidet er sich in warzenförmigen Krystallgebilden ab.

Läßt man Dibromacetyl-*l*-cystin 6 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur mit der fünffachen Menge 25-proz. Ammoniak stehen, so ist alles Halogen abgespalten. Die weitere Verarbeitung erfolgt in gewohnter Weise über die Silbersulfat-Methode. Bei der Amidierung scheint beträchtliche Racemisierung eingetreten zu sein, denn nach öfterem Umfällen aus Wasser mit Alkohol enthielt das Präparat immer noch etwa 10 % Racemkörper.

Optisches Verhalten in Wasser: $s = 0.0299$ g lufttr. Sbst.; $G = 2.0811$ g; $d = 1.0062$; $\alpha_1 \text{ dm} = -1.30^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -89.92^\circ$.

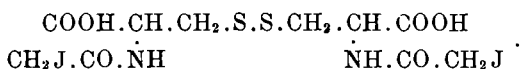
Zur Analyse wurde im Vakuum bei 80° getrocknet.

0.1399 g Sbst.: 15.6 ccm $\frac{n}{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

Ber. N 15.82. Gef. N 15.61.

Die Ausbeute an viermal umgefälltem Diglycyl-*l*-cystin betrug 41 % der Theorie.

Di-jodacetyl-*l*-cystin,



Zur Kupplung angewandt: 4.8 g Cystin (1 Mol.) in 40 ccm $\frac{n}{1}\text{-NaOH}$ gelöst; dazu abwechselnd 9.82 g frisch bereitetes Jodacetylchlorid (2.4 Mol.) und 60 ccm $\frac{n}{1}\text{-NaOH}$ (3 Mol.).

Nach Übersäuern mit fünffach-normaler Salzsäure schied sich der Körper als Öl ab, das binnen 12 Stunden fest wurde. Es wurde abfiltriert (4.1 g). Die Mutterlauge wurde mit Essigester extrahiert und nach den unten folgenden Angaben weiter verarbeitet. Es ließen sich noch 0.6 g isolieren. Gesamtausbeute also 4.7 g oder 41 % der Theorie.

Zur Reinigung wurde das Rohprodukt in Essigester gelöst, filtriert, zum Sirup eingedunstet und mit Äther gefällt. Dabei resultierte eine halbfeste Masse. Sie wurde einige Male mit Äther gewaschen und hierauf mit Wasser zerrieben. Nach einigem Stehen verwandelte sie sich in ein amorphes, fast farbloses Pulver. Läßt man eine alkoholische Lösung langsam eindunsten, so erhält man die Substanz in prachtvollen Nadeln.

Zur Analyse und optischen Bestimmung wurde im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

0.1527 g Sbst.: 0.1204 g CO_2 , 0.0376 g H_2O . — 0.1316 g Sbst.: 4.57 ccm $\frac{n}{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{J}_2$. Ber. C 20.83, H 2.45, N 4.86.

Gef. > 21.50, > 2.76, > 4.86.

Optische Konstante in Alkohol: $s = 0.0268$ g; $G = 1.021$ g; $d = 0.7991$; $\alpha_1 \text{ dm} = -2.00^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -95.35^\circ$.

Ein andres Präparat drehte 94.35° nach links.

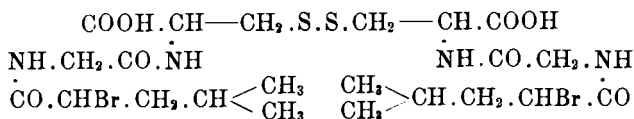
Die mehrfach umgelöste Substanz besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt; bei 144° tritt Sintern ein; bei 150° schmilzt sie unter Gasentwicklung undeutlich und wenig später verkohlt sie.

Die Amidierung des Jodderivates zu Diglycyl-cystin und die weitere Verarbeitung erfolgte in gewohnter Weise. Nach Entfernen des Bromammoniums mit Silbersulfat wurde das Polypeptid aus der halogen- und schwefelsäurefreien Lösung mit absolutem Alkohol gefällt.

Optische Konstante in Wasser: $s = 0.0295$ g lufttr. Stbst.; $G = 1.716$ g; $d = 1.0074$; $\alpha_1 \text{ dm} = -1.72^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -99.32^\circ$.

Di-*l*-leucyl-diglycyl-*l*-cystin

Di-*d*- α -bromisocapronyl-diglycyl-*l*-cystin.



3.54 g Diglycyl-cystin (1 Mol.) wurden in 20 ccm $\frac{n}{1}$ -NaOH (1 Mol.) gelöst und mit 5.13 g *d*- α -Bromisocapronylchlorid (2.4 Mol.) und 60 ccm $\frac{n}{1}$ -NaOH (3 Mol.) unter zeitweiliger Eiskühlung gekuppelt. Nach Übersäuern mit fünffach-normaler Salzsäure schied sich das Kupplungsprodukt sofort in amorphem Zustande ab (4.0 g). Zur Reinigung wurde es aus Essigester mit Äther umgefällt und die entstandene halb feste Masse einige Male mit kaltem Äther gewaschen. Nach seiner Entfernung im Vakuumexsiccator verwandelte sie sich in ein amorphes Pulver. An so gereinigtem Material wurden 3.5 g oder 49.5 % der Theorie erhalten.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 80° getrocknet.

19.875 mg Stbst.: 27.355 mg CO_2 , 9.135 mg H_2O . — 0.1359 g Stbst.: 7.80 ccm $\frac{n}{10}$ - H_2SO_4 .

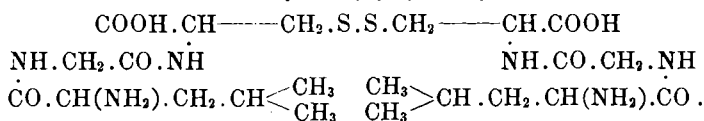
$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2\text{Br}_2$ (708.31). Ber. C 37.27, H 5.12, N 7.91.

Gef. » 37.54, » 5.14, » 8.04.

Optisches Verhalten in Alkohol: $s = 0.0496$ lufttr. Stbst. = 0.0461 abs. trockne Stbst.; $G = 1.9932$ g; $d = 0.7954$; $\alpha_1 \text{ dm} = -0.40^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -21.76^\circ$.

Die absolut trockne Substanz sintert bei 133° , schmilzt bei 147° unscharf und zersetzt sich wenig später unter Gasentwicklung und Braunfärbung.

Der Körper ist in Alkohol und Aceton leicht, in Essigester ziemlich leicht, in Wasser und Äther schwer und endlich in Petroläther sehr schwer löslich.

Di-*l*-leucyl-diglycyl-*l*-cystin,

3 g obigen Bromkörpers wurden mit 15 ccm bei 0° gesättigtem Ammoniak amidiert. Nach 6 Tagen war alles Halogen abgespalten. Das überschüssige Ammoniak wurde im Vakuum bei 30° abgedunstet und der zurückbleibende Sirup von Dileucyl-diglycyl-cystin mit Alkohol versetzt. Das Polypeptid schied sich als farbloses, amorphes Pulver aus, während das Bromammonium zum größten Teil in der Mutterlauge verblieb.

Zur völligen Reinigung wurde ersteres noch einmal aus Wasser mit Alkohol umgelöst und hierauf für die Analyse bei 80° getrocknet.

0.167 g Sbst.: 0.2761 g CO₂, 0.1023 g H₂O. — 0.0971 g Sbst.: 9.91 ccm $\text{v}_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

C₂₂H₄₀O₈N₆S₂ (580.51). Ber. C 45.48, H 6.94, N 14.48.

Gef. » 45.09, » 6.86, » 14.30.

Optisches Verhalten in Wasser: $s = 0.0265$ g lufttr. Sbst. = 0.0245 g abs. trockne Sbst.: $G = 3.1936$ g; $d = 1.0020$; $\alpha_1 \text{ dm} = -0.53^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.89^\circ$ (für lufttr. Sbst.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.24^\circ$ (f. abs. trockene Sbst.)

Ein anderes Präparat drehte 65.33° bzw. 73.89° nach links.

Optisches Verhalten in Normalsalzsäure: $s = 0.0254$ g lufttr. Sbst. = 0.0225 g abs. trockne Sbst.; $G = 3.0281$ g; $d = 1.0251$ g; $\alpha_1 \text{ dm} = -0.57^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.29^\circ$ (für lufttr. Sbst.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75.45^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Ein anderes Präparat drehte in lufttrocknem Zustande 66.86° nach links. Die Substanz gibt eine sehr deutliche Biuretreaktion; die Färbung ist schwächer als beim später zu beschreibenden Dileucyl-dialanyl-cystin, jedoch stärker als beim Diglycyl-dileucyl-cystin. Die Versuche wurden in allen drei Fällen folgendermaßen angesetzt:

Zu 1 ccm einer 1-prozentigen Polypeptidlösung wurden 1.5 ccm 33-prozentiger Natronlauge und 1 ccm einer 2‰-Kupfersulfatlösung gegeben.

Sodann wurde die Aussalzbarkeit der Substanz mit Kochsalz in schwach salpetersaurer und mit Ammoniumsulfat in wäßriger Lösung untersucht. Es ergab sich, daß 0.11 ccm kalt gesättigte Kochsalzlösung zu 1 ccm 1-prozentiger Polypeptidlösung gebracht Aussalzung bewirkte. Bei Zugabe von 0.26 ccm kalt gesättigter Ammoniumsulfatlösung erfolgte bleibende Opalescenz; nach weiteren 0.04 ccm entstand Fällung.

Der Körper färbt sich bei 172° gelb; bei 190° beobachtet man beginnende Gasentwicklung und bei 213° Verkohlung.

Die Substanz ist in kaltem Wasser leicht, in Methylalkohol ziemlich schwer, in Äthylalkohol schwer und endlich in Äther, Aceton, Petroläther und Ligroin äußerst schwer löslich.

Di-*l*-alanyl-*l*-cystin.

Di-*l*- α -brompropionyl-*l*-cystin.

COOH . CH . CH₂ . S . S . CH₂ . CH . COOH

CH₃ . CHBr . CO . NH

NH . CO . CHBr . CH₃

Die Kupplung und die weitere Verarbeitung erfolgten wie bei dem von Fischer und Suzuki dargestellten Di-*d*,*l*-brompropionyl-*l*-cystin¹⁾, nur wurde anstatt des Säurebromids das Säurechlorid verwendet. Angewandt: 1.2 g Cystin (1 Mol.) in 10 ccm n_{D}^{20} -NaOH gelöst; dazu unter zeitweiliger Eiskühlung in kleinen Portionen 2.06 g *l*- α -Brompropionylchlorid (2.4 Mol.) und 15 ccm n_{D}^{20} -NaOH (3 Mol.) gegeben.

Ausbeute an getrockneter Substanz 1.7 g oder 66 $\frac{2}{3}$ % der Theorie.

Zur Analyse wurde zunächst bei gewöhnlicher Temperatur und hierauf bei 80° im Vakuum getrocknet.

0.138 g Sbst.: 5.14 ccm n_{D}^{20} -H₂SO₄.

C₁₂H₁₈O₆N₂S₂Br₂ (510.14). Ber. N 5.49. Gef. N 5.41.

Optisches Verhalten in Alkohol: $s = 0.0404$ g lufttr. Sbst. = 0.0372 g abs. trockne Sbst.; $G = 1.8282$ g; $d = 0.8001$; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -133.23^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Das Präparat, einmal aus Essigester mit Äther umgefällt, drehte 132.97° nach links.

Der Schmelzpunkt der scharf getrockneten Substanz wurde zu 141° gefunden. Die übrigen Eigenschaften sind denen des Di-*d*,*l*-brompropionyl-cystins völlig analog.

Di-*l*-alanyl-*l*-cystin,

COOH . CH . CH₂ . S . S . CH₂ . CH . COOH

CH₃ . CH . CO . NH

NH . CO . CH . CH₃

NH₂

NH₂

Wird 1 g obigen Bromkörpers unter Eiskühlung mit der fünf-fachen Menge 25-prozentigem Ammoniak versetzt, so ist binnen 6 Tagen alles Halogen abgespalten. Hierauf wird das überschüssige

¹⁾ E. Fischer und U. Suzuki, B. 37, 4578 [1904].

Ammoniak im Vakuum abgedunstet. Dabei bleibt das gebildete Polypeptid als schwer löslich in krystallinischem Zustand zurück. Zur Entfernung des Bromammoniums wird es zweimal aus möglichst wenig heißem Wasser umkrystallisiert. Beim Erkalten scheidet es sich in prachtvollen, leucinähnlichen Schuppen aus, unter dem Mikroskop als Nadeln und Prismen erkennbar (0.3 g). Aus den stark konzentrierten, wäßrigen Mutterlaugen konnten durch Fällen mit Alkohol noch 0.3 g isoliert werden. Das durch Zusatz von Alkohol gewonnene Tripeptid hält ähnlich wie sein Antipode hartnäckig 1 Mol. Wasser zurück. Bei 80° im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet verbrauchten 0.0919 g Sbst. 9.19 ccm n_{10}° -H₂SO₄.

C₁₂H₂₂O₆N₄S₂ + H₂O (400.37). Ber. N 14.00. Gef. N 14.01.

Die aus wäßriger Lösung erhaltene Substanz besitzt diese Eigenschaften nicht, sie verhält sich völlig analog dem Di-*d*,*l*-alanyl-*l*-cystin. Wie diese läßt sie sich binnen wenigen Stunden bei 100° völlig trocknen.

20.94 mg Sbst.: 28.89 mg CO₂, 11.04 mg H₂O. — 0.096 g Sbst.: 9.91 ccm n_{10}° -H₂SO₄.

C₁₂H₂₂O₆N₄S₂ (382.36). Ber. C 37.66, H 5.80, N 14.66.

Gef. » 37.63, » 5.90, » 14.46.

Optisches Verhalten der wasserschwerlöslichen, krystallisierten Substanz in Normalsalzsäure: $s = 0.0194$ g lufttr. Sbst. = 0.0192 g abs. trockne Sbst.; $G = 1.8762$ g; $d = 1.0377$; $\alpha_1^{\text{dm}} = -2.42^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = -227.90^{\circ}$ (für abs. trockne Sbst.).

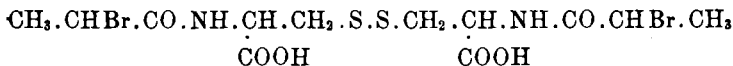
Fischer und Suzuki¹⁾ fanden für das Drehungsvermögen des Di-*d*,*l*-alanyl-*l*-cystins -192.8° in salzsaurer Lösung.

Wie später ersichtlich, wurde dasjenige des Di-*d*-alanyl-*l*-cystins zu -135.74° festgestellt. Nach den für *l*- und *d*-Alanyl-*l*-cystin gefundenen Werten wäre im Hinblick auf den Drehungswert des *d*,*l*-Alanyl-*l*-cystins das Drehungsvermögen der *l*- oder *d*-Komponente oder beider zu niedrig. Es ist nun möglich, daß bei der Amidierung partielle Racemisierung eingetreten ist, so daß trotz sorgfältigster Reinigung ein optisch einwandfreies Präparat nicht erhalten werden konnte. Das ist aber sehr unwahrscheinlich, da innerhalb der Fehlergrenzen immer dieselbe spezifische Drehung festgestellt wurde.

Es ist nicht ganz ausgeschlossen, daß Fischer und Suzuki ein Präparat in Händen hatten, das z. T. bereits aus *l*-Alanyl-*l*-cystin bestand, da letzteres beim Umkrystallisieren als schwer löslich ausfällt, während, wie weiter unten ersichtlich, *d*-Alanyl-*l*-cystin in Lösung bleibt.

Die Substanz besitzt keinen Schmelzpunkt. Bei 205° nimmt sie gelbliche Färbung an; bei höherer Temperatur verkohlt sie. Die Löslichkeitsverhältnisse sind aus dem oben Gesagten ersichtlich.

¹⁾ E. Fischer und U. Suzuki, B. 37, 4579 [1904].

Di-*l*-leucyl-di-*d*-alanyl-*l*-cystin.Di-*d*-alanyl-*l*-cystin.Di-*d*-brompropionyl-*l*-cystin,

Die Darstellung und die weitere Verarbeitung erfolgte ebenfalls wie beim Di-*d*,*l*-brompropionyl-*l*-cystin¹⁾, nur wurde wieder an Stelle von inaktivem Brompropionylbromid *d*-Brompropionylchlorid verwendet. Die Mengenverhältnisse sind beim vorigen Bromkörper zu ersehen.

Die Ausbeute betrug an absolut trockenem Produkt 74 % der Theorie.

Für die Analyse wurde zunächst bei gewöhnlicher Temperatur und hierauf bei 80° im Vakuum getrocknet.

0.1444 g Sbst.: 0.1504 g CO₂, 0.0494 g H₂O. — 0.1305 g Sbst.: 0.0957 g Ag Br. — 0.1299 g Sbst.: 5.11 ccm ⁿ/₁₀-H₂SO₄.

C₁₂H₁₈O₆N₂S₂Br₂ (510.14). Ber. C 28.23, H 3.56, N 5.49, Br 31.33.

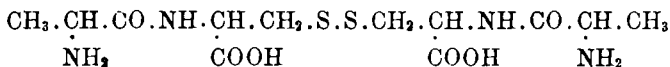
Gef. » 28.41, » 3.83, » 5.51, » 31.21.

Optische Konstante in Alkohol: $s = 0.095$ g abs. trockne Sbst.; $G = 4.4575$ g; $d = 0.8033$; $\alpha_1 \text{ dm} = -1.66^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -96.96^\circ$.

Dieses Präparat, aus Essigester mit Äther umgelöst, drehte 96.24° nach links. Andere Präparate wiesen innerhalb der Fehlergrenzen dieselbe spezifische Drehung auf.

Der Schmelzpunkt der scharf getrockneten Substanz liegt bei 142°. Alle übrigen Eigenschaften stimmen mit denen des racemischen Di-brompropionyl-*l*-cystins völlig überein.

Aus alkoholischer Lösung krystallisiert der Körper bei langsamem Eindunsten in prachtvollen, büschel- und federförmigen Nadeln.

Di-*d*-alanyl-*l*-cystin,

Die Amidierung obigen Bromkörpers und die spätere Verarbeitung des entstandenen Di-*d*-alanyl-*l*-cystins erfolgt in derselben Weise wie bei Di-*d*,*l*-brompropionyl-*l*-cystin¹⁾; nur wird die Behandlung mit Ammoniak nicht in der Hitze, sondern unter Eiskühlung bewirkt, um partielle Racemisierung zu vermeiden. Dementsprechend wird natürlich auch das Abdunsten des Ammoniaks im Vakuum bei 30° vorgenommen.

¹⁾ E. Fischer und U. Suzuki, loc. cit.*

Das aus Wasser mit Alkohol ausgefällte Tripeptid hält ebenfalls hartnäckig 1 Mol. Wasser zurück. Zur Analyse wurde zunächst bei 80° getrocknet.

0.1712 g Sbst.: 0.228 g CO₂, 0.0971 g H₂O. — 0.1544 g Sbst.: 15.2 ccm n_{10}° -H₂SO₄. — 0.1333 g Sbst.: 16.2 ccm N (20°, 759 mm, 33-proz. KOH).

C₁₂H₂₂O₆N₄S₂ + H₂O (400.37).

Ber. C 35.97, H 6.04, N 14.00, 14.00.

Gef. » 36.32, » 6.35, » 13.79 (Kjeldahl), 13.89 (Dumas).

0.0531 g der bei 80° nicht mehr an Gewicht abnehmenden Substanz verloren bei 140° 0.0025 g Wasser.

C₁₂H₂₂O₆N₄S₂ + H₂O. Ber. H₂O 4.5. Gef. H₂O 4.71.

Die so getrocknete Substanz wurde nach Kjeldahl verbrannt.

0.0505 g Sbst.: 5.25 ccm n_{10}° -H₂SO₄.

C₁₂H₂₂O₆N₄S₂ (382.36). Ber. N 14.66. Gef. N 14.57.

Die bei 140° getrocknete Substanz ergab folgende Werte:

18.32 mg Sbst.: 25.16 mg CO₂, 9.84 mg H₂O. — 6.261 mg Sbst.: 0.830 ccm N (21.5°, 714 mm, 50-proz. KOH). — 21.015 mg Sbst.: 25.710 mg BaSO₄.

C₁₂H₂₂O₆N₄S₂ (382.36). Ber. C 37.66, H 5.80, N 14.66, S 16.77.

Gef. » 37.46, » 6.01, » 14.44, » 16.81.

Drehungsvermögen in n_{10}° -HCl: $s = 0.0307$ g lufttrockne Sbst. = 0.0268 g abs. trockne Sbst.; $G = 2.137$; $d = 1.0272$; $\alpha_1 \text{ dm} = -1.77^{\circ}$. $[\alpha]_D^{20} = -137.40^{\circ}$ (für abs. trockne Sbst.): $[\alpha]_D^{20} = -119.94^{\circ}$ (für lufttrockne Sbst.)

Andere lufttrockne Präparate drehten 120.82° bzw. 119.96° nach links.

Die Substanz besitzt keinen Schmelzpunkt. Wenig oberhalb 200° tritt Gelbfärbung auf; bei noch höherer Temperatur gewahrt man Verkohlungen.

Der Körper wird von Wasser leicht, von Alkohol und den gebräuchlichen organischen Solvenzien sehr schwer aufgenommen. In Bezug auf ersteres Lösungsmittel unterscheidet er sich also vom Di-*d,l*-alanyl-cystin¹⁾ und vom Di-*l*-alanyl-cystin.

Di-*l*-leucyl-di-*d*-alanyl-*l*-cystin.

Di-*d*- α -bromisocapronyl-di-*d*-alanyl-*l*-cystin.

3.82 g obigen Tripeptids (1 Mol.) wurden in 20 ccm n_{10}° -Natronlauge (1 Mol.) gelöst und mit 5.1 g *d*- α -Bromisocapronylchlorid (2.4 Mol.) und 30 ccm (3 Mol.) n_{10}° -Natronlauge unter zeitweiliger Eiskühlung gekuppelt. Nach Übersäuern mit fünffach-normaler Salzsäure schied

¹⁾ E. Fischer und U. Suzuki, loc. cit.

sich der gebildete Bromkörper sofort in amorphem Zustande aus. Er wurde abfiltriert und zur Reinigung aus wenig Essigester mit Äther umgefällt. Es entstand eine zähe Masse, die einige Male mit Äther zur Entfernung von anhaftender Halogenfettsäure gewaschen wurde. Nach seinem völligen Verdunsten im Vakuumexsiccator resultierte ein farbloses Pulver (2.0 g). Aus der Waschflüssigkeit konnten auf gleiche Weise noch 1.25 g isoliert werden. Die Gesamtausbeute betrug also 3.25 g oder 44 % der Theorie.

Zur Analyse wurde bei 80° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1363 g Sbst.: 0.194 g CO₂, 0.068 g H₂O. — 0.1027 g Sbst.: 0.0513 g AgBr. — 0.1762 g Sbst.: 9.78 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄.

C₂₄H₄₀O₈N₄S₂Br₂ (736.36). Ber. C 39.11, H 5.48, N 7.61, Br 21.71.

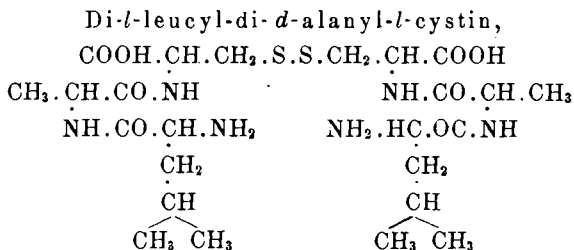
Gef. » 38.82, » 5.58, » 7.78, » 21.26.

Optisches Verhalten in Alkohol: $s = 0.0363$ g lufttrockne Sbst. = 0.035 g abs. trockne Sbst.; $G = 1855$ g; $d = 0.7944$; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -0.82^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.67$ (f. lufttrockne Sbst.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.53^\circ$ (f. abs. trockne Sbst.).

Ein anderes lufttrocknes Präparat drehte 52.38° nach links.

Die Substanz ist leicht in Alkohol und Aceton, ziemlich leicht in Essigester, schwer in Äther und endlich sehr schwer in Petroläther löslich.

Sie besitzt keinen Schmelzpunkt. Bei 160° tritt beginnende Gasentwicklung ein; wenig später zersetzt sie sich unter Verkohlungs.



1.5 g obigen Bromkörpers wurden unter Eiskühlung mit 9 ccm 25-prozentigem Ammoniak amidiert und die Flüssigkeit 6 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit war alles Halogen abgespalten. Das überschüssige Ammoniak wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum abgedunstet und zum zurückbleibenden Sirup von Di-*l*-leucyl-di-*d*-alanyl-*l*-cystin und Bromammonium Alkohol gegeben.

Das Polypeptid fiel aus, das Halogen blieb gelöst. Zur völligen Reinigung wird ersteres noch einmal in derselben Weise aus Wasser

mit Alkohol umgefällt, hierauf abgesaugt und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 0.6 g oder 48 % der Theorie.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 140° getrocknet.

17.91 mg Sbst.: 31.094 mg CO₂, 12.12 mg H₂O. — 0.0855 g Sbst.: 8.35 ccm n/10-H₂SO₄.

C₂₄H₄₄O₈N₆S₂ (608.55). Ber. C 47.32, H 7.29, N 13.81.

Gef. » 47.34, » 7.57, » 13.68.

Optisches Verhalten in Wasser: $s = 0.0162$ g abs. trockne Sbst.; $G = 2.524$ g; $d = 1.0028$; $\alpha_{1\text{dm}} = -0.76^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -115.29^\circ$.

Optisches Verhalten in Normalsalzsäure: $s = 0.0193$ g abs. trockne Sbst.; $G = 2.3513$ g; $d = 1.0283$ g; $\alpha_{1\text{dm}} = -1.07^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -126.77^\circ$.

Der Körper gibt die stärkste Biuretreaktion unter allen drei Pentapeptiden. Mit Ammoniumsulfat und Kochsalz ist er sehr leicht ausfällbar. Schon 0.10 ccm kalt gesättigte Ammoniumsulfatlösung genügen, um in 1 ccm einer 1-prozentigen Polypeptidlösung dauernde Opaleszenz zu erzeugen. Nach Zusatz von weiteren 0.10 ccm desselben Fällungsmittels erfolgte die Aussalzung in großen Flocken.

Mit kalt gesättigter, schwach salpetersaurer Kochsalzlösung läßt sie sich noch leichter bewirken; 0.04 ccm derselben rufen Fällung in 1 ccm einer 1-prozentigen Peptidlösung hervor.

Der Körper besitzt keinen Schmelzpunkt. Bei 177° tritt Gelbfärbung auf; wenig oberhalb 200° zersetzt er sich unter Gasentwicklung und Bräunung.

Die Substanz ist in Wasser leicht, in Alkohol und den andern organischen Lösungsmitteln schwer löslich.

Diglycyl-di-*l*-leucyl-*l*-cystin.

Di-*l*-leucyl-*l*-cystin¹⁾.

Di-*d*- α -bromisocapronyl-*l*-cystin.

Die Kupplung erfolgte nach der angeführten Literaturstelle. Der Körper existiert in einer ätherleichtlöslichen und einer schwerlöslichen Form. Nach dem Eindunsten der ätherischen Lösung in der Wärme geht letztere auf neuen Ätherzusatz in erstere über. Dieses Verhalten ist vielleicht bedingt durch einen Übergang der Lactimform in die Lactamform. Vergleiche das Verhalten von *d,l*-Leucyl-diglycyl-glycin²⁾.

Das Drehungsvermögen in Alkohol wurde bei zwei verschiedenen Präparaten zu -132.25° und -133.81° gefunden. Fischer und

¹⁾ E. Fischer und O. Gerngroß, B. 42, 1487 [1909].

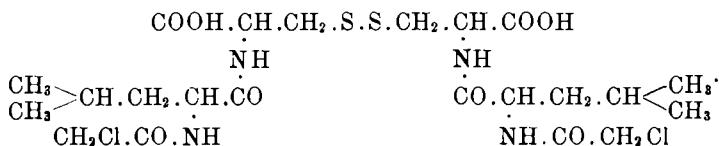
²⁾ E. Fischer, B. 38, 611 [1903]; Emil Fischer, Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. Berlin 1906, S. 41.

Gerngroß geben dasselbe zu -133.7° und -132.0° an. Schmp. $118-120^{\circ}$ (unkorr.). Nach Fischer und Gerngroß $121-123^{\circ}$ (korr.).

Die Amidierung zu Di-*l*-leucyl-*l*-cystin erfolgte genau nach der angegebenen Literaturstelle. Die spez. Drehung bei zwei verschiedenen Präparaten betrug -134.55° und -135.77° . Fischer und Gerngroß bestimmten sie zu -136.6° . In wäßriger Lösung wurde sie von uns zu -110.20° gefunden.

Diglycyl-di-*l*-leucyl-*l*-cystin.

Di-chloracetyl-di-*l*-leucyl-*l*-cystin,



2.0 g obigen Tripeptids wurden in 8.6 ccm $\frac{n}{1}$ -NaOH gelöst und mit 1.5 g Chloracetylchlorid und 17.5 ccm $\frac{n}{1}$ -NaOH gekuppelt. Beim Übersäuern mit fünffach-normaler Salzsäure fiel das Produkt in amorphem Zustande aus; es wurde abfiltriert (1.5 g oder 58 % der Theorie). Zur Reinigung wurde es aus wenig Essigester mit Äther umgefällt und die entstandene zähe Masse mit Äther gewaschen. Nach seiner Entfernung im Vakuumexsiccator verwandelte sie sich in ein amorphes Pulver.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 80° getrocknet.

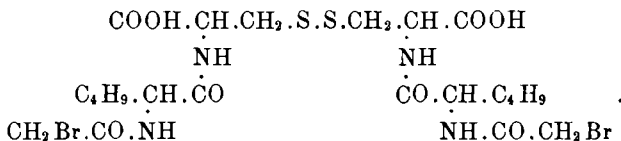
0.1041 g Stbst.: 6.57 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄.

C₂₂H₃₆O₈N₄S₂Cl₂ (619.39). Ber. N 9.05. Gef. N 8.84.

Optische Konstante in Alkohol: $s = 0.0416$ g; $G = 2.6335$ g; $d = 0.8006$; $\alpha_{1\text{ dm}} = -1.3^{\circ}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.8^{\circ}$.

Die Substanz besitzt keinen Schmelzpunkt. Bei 120° zersetzt sie sich unter Braunwerden und Gasentwicklung. In Alkohol und Aceton ist sie leicht, in Essigester ziemlich leicht, im Äther schwer und endlich in Petroläther sehr schwer löslich.

Di-bromacetyl-di-*l*-leucyl-*l*-cystin,



4.40 g Di-*l*-leucyl-*l*-cystin (1 Mol.) wurden in 18.8 ccm $\frac{n}{1}$ -NaOH (1 Mol.) gelöst und unter Eiskühlung mit 3.6 g Bromacetylchlorid (2.4 Mol.) und 28.5 ccm Normalnatronlauge (3 Mol.) gekuppelt. Über-

säuern der alkalischen Flüssigkeit mit fünffach-normaler Salzsäure bewirkte Ausscheidung des entstandenen Bromderivates. Es wurde abfiltriert (5.1 g). Zur Reinigung wurde aus wenig Essigester mit Äther umgefällt und die entstandene halb feste Masse einige Male gut mit letzterer Flüssigkeit gewaschen. Nach ihrem Verdunsten resultierte ein feines Pulver. Zur Analyse wurde es im Vakuum bei 80° getrocknet.

0.131 g Sbst.: 0.1825 g CO₂; 0.0581 g H₂O. — 0.1108 g Sbst.: 7.7 ccm N (19°, 759 mm, 33-proz. KOH). — 0.1262 g Sbst.: 7.11 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄.

C₂₂H₃₆O₈N₄S₂Br₂ (708.31).

Ber. C 37.27, H 5.12, N 7.91, S 7.91.

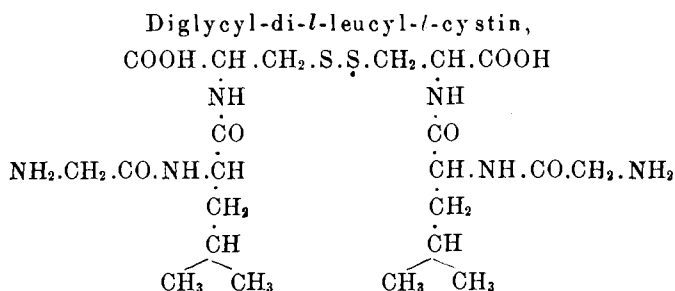
Gef. » 37.99, » 4.96, » 7.98 (Dumas), 7.89 (Kjeldahl).

Optisches Verhalten in Alkohol: s = 0.0312 g lufttr. Sbst.: 0.0301 g abs. trockne Sbst.; G = 1.7792; d = 0.7944; $\alpha_{1\text{dm}} = -0.75^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.84^\circ$ (für lufttr. Sbst.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.81^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Die aus Essigester mit Äther umgelöste Substanz drehte 53.15° nach links (in lufttrocknem Zustande). Löslichkeitsverhältnisse: Alkohol leicht, Essigäther ziemlich leicht, Äther schwer, Petroläther sehr schwer löslich.

Beim Eindunsten einer gesättigten ätherischen Lösung scheidet sich die Substanz in undeutlichen Krystallen aus.

Der Körper besitzt keinen deutlichen Schmelzpunkt. Bei 120° sintert er stark zusammen; bei 166° tritt vollständige Zersetzung unter Braunfärbung und Gasentwicklung ein.



2.5 g obigen Bromkörpers wurden in 15 ccm bei 0° gesättigtem Ammoniak gelöst und zwecks Abspaltung des Broms 6 Tage lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die weitere Verarbeitung erfolgte in gewohnter Weise. Das entstandene Halogenammonium wurde durch Auslaugen mit Alkohol vom Pentapeptid getrennt. Die Ausbeute an letzterem betrug 1.5 g. Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser mit Alkohol umgelöst und hierauf bei 140° im Vakuum getrocknet.

19.485 mg Sbst.: 32.44 mg CO₂, 11.445 mg H₂O. — 0.0793 g Sbst.: 8.05 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄.

C₂₂H₄₀O₈N₆S₂ (580.51). Ber. C 45.48, H 6.94, N 14.48.

Gef. » 45.41, » 6.57, » 14.22.

Optisches Verhalten in Wasser: $s = 0.0173$ g lufttr. Sbst. = 0.0158 abs. trockne Sbst.; $G = 2.3755$ g; $d = 1.0034$; $\alpha_{1\text{ dm}} = -0.71^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -97.16^\circ$ (für lufttr. Sbst.); $[\alpha]_D^{20} = -108.86^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Optisches Verhalten in $\frac{n}{10}$ -Salzsäure; $s = 0.0209$ g lufttr. Sbst. = 0.0191 g abs. trockne Sbst.; $G = 2.2809$ g; $d = 1.0302$; $\alpha_{1\text{ dm}} = -1.16^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -122.88^\circ$ (für lufttr. Sbst.); $[\alpha]_D^{20} = -134.46^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Der Körper gibt eine stark positive Biuretreaktion; jedoch ist sie schwächer als bei dem Isomeren.

Mit Ammoniumsulfat und Kochsalz ist er gleichfalls fällbar. 1 ccm einer 1-prozentigen wäßrigen Peptidlösung forderten zur ersten bleibenden Trübung 0.41 ccm kalt gesättigte Ammoniumsulfatlösung; nach Zusatz von weiteren 0.05 ccm erfolgte Aussalzung. Mit Kochsalzlösung tritt bereits nach Zugabe von 0.07 ccm zu 1 ccm 1-prozentiger Peptidlösung Fällung ein.

Di- β -naphthalinsulfo-*l*-cystin¹⁾,

COOH . CH . CH₂ . S . S . CH₂ . CH . COOH

C₁₀H₇ . SO₂ . NH

NH . SO₂ . C₁₀H₇

2.4 g Cystin wurden in 20 ccm $\frac{n}{10}$ -NaOH gelöst und mit einer ätherischen Lösung von 7.78 g β -Naphthalinsulfochlorid geschüttelt. Im Verlaufe von je 1½ Stunden wurde noch dreimal die gleiche Menge (20 ccm) Normalnatronlauge zugegeben²⁾. Nach dem Übersäuern mit 5-fachnormaler Salzsäure fiel aus der im Scheidetrichter von der ätherischen Lösung abgetrennten wäßrigen der entstandene Naphthalinsulfokörper zunächst als Öl aus, das sich jedoch binnen kurzer Zeit in ein amorphes Pulver verwandelte. Es wurde abfiltriert (5.45 g oder 88 % der Theorie) und zur Reinigung aus warmem Alkohol mit Äther umgefällt. Schmp. 214°. Abderhalden hat ihn ebenfalls zu dieser Temperatur gefunden³⁾.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 80° getrocknet.

0.1082 g Sbst.: 0.2 g CO₂, 0.0364 g H₂O. — 0.3212 g Sbst.: 10.09 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1785 g Sbst.: 0.2656 g BaSO₄.

C₂₆H₂₄O₈N₂S₄. Ber. C 50.28, H 3.90, N 4.52, S 20.67.

Gef. » 50.41, » 3.77, » 4.40, » 20.44.

¹⁾ E. Abderhalden, H. 38, 558.

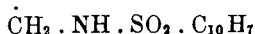
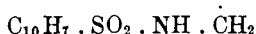
²⁾ E. Fischer und P. Bergell, B. 35, 3779 [1902].

³⁾ E. Abderhalden, l. c.

Optisches Verhalten in $\frac{n}{1}$ -NaOH: $s = 0.1424$ g; $G = 7.143$ g; $d = 1.0652$; $\alpha_1 \text{ dm} = -1.76^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -82.88^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Der Körper ist in Essigester, Aceton und Natronlauge leicht, in kaltem Alkohol ziemlich schwer, endlich in Wasser, Äther und Petroläther äußerst schwer löslich.

Di- β -naphthalinsulfo-diglycyl-*l*-cystin¹⁾,



1.77 g Diglycyl-cystin wurden nach E. Fischer und P. Bergell¹⁾ in 10 ccm Normalnatronlauge gelöst und mit 3.89 g β -Naphthalinsulfochlorid in ätherischer Lösung und 30 ccm Normalnatronlauge gekuppelt. Nach Zusatz von 5-fachnormaler Salzsäure schied sich das entstandene β -Naphthalinsulfoderivat als Öl aus. Zur Reinigung wird es mehrere Male aus Natronlauge mit 5-fachnormaler Salzsäure umgefällt. Nach einigem Stehen verwandelt es sich schließlich in ein amorphes Pulver (2.0 g). Zwecks weiterer Reinigung wird es aus Alkohol mit Äther umgelöst und zur Analyse bei 80° im Vakuum getrocknet.

0.103 g Sbst.: 0.1859 g CO_2 , 0.04 g H_2O . — 0.1087 g Sbst.: 5.83 ccm $\frac{n}{10}$ - H_2SO_4 . — 0.1481 g Sbst.: 0.1839 g BaSO_4 .

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{N}_4\text{S}_4$ (734.56). Ber. C 49.01, H 4.12, N 7.63, S 17.46.

Gef. » 49.22, » 4.35, » 7.51, » 17.06.

Optisches Verhalten in $\frac{n}{1}$ -NaOH: $s = 0.0503$ g; $G = 6.9962$ g; $d = 1.0606$; $\alpha_1 \text{ dm} = -0.7^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -91.8^\circ$ (für abs. trockne Sbst.).

Der Körper zersetzt sich beim Erhitzen auf 200° ohne vorheriges Schmelzen unter Gasentwicklung und Verkohlung.

In Essigester, warmem Alkohol und Natronlauge ist er leicht, in Äther hingegen schwer und endlich in Petroläther äußerst schwer löslich.

Hydrolyse von Di- β -naphthalinsulfo-diglycyl-*l*-cystin mit 10-prozentiger Salzsäure²⁾.

1 g Di- β -naphthalinsulfodiglycyl-*l*-cystin wurde während 2 Stunden mit 10-prozentiger Salzsäure am Rückflußkühler gekocht; die Sub-

¹⁾ E. Fischer und P. Bergell, B. 35, 3779 [1902]; 36, 2592 [1903]; E. Abderhalden und C. Funk, H. 64, 436 [1910].

²⁾ E. Fischer und P. Bergell, B. 35, 3779 [1902]; 36, 2592 [1903]; E. Abderhalden und C. Funk, H. 64, 436 [1910].

stanz ging bis auf einen kleinen Teil in Lösung, der ein harziges Aussehen hatte. Das noch heiße Hydrolysat wurde sofort filtriert. Beim Erkalten schieden sich schöne Plättchen von β -Naphthalinsulfo-glycin (0.55 g oder 76 % der Theorie) aus, die von der Mutterlauge abfiltriert wurden. Zur Analyse wurde es einmal aus heißem Wasser umkrystallisiert und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

0.1033 g Subst.: 3.94 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄.

C₁₂H₁₁O₄NS (265.17). Ber. N 5.28. Gef. N 5.34.

Der Schmelzpunkt wurde zu 155° befunden. Fischer und Bergell¹⁾ geben ihn mit 156° an.

Die Mutterlauge enthielt das Cystin als salzsaures Salz. Sie wurde unter Eiskühlung mit 33-prozentiger Natronlauge neutralisiert und mit Eisessig stark angesäuert. Nach zweitägigem Stehen in der Kälte wurde das ausgeschiedene Cystin abfiltriert und getrocknet (0.2 g oder 66.66 % der Theorie).

0.1488 g Subst.: 12.3 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄.

C₆H₁₂O₄N₂S₂ (240.26). Ber. N 11.66. Gef. N 11.58.

Bei der Hydrolyse des Naphthalinsulfoderivates ist partielle Racemisierung des Cystins eingetreten; denn die spezifische Drehung seines Chlorhydrats betrug nur noch etwa 185° nach links.

Cystin-diäthylester-Chlorhydrat²⁾.

Gelegentlich anderer Arbeiten waren wir genötigt, Cystin-dimethylester-Chlorhydrat³⁾ und Cystin-diäthylester-Chlorhydrat darzustellen. Dabei erwiesen sich Friedmanns Angaben als irrig. Er nimmt an, daß der fragliche Körper 3 Mol. Salzsäure enthalte, was indes nicht zutreffend ist; deshalb möchten wir kurz auf den fraglichen Körper zurückkommen.

Zu seiner Darstellung wurden 3 g Cystin staubfein zerrieben, in 500 ccm Äthylalkohol suspendiert und auf dem Wasserbad mit Salzsäuregas verestert. 0.3 g Cystin blieben ungelöst zurück. Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum stark eingedampft; nach einiger Zeit erfolgte Abscheidung des salzsauren Cystinesters. Durch Zusatz von 250 ccm Äther wurde sie vervollständigt und nach einigem Stehen abgesaugt (3.9 oder 94 % der Theorie). Zur Reinigung von hartnäckig anhaftender Salzsäure wurde dreimal aus warmem Alkohol

¹⁾ Vergl. Fußnote 1 zu S. 2470.

²⁾ E. Friedmann, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, Jahrg. 1903, S. 16/17.

³⁾ E. Fischer und U. Suzuki, H. 45, 405 [1905].

umgelöst. Es resultierten schöne, seidenglänzende, büschelförmige Nadeln.

Zur Analyse wurde im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

0.107 g Sbst.: 0.1268 g CO₂, 0.0606 g H₂O. — 0.1256 g Sbst.: 6.77 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1583 g Sbst.: 8.53 ccm $\frac{n}{10}$ -AgNO₃. — 0.2255 g Sbst.: 12.15 ccm $\frac{n}{10}$ -AgNO₃.

C₁₀H₂₂O₄N₂S₂Cl₂ (369.26). Ber. C 32.50, H 6.01, N 7.59, Cl 19.21.

Gef. » 32.32, » 6.34, » 7.55, » 19.11, 19.11.

Cystin-dimethylester-Chlorhydrat

wurde nach Fischer und Suzuki dargestellt¹⁾. Zur Analyse wurde im Vakuum bei 80° getrocknet.

0.17 g Sbst.: 9.85 ccm $\frac{n}{10}$ -AgNO₃.

C₈H₁₈O₄N₂S₂Cl₂ (341.23). Ber. Cl 20.78. Gef. Cl 20.55.

Interessant ist, daß die beiden Esterchlorhydrate, in Äthylalkohol gelöst, nach rechts, hingegen in Methylalkohol und Wasser nach links drehen.

Optisches Verhalten des Äthylester-Chlorhydrats in Wasser: $s = 0.0714$ g; $G = 1.9768$ g; $d = 1.0111$ g; $\alpha_{1\text{ dm}} = -1.75^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -47.96^\circ$.

Dieses Präparat, aus Alkohol umkrystallisiert, wies eine Drehung von 48.45° nach links auf.

Fischer und Suzuki fanden bei der wäßrigen Lösung des Methylester-Chlorhydrats schon nach kurzer Zeit eine Änderung des Drehungsvermögens, wohl infolge von beginnender Hydrolyse; beim Äthylderivat ließ sich eine merkliche Änderung der Drehung binnen 2 Stdn. nicht feststellen.

Verhalten in Äthylalkohol: $s = 0.082$ g; $G = 4.0039$ g; $d = 0.8039$ g; $\alpha_{1\text{ dm}} = +0.66^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +40.08^\circ$.

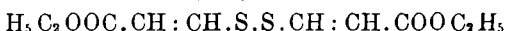
Verhalten in Methylalkohol: $s = 0.0807$ g; $G = 2.4533$ g; $d = 0.8042$ g; $\alpha_{1\text{ dm}} = -1.43^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -54.06^\circ$.

Drehungsvermögen des Cystin-dimethylester-Chlorhydrats in Äthylalkohol: $s = 0.0673$ g; $G = 6.6488$ g; $d = 0.7921$ g; $\alpha_{1\text{ dm}} = +0.40^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +49.89^\circ$.

Setzt man aus dem Äthylester-Chlorhydrat den Ester durch Natriumäthylat in Freiheit, so entwickelt letzterer Ammoniak. Er geht dabei in eine ungesättigte Verbindung über, denn das neue Produkt ist imstande, große Mengen von Kaliumpermanganat und Bromwasser zu entfärben. In der Hitze geht diese Umwandlung bedeutend schneller vor sich. Die Ammoniak-Abspaltung haben E. Fischer und U. Su-

¹⁾ loc. cit.

zuki beim freien Cystin-dimethylester ebenfalls wahrgenommen¹⁾. Wir halten die Bildung eines Acrylsäure-Derivats von der Formel



resp. $\text{HOOC}:\text{CH}:\text{CH}:\text{S}:\text{S}:\text{CH}:\text{CH}:\text{COOH}$

für wahrscheinlich.

Destilliert man die Aminosäureester, die man aus dem durch vollständige Hydrolyse von Proteinen gewonnenen Aminosäuregemisch nach Emil Fischers Angaben dargestellt hat, dann erhält man schwefelhaltige Produkte, die denen entsprechen, die aus dem Ester des Cystins unter den gleichen Bedingungen sich bilden. Bei der Destillation der Aminosäureester im Hochvakuum beobachtet man bei höherer Temperatur — 120° und mehr — fast plötzlich das Auftreten von Nebeln. Gleichzeitig läßt sich feststellen, daß in der in flüssiger Luft befindlichen Vorlage eine Flüssigkeit sich ansammelt. Sie ist ölig und riecht stark nach Ammoniak und ferner nach Mercaptan und ähnlichen Produkten. Gewöhnlich findet man in der Flüssigkeit einen weißen amorphen Niederschlag. Er nimmt beim Stehen des Destillats zu. Der abfiltrierte Niederschlag gibt Ammoniak ab. Er löst sich schwer in Äther. Das Öl dagegen wird leicht von Äther aufgenommen. Mit Quecksilberchlorid gibt es einen weißen Niederschlag. Es sind im Institute vergleichende Untersuchungen im Gange, um festzustellen, ob die beobachteten Zersetzungsprodukte ausschließlich aus Cystinester hervorgehen, oder ob man genötigt ist, noch nach anderen schwefelhaltigen Verbindungen im Eiweiß zu fahnden.

259. Fr. Fichter und Lupu Glantzstein:

Elektrochemische Chlorierung von Benzol und Toluol.

(Eingegangen am 2. Oktober 1916.)

Als J. B. Cohen, H. M. Dawson und P. F. Crosland²⁾ die elektrochemische Chlorierung von Toluol versuchten, indem sie wäßrige Salzsäure mit Kohleelektroden unter einer Toluolschicht elektrolysierten, fanden sie zu ihrer Überraschung, daß selbst in der Wärme die Substitution sozusagen ausschließlich im Kern und nicht in der Seitenkette erfolgte. Zum gleichen Ergebnis kam gleichzeitig Hans Mühlhofer³⁾, der das Toluol in der Salzsäure durch einen Rührer

¹⁾ E. Fischer und U. Suzuki, H. 45, 405 [1905].

²⁾ Soc. 87, 1034 [1905].

³⁾ Dissertat., Techn. Hochschule München, 1905.