

siedendes dickes Öl, das mit wäßriger Salzsäure sich glatt zerlegen läßt: 1. in das leicht und schnell krystallisierende, bei 96° schmelzende  $\alpha,\beta$ -Di-tetrahydro-isochinolino-äthan und 2. in das viel langsamer krystallisierende  $\alpha,\gamma$ -Di-tetrahydro-isochinolino-*n*-propan vom Schmp. 55° (ber. C 82.35, H 8.49, gef. C 81.99, H 8.62); beide, in äquinolekularer Menge entstandene Basen konnten scharf durch ihre Salze charakterisiert werden.

Der zum Schluß noch mit Piperidin als spaltendem Mittel ausgeführte Versuch hatte zum Zweck, festzustellen, ob auch der mit zwei Tetrahydro-isochinolin-Resten verschmolzene Homo-piperazin-Ring vorwiegend diagonal oder lateral aufgerissen wird. Das erstere ist zweifellos der Fall, wenn auch die genaue Festlegung der Mengenverhältnisse durch eine kleine Nebenreaktion, die sich im Auftreten geringer Mengen Tetrahydro-isochinolin kundgab, erschwert worden ist. Das nach 7-stdg. Erwärmen auf 200° mit etwa 12 Mol. Piperidin und wenig Wasser erhaltene und in der alten Weise isolierte Reaktionsprodukt lieferte beim Fraktionieren unter 14 mm zunächst eine kleine Fraktion 120–150°, die vorwiegend aus Di-piperidino-äthan und -propan bestand, aber auch sekundäres Tetrahydro-isochinolin enthielt, dann in größerer Menge eine aus  $\beta$ -Piperidino-äthyl- und  $\gamma$ -Piperidino-propyl-tetrahydro-isochinolin bestehende Fraktion von ca. 200° bis 230° (gef. C 79.03, H 9.92) und endlich einen kleinen, über 260° siedenden Teil, der der niederen Fraktion entsprach und sich als Gemisch von Di-tetrahydro-isochinolino-äthan und -propan entpuppte.

### 63. Julius v. Braun und Wilhelm Münch: Decarboxy-peptide und ihre Derivate (I).

Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 22. Dezember 1926.)

Amine, die man im Reagensglas aus  $\alpha$ -Amino-säuren darstellen kann, werden bekanntlich auch in der lebenden Materie aus einer Reihe von Eiweiß-Bausteinen durch Decarboxylierung gebildet und gehören zum Teil, wie z. B. das Histamin aus Histidin, das *p*-Oxyphenyl-äthylamin aus Tyrosin, das Amylamin aus Leucin, zu recht energisch, ja manchmal sogar ungemein kräftig sich in physiologischer und pharmakologischer Beziehung äußernden Stoffen. Ob dieser sich in der lebenden Materie bei den letzten Bausteinen des Eiweißes abspielende Decarboxylierungs-Prozeß nicht auch gelegentlich bei der großen Schar von Zwischengliedern zwischen den Amino-säuren und Eiweißarten, den Peptiden (Di-, Tri-, Tetra- usw. Peptiden) stattfinden kann, ist eine offene und, wie es uns bis vor kurzem schien<sup>1)</sup>, noch von keiner Seite diskutierte Frage. Wir glauben aber, daß man mit dieser Möglichkeit durchaus rechnen sollte, und wir halten es für nicht ausgeschlossen, daß manche, noch rätselhafte Wirkungen von Organ-Extrakten und Sekreten durch die Gegenwart solcher Verbindungen, die man generell als Decarboxy-peptide bezeichnen kann, mit bedingt sein können.

<sup>1)</sup> vergl. weiter unten.

Wir sind infolgedessen vor einiger Zeit an die Synthese einer Anzahl solcher Stoffe herangegangen, um erst einmal an künstlich dargestellten Repräsentanten ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften, sowie ihr pharmakologisches Verhalten kennen zu lernen. Wir wählten zu diesem Zweck zunächst vier verhältnismäßig einfache Bausteine des Eiweißes: das Glykokoll,  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}_2\text{H}$ , das  $\alpha$ -Alanin,  $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CO}_2\text{H}$ , das Leucin,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CO}_2\text{H}$ , und das  $\beta$ -Phenyl- $\alpha$ -alanin,  $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CO}_2\text{H}$ , und stellten die mehreren, aus ihnen ableitbaren Dipeptiden  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}(\text{R})\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}(\text{R}')\cdot\text{CO}_2\text{H}$  entsprechenden Decarboxyverbindungen von der allgemeinen Formel  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}(\text{R})\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{R}'$  dar. Gleichzeitig gingen wir über den uns durch die gewünschte Nachahmung des Naturmaterials gegebenen Rahmen hinaus und führten noch eine kleine Variante ein: in mehreren Fällen beluden wir nämlich — um auch nach dieser Richtung einige Erfahrungen zu sammeln — die basische Aminogruppe mit Alkylresten und kamen so zu Verbindungen  $\text{R}''\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}(\text{R})\cdot\text{CO}\text{—}\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{R}'$  bzw.  $\text{R}''_2\text{N}\cdot\text{CH}(\text{R})\cdot\text{CO}\text{—}\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{R}'$ .

Wir hatten dabei — ganz im Anfangsstadium unserer Arbeit — übersehen, daß bereits vor 13 Jahren nach derselben Richtung ein synthetischer Vorstoß von Guggenheim<sup>2)</sup> mit Erfolg unternommen worden ist: Guggenheim hatte, von ähnlichen Erwägungen wie wir ausgehend, die dem Glycyl-tyrosin, *d,l*-Alanyl-tyrosin und Glycyl-histidin entsprechenden drei Decarboxyverbindungen  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}$  und  $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$  dargestellt und war zu dem Ergebnis gekommen, daß es sich bei diesen Stoffen, die er Peptamine nannte, um recht schwache, physiologische Wirkungen handelt: die Wirkung des  $\beta$ -*p*-Oxyphenyl-äthylamins und Histamins wird geschwächt, wenn an den Stickstoff der Glycyl- bzw. der Alanylrest angegliedert werden.

Wir hätten, wenn wir die Guggenheimschen Versuche nicht übersehen hätten, den uns vorschwebenden Arbeitsplan kaum noch in Angriff genommen: denn es wäre uns unwahrscheinlich erschienen, daß eine chemische Umformung, die bei einem von Hause aus pharmakologisch so kräftigen Baumaterial zu wenig interessanten Ergebnissen führt, sich bei einem an sich schon schwächeren Material in anderer Weise äußern wird. Glücklicherweise lernten wir die Guggenheimschen Versuche erst kennen, als wir mit unserem oben erwähnten Material einige synthetische und pharmakologische Versuche bereits ausgeführt hatten, und diese waren derart, daß sie ein weiteres Vordringen in diesem Gebiet wohl lohnend erscheinen ließen.

Bei zunächst wahllos dargestellten Vertretern der Decarboxy-dipeptid-Reihe und ihren *N*-Alkyl-Derivaten zeigte sich nämlich<sup>2a)</sup>, daß sie in pharmakologischer Beziehung durchaus nicht alle indifferent sind, sondern zwei sehr verschiedenen Typen angehören: einige sind völlig ungiftig, indifferent, andere wiederum pharmakologisch ganz außerordentlich aktiv: sie erzeugen schon in kleinsten Dosen ungemein starke epileptische Krämpfe, setzen auch, besonders bei der Katze, die Temperatur sehr

<sup>2)</sup> Biochem. Ztschr. **51**, 369 [1913].

<sup>2a)</sup> Für die im Gebiete der Decarboxy-peptide ausgeführten pharmakologischen Versuche sind wir Hrn. Geh. Rat. J. Pohl zu sehr großem Dank verpflichtet.

herab. Es war uns anfangs, als wir nur über spärliches Material verfügten, nicht gut möglich, die eine Gruppe chemisch scharf gegen die andere abzugrenzen. Erst in dem Maße, als die Zahl der von uns untersuchten Stoffe wuchs, zeigte sich eine Abgrenzung, die schließlich zu einer einfachen, unerwarteten und höchst verblüffenden Regel führte.

Von den im Folgenden verzeichneten, von uns bisher untersuchten 32 Decarboxy-peptiden und ihren *N*-Alkyl-Derivaten:

1.  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$
2.  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$   
 $\text{R}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11} \text{ (R = CH}_3\text{)}$
3.  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (R = C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{)}$
4.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11} \text{ (R = CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_8\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{)}$
5.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (R = C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{)}$
6.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \text{ (R = CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_9\text{H}_{19}\text{)}$
7.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$   
 $\text{R}_2\text{N} \cdot \overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \text{ (R = C}_2\text{H}_5, \text{C}_5\text{H}_{11}\text{)}$
8.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \overset{\text{C}_4\text{H}_9}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (R = C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{)}$
9.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \overset{\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (R = C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{)}$
10.  $\text{NH}_2 \cdot \overset{\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$   
 $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \overset{\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5}{\underset{|}{\text{CH}}} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \text{ (R = C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{)}$

erweisen sich die in der linken Kolumne stehenden einfachen Decarboxy-dipeptide, sofern sie einen genügenden Reinigungsprozeß durchgemacht haben und völlig frei von Beimengungen sind, als indifferent: sie sind ungiftig, beeinflussen weder den Blutdruck noch die Temperatur, zeigen auch

sonst keine Symptome irgendeiner Wirkung. An sie schließen sich in ihrer pharmakologischen Indifferenz die in der rechten Kolumne stehenden Monoalkylderivate an, wenn der Alkylrest  $\text{CH}_3$  oder  $\text{C}_2\text{H}_5$  ist; sobald man aber die Zwei-Kohlenstoff-Grenze überschreitet, gelangt man vom Propylrest ab in ein sich bis in die höchsten Alkylreste erstreckendes Gebiet, in dem uns die vorhin erwähnte epileptoide Wirkung in stärkstem Maße entgegentritt, in ein Gebiet von Stoffen, die schon in so kleinen Dosen wirken, daß eine weitere genaue Differenzierung dieser Wirkung in ihrer Abhängigkeit von der Größe der Alkylreste sich noch nicht hat durchführen lassen.

Ebenso merkwürdig wie diese wohl beispieillos dastehende Abhängigkeit der Wirkung von konstitutionellen Momenten ist noch eine weitere, welche die dialkylierten Glieder betrifft: sie verhalten sich nicht etwa so, daß sich die Masse der beiden Alkylreste summiert, daß also etwa zwei Äthylgruppen dem Butylrest äquivalent sind, sondern vom Augenblick an, wo in einem Decarboxy-dipeptid die beiden H-Atome am basischen Stickstoff durch Kohlenwasserstoffreste ersetzt sind, tritt völlige Wirkungslosigkeit zutage:  $(\text{C}_5\text{H}_{11})_2\text{N} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  z. B. schließt sich dem Decarboxy-leucylalanin  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  und nicht dessen höchst giftigen Monoamylderivat an.

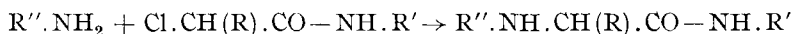
Die Frage, ob mit der Möglichkeit der Bildung von monoalkylierten Decarboxy-peptiden im pflanzlichen und tierischen Organismus gelegentlich gerechnet werden kann, ist im Augenblick schwer zu beantworten; die Methylierung dürfte noch im Bereich der Möglichkeit liegen, die Propylierung, Butylierung usw. erscheint jedoch sehr wenig wahrscheinlich. Was aber möglich erscheint, das ist, daß bei decarboxylierten Dipeptiden, die aus anderen Bausteinen als den von uns bisher untersuchten bestehen, ferner bei Tri-, Tetra- usw. decarboxy-peptiden die Grenze, die das Gebiet der unwirksamen und der wirksamen Stoffe trennt, nicht zwischen  $\text{C}_2\text{H}_5$  und  $\text{C}_3\text{H}_7$ , sondern an einer anderen Stelle liegen wird, und daß bei einzelnen Kombinationen schon die *N*-Äthyl-, vielleicht sogar die *N*-Methyl-Verbindungen dem wirksamen Gebiet angehören werden. Nur eine weitere Vermehrung des experimentellen Materials wird eine Klärung der hier auftauchenden interessanten Fragen herbeiführen, und wir glauben, daß ihre weitere Verfolgung nicht ohne Nutzen für unsere Kenntnis von den Zusammenhängen zwischen pharmakologischer Wirkung und der Art des Molekül-Aufbaues sein wird. Wir glauben ferner, daß auch die präparative Chemie von den Methoden, die, so relativ einfach sie beim Aufbau von Decarboxy-dipeptiden sind, sich bei den höheren Gliedern um so komplizierter werden gestalten müssen, einigen Nutzen ziehen wird, und endlich möchten wir in diesem Zusammenhange noch auf die interessanten Resultate hinweisen, die Hr. Waldschmidt-Leitz im Gebiet der Ferment-Wirkung mit einigen der von uns dargestellten Decarboxy-peptide erhalten hat, und über die er in der auf S. 359 folgenden Arbeit berichtet.

### Beschreibung der Versuche.

Die Synthese der vorstehend aufgezählten Decarboxy-dipeptide führten wir bisher im Anschluß an eine der zwei Haupt-Aufbaumethoden für Peptide so durch, daß wir in ein Amin  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R}'$  einen  $\alpha$ -Halogen-säure-Rest einführten und in den halogen-haltigen Säure-amiden  $\text{Cl} \cdot \text{CH}(\text{R}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{R}'$  das Halogen durch den Ammoniak- oder einen

organischen Aminrest ersetzen. Der umgekehrte Weg — die Umsetzung von Amino-säure- oder *N*-Alkyl-amino-säure-chloriden mit organischen Basen — bietet, wie wir an zwei orientierenden Beispielen feststellten, für die Di-Reihe keine Vorteile, wird aber vermutlich bei der Synthese von Gliedern der Tri- und Tetra-decarboxy-peptid-Reihe eine Rolle spielen.

Die erste Etappe der Synthese, die Einführung eines halogenierten Säure-Restes in ein organisches Amin, bietet gar keine Schwierigkeiten: die Verbindungen können mit ausgezeichneter Ausbeute gefaßt werden und sind selbst bei Gegenwart größerer Reste unersetzt destillierbar, so daß sie leicht analysenrein gewonnen werden können. Dasselbe gilt für die mit primären und sekundären Aminen entstehenden *N*-alkylierten Decarboxy-dipeptide: die Reaktion führt zu einheitlich im Sinne der Gleichung:

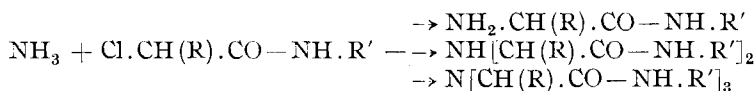


entstehenden Verbindungen und wird auch dann, wenn  $R''$  kleine Reste wie Methyl und Äthyl bedeutet, nicht in nachweisbarem Umfange durch Bildung von Basen von tertiärem Charakter,  $R''.N[CH(R).CO-NH.R']_2$ , kompliziert.

Schwieriger erweist es sich, die nicht am Stickstoff alkylierten Decarboxy-peptide zu fassen: denn im Gegensatz zur Aminierung von Halogenacyl-amino-säuren, wo die Reaktion — zweifellos infolge intramolekularer Salzbildung — auf der Stufe:



stehen bleibt, verläuft hier die Ammoniak-Einwirkung komplizierter:



und führt in der Regel zur Bildung eines Gemisches von primären und sekundären, zuweilen auch von tertiären, Verbindungen, aus dem die primären zum Teil nur mit schlechter Ausbeute gewonnen werden können und zwecks völliger Reindarstellung einem mühsamen Reinigungsprozeß unterworfen werden müssen. Es ist bemerkenswert, daß der der Reaktionsstelle nicht unmittelbar benachbarte Rest  $R'$  trotzdem für den Reaktionsverlauf maßgebend ist: wie sich aus dem Vergleich der Verbindungen 1, 2 und 3, bei welchen sich die Ausbeuten unter gleichen Bedingungen etwa wie 1.5:3:5 verhalten, oder von 4 und 5, von denen 5 in größerem Umfange entsteht, oder endlich von 6 und 7, bei welchen das Ausbeute-Verhältnis 7:8.5 ist, wirkt eine Vergrößerung dieses Restes hemmend auf eine weitere Umsetzung des zunächst gebildeten Aminokörpers mit der zur Reaktion verwandten Halogenverbindung und steigert daher die Ausbeute an dem gewünschten Decarboxy-dipeptid.

Verständlicher als dieser, im Grunde recht unerwartete Einfluß von  $R'$  ist der Einfluß von  $R$ : er liegt in der durchaus erwarteten Richtung und äußert sich genau so, wie der von  $R'$  in der Vergrößerung der Ausbeute an einfachem Decarboxy-peptid mit zunehmender Größe von  $R$ : Verbindung 4 entsteht — unter gleichen Bedingungen — in doppelt so großer Ausbeute wie 2, Verbindung 7 reichlicher als 1, Verbindung 8 etwas reichlicher als 5.

Die hier gewonnenen Anhaltspunkte für den voraussichtlichen Gang der Ammoniak-Umsetzung werden sich zweifellos wichtig erweisen bei ihrer Übertragung auf Decarboxy-dipeptide mit wertvollem und schwer zugänglichem Ausgangsmaterial<sup>3)</sup>; ganz besondere Dienste werden sie aber erweisen beim Beschreiten des Gebietes der Tri-, Tetra- und noch höheren Decarboxy-peptide, bei welchen der durch zunehmende Zahl von Operationen bedingte Materialverlust zu einer möglichst rationellen Auswahl der Bausteine zwingen wird.

In unseren bisherigen Versuchen haben wir die Bausteine mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom — es sind dies alle Reihen mit Ausnahme der ersten, zweiten und dritten — in der Racemform benutzt. Wir glauben bei der Indifferenz der in das pharmakologisch unwirksame Gebiet fallenden Vertreter und bei der ungemein starken Wirksamkeit der jenseits dieses Gebietes liegenden Glieder nicht, daß die Heranziehung der reinen *d*- und *l*-Glieder in qualitativer und quantitativer Beziehung das bisher sich bietende pharmakologische Bild erheblich modifizieren wird. Immerhin werden wir der Vollständigkeit halber uns noch bemühen, an einem oder zwei Beispielen auch die optischen Antipoden von  $\alpha$ -halogenierten Säuren für unsere synthetischen Zwecke heranzuziehen.

#### Glycyl-decarboxy-glycin, $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ ,

den einfachsten Vertreter der Decarboxy-dipeptid-Reihe, konnten wir in genügender Menge und Reinheit überhaupt nicht fassen. Wenn man das Chloracetyl-methylamin,  $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$ <sup>4)</sup>, mit überschüssigem, 15-proz., methylalkoholischem Ammoniak (bis zu 30 Mol.) 12 Stdn. im Rohr auf 100° erwärmt, die von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durchsetzte Flüssigkeit im Vakuum eindunstet, den Rückstand mit Alkali übersättigt und mit einem Gemisch von Äther und Methylenchlorid ausschüttelt, so geht in das letztere ein ziemlich dickes Öl, das im Vakuum unterhalb 150° nur wenige Tropfen entsendet. Der Rest — vermutlich ein Gemisch des sekundären und tertiären Körpers — läßt sich nicht unzersetzt destillieren und ist auch durch Krystallisation nicht in einheitlicher Form herauszuarbeiten.

#### 1. Glycyl-decarboxy-alanin, $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ .

Chloracetyl-äthylamin,  $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ , gibt unter denselben Bedingungen mit  $\text{NH}_3$  ein in Äther-Methylenchlorid gehendes Öl, dessen Ausbeute fast quantitativ ist und das beim Destillieren im Vakuum zu nicht ganz 20% bis 150° übergeht. Der 80% betragende Rückstand zersetzt sich beim weiteren Erhitzen. Durch mehrmaliges, sehr sorgfältiges Destillieren gewinnt man das Glycyl-decarboxy-alanin als farblose, schwach basisch riechende, unter 13 mm bei 136–138° siedende Flüssigkeit, die bei längerem Verweilen im Eisschrank den Beginn einer ganz außerordentlich langsam fortschreitenden Krystallisation zeigt.

0.1019 g Sbst.: 0.1806 g  $\text{CO}_2$ , 0.0949 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ON}_2$ . Ber. C 47.01, H 9.87. Gef. C 46.95, H 10.12.

<sup>3)</sup> z. B. auch mit Tyramin und Histamin, deren Untersuchung in der von uns eingeschlagenen Richtung Hr. Dr. Guggenheim uns freundlichst überlassen hat.

<sup>4)</sup> vergl. Jacobs, Heidelberger und Rolf, Journ. Amer. chem. Soc. **41**, 458 (1919).

Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, schwer in Äther, noch schwerer in Petroläther; sie liefert ein in Wasser äußerst leicht lösliches, aber nicht hygroskopisches Chlorhydrat vom Schmp.  $134^0$  und ein Pikrat vom Zers.-Pkt.  $162-164^0$ .

## 2. Glycyl-decarboxy-leucin, $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_5\text{H}_{11}$ .

Chlor-acetylchlorid und Isoamylamin liefern in ätherischer Lösung beim Zusammenbringen in der Kälte und kurzem nachträglichem Erwärmen fast quantitativ das Chloracetyl-isoamylamin,  $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_5\text{H}_{11}$ , als farblose, unter 13 mm bei  $134-135^0$  siedende, schwer bewegliche und schwach riechende Flüssigkeit, die bei  $-15^0$  zu krystallisieren beginnt, bei  $0^0$  sich jedoch wieder verflüssigt.

0.1355 g Sbst.: 0.1532 g AgCl. —  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ONCl}$ . Ber. Cl 21.68. Gef. Cl 21.88.

Mit methylalkoholischem Ammoniak läßt sich in nahezu der berechneten Menge ein ziemlich dickes, basisches Öl fassen, von dem rund  $\frac{1}{3}$  (A) unter 12 mm bei  $150-170^0$  übergeht, während der Rest (B) erst über  $200^0$ , jedoch mit deutlichen Zersetzungs-Erscheinungen, zu destillieren beginnt. Der Siedepunkt von A — des Glycyl-decarboxy-leucins — stellt sich nach mehrmaligem Fraktionieren scharf auf  $159-160^0$  (11.5 mm) ein, und die Verbindung, ein leicht bewegliches, farbloses, schwach riechendes, in Wasser und Äther gleich leicht lösliches Öl, läßt sich dann leicht zur Krystallisation bringen: sie erstarrt in Eis zu einer blättrigen Krystallmasse, die bei  $26^0$  schmilzt.

0.1532 g Sbst.: 0.3266 g  $\text{CO}_2$ , 0.1548 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ON}_2$ . Ber. C 58.27, H 11.19. Gef. C 58.14, H 11.31.

Das Chlorhydrat ist stark hygroskopisch, das Pikrat schmilzt unt. Zers. bei  $152-154^0$ .

B erstarrt allmählich zu einer etwas klebrigen Masse; sie wurde auf Ton abgepreßt und durch Behandlung mit eiskaltem Petroläther so weit gereinigt (sie schmolz nach vorherigem Sintern bei  $50^0$ ), daß sie durch die Analyse als im wesentlichen aus der sekundären Verbindung  $\text{HN}(\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}_5\text{H}_{11})_2$  bestehend erkannt wurde. Ihrer völligen Reinigung stand die Leichtlöslichkeit sämtlicher Salze entgegen.

Vollkommen einheitlich gestaltet sich die Einwirkung von Dimethylamin (in 20-proz. benzolischer Lösung) auf das Chloracetyl-isoamylamin. Bei Anwendung des 3-fachen Überschusses und 12-stdg. Erwärmen auf  $100^0$  entsteht in fast quantitativer Ausbeute das *N*-Dimethyl-glycyl-decarboxy-leucin,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_5\text{H}_{11}$ , als farbloses Öl von schwachem Fisch-Geruch, das unter 12 mm bei  $136-137^0$  siedet, in Eis erstarrt, bei  $6-8^0$  schmilzt und sich in Wasser und Äther leicht löst.

0.1429 g Sbst.: 0.3279 g  $\text{CO}_2$ , 0.1522 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_8\text{H}_{20}\text{ON}_2$ . Ber. C 62.73, H 11.71. Gef. C 62.58, H 11.92.

Das Chlorhydrat ist äußerst hygroskopisch, das Pikrat scheidet sich in ätherischer Lösung sehr langsam in wohlausgebildeten, kleinen Kryställchen vom Schmp.  $129^0$  ab.

## 3. Glycyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin, $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ .

Chlor-acetylchlorid und  $\beta$ -Phenyl-äthylamin liefern in Benzol-Lösung sehr glatt das Chloracetyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin,  $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ , das fest und ungemein krystallisationsfreudig ist

und aus Äther in prachtvollen, bis zu 5 cm langen und 1 cm breiten Tafeln herauskommt. Es schmilzt bei  $67^{\circ}$  und siedet unter nur ganz geringer Zersetzung bei  $186-189^{\circ}$  (14 mm).

0.1766 g Subst.: 0.1264 g AgCl. —  $C_{10}H_{12}ONCl$ . Ber. Cl 17.95. Gef. Cl 17.71.

Die Einwirkung von alkohol. Ammoniak führt mit über 50% zur Bildung von Glycyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin, der Rest stellt die sekundäre Verbindung  $HN(CH_2.CO.NH.CH_2.CH_2.C_6H_5)_2$  (A) dar, der noch etwas von der tertiären  $N(CH_2.CO.NH.CH_2.CH_2.C_6H_5)_3$  (B) beigemengt ist. Da sich das Glycyl-decarboxy-phenyl-alanin ohne Zersetzung nicht destillieren läßt, verfährt man, um die drei Stoffe zu isolieren, so, daß man die methylalkoholische, ammoniakalische Flüssigkeit zunächst mit Wasser verdünnt, wobei die Hauptmenge von A und das in geringer Menge mitentstandene B ausfallen. Das Filtrat wird im Vakuum stark eingengt und scheidet dann beim Erkalten in geringer Menge das Chlorhydrat von A ab. Das Filtrat hiervon endlich liefert mit Alkali ein leicht in Äther gehendes Öl, das nur wenig verunreinigtes Glycyl-decarboxy-phenyl-alanin darstellt. Zur Reinigung fällt man mit ätherischer Salzsäure das Chlorhydrat und krystallisiert es mehrere Male aus Alkohol oder, noch besser, aus Wasser um, wobei es schließlich in langen, haarförmigen Nadeln herauskommt. Es schmilzt nach vorhergehendem Sintern bei  $165^{\circ}$ .

0.1076 g Subst.: 0.0693 g AgCl. —  $C_{10}H_{12}ON_2Cl$ . Ber. Cl 16.52. Gef. Cl 16.05.

Auch die aus dem reinen Salz dargestellte Base konnte nicht zur Krystallisation gebracht oder ohne Zersetzung destilliert werden.

A und B können durch wiederholte Behandlung mit Äther, der sie in der Kälte nicht leicht löst, getrennt werden. Sie bilden beide in Wasser schwerlösliche Chlorhydrate.

A schmilzt bei  $109-110^{\circ}$ .

0.1448 g Subst.: 0.3764 g  $CO_2$ , 0.0964 g  $H_2O$ .

$C_{20}H_{26}O_2N_2$ . Ber. C 70.75, H 7.43. Gef. C 70.89, H 7.54.

Das Chlorhydrat (Ber. Cl 9.44; gef. Cl 9.34) zeigt den Schmp.  $210^{\circ}$ , die aus Alkohol in glänzenden Blättchen krystallisierende Nitrosoverbindung (Ber. N 15.22; gef. N 15.13) schmilzt bei  $185^{\circ}$ .

Der Schmelzpunkt von B liegt nur wenig höher als der von A ( $111-112^{\circ}$ ).

0.1556 g Subst.: 0.4097 g  $CO_2$ , 0.1007 g  $H_2O$ .

$C_{30}H_{36}O_3N_4$ . Ber. C 71.95, H 7.25. Gef. C 71.81, H 7.24.

während das Chlorhydrat (Ber. Cl 6.60; gef. Cl 6.22) sich viel tiefer (bei  $152^{\circ}$ ) verflüssigt.

Mit  $\beta$ -Phenyl-äthylamin (2 Mol.) setzt sich Chloracetyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin auf dem Wasserbade schon in wenigen Minuten restlos um, wenn man ohne Lösungsmittel arbeitet. Man gibt zu der gelblich gefärbten Krystallmasse Wasser und Äther, schüttelt bis zur Lösung durch und fällt das im Äther befindliche *N*-Phenyläthyl-glycyl-decarboxy-phenylamin mit ätherischer Salzsäure als Chlorhydrat aus. Nach 1-maligem Umkrystallisieren aus Wasser, worin es sich kalt nicht ganz leicht löst, oder aus Alkohol, der es leichter löst, schmilzt es bei  $231^{\circ}$  und ist rein.

0.2297 g Subst.: 0.1029 g AgCl. —  $C_{18}H_{23}ONCl$ . Ber. Cl 11.13. Gef. Cl 11.08.

Die mit Alkali daraus in Freiheit gesetzte Base erstarrt leicht und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther bei  $33^{\circ}$ .

0.1829 g Sbst.: 0.5120 g CO<sub>2</sub>, 0.1325 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ON. Ber. C 76.54, H 7.86. Gef. C 76.34, H 8.10.

4. Alanyl-decarboxy-leucin, NH<sub>2</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).CO—NH.C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

α-Brompropionyl-isoamylamin, Br.CH(CH<sub>3</sub>).CO.NH.C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, wird aus α-Brom-propionylbromid und Isoamylamin in ätherischer Lösung als ein unter 12 mm bei 138° unzersetzt siedendes, ziemlich zähes Öl von zugleich etwas stechendem und süßlichem Geruch gewonnen, das bei mehrtägigem Stehen in Eis zu langen, büschelförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 24° erstarrt.

0.1478 g Sbst.: 0.1256 g AgBr. — C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ONBr. Ber. Br 35.99. Gef. Br 36.16.

Die Einwirkung von Ammoniak liefert in theoretischer Ausbeute ein Öl, von dem etwas über 60% unter 11 mm bei 135–155° destilliert, während der Rest (A) beim weiteren Erhitzen Anzeichen einer beginnenden Zersetzung zeigt. Die Hauptmenge des Destillats läßt sich durch sorgfältiges Fraktionieren als einheitlich bei 144–145° (11 mm) siedende Fraktion gewinnen. Das Alanyl-decarboxy-leucin ist farblos, leicht in Wasser löslich und liefert ein sehr hygroskopisches Chlorhydrat.

0.1746 g Sbst.: 0.3902 g CO<sub>2</sub>, 0.1788 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 60.70, H 11.47. Gef. C 60.95, H 11.46.

A, das im wesentlichen aus dem sekundären Produkt HN[CH(CH<sub>3</sub>).CO.NH.C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>]<sub>2</sub> besteht, wird allmählich fest und schmilzt nach gutem Abpressen auf Ton und Umkrystallisieren aus Petroläther — nicht ganz scharf — bei 65° (C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 14.06; gef. N 14.28). Ganz rein läßt sich aus Alkohol unter Zusatz von wenig Äther das Chlorhydrat vom Schmp. 217° erhalten (C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Cl. Ber. Cl 10.56; gef. Cl 10.73).

Die Benzoylverbindung des Alanyl-decarboxy-leucins, deren Untersuchung für den Vergleich mit dem Verhalten des Decarboxy-peptids selbst gegen Darm-Erepsin von Interesse war<sup>5)</sup>, bildet sich leicht nach Schotten-Baumann, ist fest und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 112–113°.

0.1249 g Sbst.: 0.3133 g CO<sub>2</sub>, 0.0946 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 68.56, H 8.46. Gef. C 68.41, H 8.48.

Die Umsetzungen des Brompropionyl-amylamins mit Methylamin und dessen Homologen verlaufen alle recht quantitativ, und die Umsetzungsprodukte erweisen sich nach 1-maligem Überdestillieren analysenrein:

N-Methyl-alanyl-decarboxyl-leucin, CH<sub>3</sub>.NH.CH(CH<sub>3</sub>).CO—NH.C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, siedet unter 14 mm bei 145° (C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 62.84, H 11.83; gef. C 62.73, H 11.71), ist leicht löslich in Wasser und bildet schlecht krystallisierende Salze. N-Äthyl-alanyl-decarboxy-leucin zeigt den Sdp.<sub>13</sub> 149° (C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 64.45, H 11.91; gef. C 64.24, H 12.10). N-n-Propyl-alanyl-decarboxy-leucin siedet unter 14 mm bei 157° (C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 65.93, H 12.08; gef. C 66.00, H 12.35), liefert ein sehr voluminöses Chlorhydrat, das weniger hygroskopisch als bei den zwei niederen Homologen ist (Schmp. 135°), und ein gut krystallisiertes, sich aus Äther langsam in gelben Blättchen abscheidendes Pikrat vom Schmp. 86–87°. N-n-Butyl-alanyl-decarboxy-leucin verflüchtigt sich unter 14 mm bei 168°

<sup>5)</sup> vergl. die auf S. 359 folgende Arbeit von E. Waldschmidt-Leitz.

( $C_{12}H_{26}ON_2$ . Ber. C 67.22, H 12.24; gef. C 67.31, H 12.38), ist in Wasser nicht mehr merklich löslich und liefert in ätherischer Lösung ein ungemein voluminöses, watte-ähnliches, recht hygroskopisches Chlorhydrat. *N*-Iso-amy-l-alanyl-decarboxy-leucin siedet unter 10 mm bei 167–168° ( $C_{13}H_{28}ON_2$ . Ber. C 68.35, H 12.36; gef. C 68.10, H 12.33) und liefert ein Chlorhydrat von ganz ähnlichen Eigenschaften (Schmp. 193°). *N*-Iso-hexyl-alanyl-decarboxy-leucin endlich, das höchste der in dieser Reihe untersuchten Homologen, zeigt den Sdp.<sub>13.5</sub> 182–183° ( $C_{14}H_{30}ON_2$ . Ber. C 69.35, H 12.48; gef. C 69.36, H 12.50) und gibt ganz wie die zwei vorher genannten Basen ein gelatinöses HCl-Salz (Schmp. 183°).

5. Alanyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin,  
 $NH_2 \cdot CH(CH_3) \cdot CO - NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ .

Das  $\alpha$ -Brompropionyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin,  $Br \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$  (aus  $\alpha$ -Brom-propionylbromid und  $\beta$ -Phenyl-äthylamin), ist fest, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, außer kaltem Petroläther, und schmilzt nach dem Umkrystallisieren daraus bei 92°.

0.2189 g Sbst.: 0.1696 g AgBr. —  $C_{11}H_{14}ONBr$ . Ber. Br 31.22. Gef. Br 31.42.

Es greift die Haut stark unter Blasenbildung an, eine Erscheinung, die, wenn auch in schwächerem Maße, dem Chloracetyl-phenyl-äthylamin eigen ist.

Nach der Umsetzung mit methylalkoholischem Ammoniak, Absaugen des Methylalkohols und Zusatz von Alkali erhält man ein noch schwach halogen-haltiges Öl, das zur Befreiung von kleinen Mengen des Ausgangs-Bromkörpers in ätherischer Lösung mit Salzsäure gefällt wurde. Das sich zu einem klebrigen Klumpen zusammenballende, hygroskopische Chlorhydrat gab nach der Zerlegung mit Alkali das halogen-freie Decarboxypeptid, das nach dem Aufnehmen in Äther und Trocknen, nur einen sehr geringen Rückstand hinterlassend, unter 13 mm zwischen 180° und 205° überging. Nach 2-maligem Fraktionieren stellte sich der Siedepunkt auf 199–201° ein.

0.1280 g Sbst.: 15.7 ccm N (16°, 745 mm). —  $C_{11}H_{16}ON_2$ . Ber. N 14.50. Gef. N 14.20.

Das Alanyl-decarboxy-phenylalanin stellt ein sehr zähes Öl von nur schwachem basischen Geruch dar, dessen Salze wenig krystallisationsfreudig sind, das aber selber durch längeres starkes Abkühlen fest erhalten werden konnte. Der Schmelzpunkt liegt bei 20–21°.

Das ganz entsprechend dem *N*-Phenyläthyl-glycyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin dargestellte *N*-Phenyläthyl-alanyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH(CH_3) \cdot CO - NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ , wurde wie jenes aus der ätherischen Lösung mit Salzsäure ausgefällt. Das Chlorhydrat scheidet sich zunächst als gallert-artiger Niederschlag aus, wird aber beim Umschütteln rasch feinkrystallinisch. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser, das es in der Kälte nicht allzu leicht löst, erhält man körnige Krystalle vom Schmp. 198–199°.

0.1717 g Sbst.: 12.7 ccm N (18°, 739 mm). — 0.2248 g Sbst.: 0.0961 g AgCl.  
 $C_{19}H_{25}ON_2Cl$ . Ber. N 8.42, Cl 10.66. Gef. N 8.44, Cl 10.60.

Die Base selbst ist im Gegensatz zum Phenyläthyl-glycyl-decarboxy-phenylalanin dickkölig und konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

6. Leucyl-decarboxy-glycin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ .

$\alpha$ -Bromisocapronyl-methylamin,  $\text{Br} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , in der üblichen Weise aus  $\alpha$ -Isocapronylbromid und Methylamin dargestellt, siedet unter 13 mm bei  $142-145^\circ$ , erstarrt leicht in der Vorlage und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus 80-proz. Holzgeist oder aus Petroläther, der es in der Kälte wenig löst, bei  $70-71^\circ$ .

0.1264 g Sbst.: 0.1143 g AgBr. —  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ONBr}$ . Ber. Br 38.42. Gef. Br 38.48.

Bei der Umsetzung mit Ammoniak in Methylalkohol blieb selbst nach 15-stdg. Erhitzen ein kleiner Teil der Bromverbindung unverbraucht. Die in der üblichen Weise abgetrennten basischen Produkte stellten ein gelbes Öl dar und lieferten beim Destillieren im Vakuum mit 70% Ausbeute bei  $145-155^\circ$  das in der Überschrift angeführte Decarboxy-peptid, während rund  $\frac{1}{4}$  als nicht destillierbarer, nicht krystallisierender Rückstand, der im wesentlichen aus dem von uns nicht näher untersuchten sekundären Produkt  $\text{HN}[\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3]_2$  bestehen dürfte, hinterblieb.

Das sorgfältig gereinigte Leucyl-decarboxy-glycin siedet unter 12.5 mm bei  $146-147^\circ$  und stellt eine ziemlich schwer bewegliche Flüssigkeit von sehr schwachem Geruch dar.

0.1332 g Sbst.: 0.2855 g  $\text{CO}_2$ , 0.1344 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ON}_2$ . Ber. C 58.27, H 11.19. Gef. C 58.46, H 11.29.

Es löst sich leicht in Wasser und liefert ein leidlich gut krystallisierendes Pikrat vom Schmp.  $157-159^\circ$ .

7. Leucyl-decarboxy- $\alpha$ -alanin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ .

Das  $\alpha$ -Bromisocapronyl-äthylamin,  $\text{Br} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  (aus  $\alpha$ -Brom-isocapronylbromid und Äthylamin), ist fest und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus wäßrigem Holzgeist bei  $93^\circ$ .

0.1850 g Sbst.: 0.1574 g AgBr. —  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ONBr}$ . Ber. Br 35.99. Gef. Br 36.21.

Das mit Ammoniak entstehende basische Produkt siedet der Hauptsache nach ohne Zersetzung, und zwar unter 12 mm zwischen  $140^\circ$  und  $160^\circ$ , und nur etwas mehr als  $\frac{1}{10}$  hinterbleibt als nicht destillierbarer Rückstand (A). Das Destillat liefert beim sorgfältigen Rektifizieren das Leucyl-decarboxy-alanin mit fast 85% Ausbeute als farbloses, ziemlich leicht in Wasser lösliches Öl vom Sdp.<sub>12</sub>  $145-146^\circ$ , das nicht krystallisiert.

0.1565 g Sbst.: 0.3465 g  $\text{CO}_2$ , 0.1571 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ON}_2$ . Ber. C 60.70, H 11.47. Gef. C 60.38, H 11.23.

Das Chlorhydrat ist ungemein hygroskopisch und liefert ein gut aus Wasser krystallisierendes gelbes Platinsalz vom Zers. Pkt.  $195-197^\circ$  (Ber. Pt 26.88; gef. Pt 26.66).

A krystallisiert auch nicht, läßt sich aber durch Fällen mit ätherischer Salzsäure, Lösen des Niederschlages in Alkohol, vorsichtigen Zusatz von Äther und längeres Stehenlassen in der Kälte in ein gut krystallisiertes Chlorhydrat verwandeln, das bei  $215^\circ$  schmilzt und die Zusammensetzung des Chlorhydrats des sekundären Körpers  $\text{HN}[\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5]_2$  besitzt.

Wie in der isomeren Alanyl-decarboxy-leucin-Reihe, so ließ sich auch hier mit großer Leichtigkeit eine längere Reihe von Basen gewinnen, in denen die endständige  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Leucyl-decarboxy-alanins durch kleinere oder größere Alkylreste substituiert ist.

*N*-Methyl-leucyl-decarboxy- $\alpha$ -alanin,  $\text{CH}_3\text{.NH.CH(C}_4\text{H}_9\text{).CO—NH.C}_2\text{H}_5$ , siedet unter 13 mm bei  $139^\circ$  ( $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{ON}_2$ . Ber. N 16.27; gef. N 16.07), ist farblos, ziemlich schwer beweglich, liefert ein hygroskopisches Chlorhydrat und ein schön krystallisiertes Pikrat vom Schmp.  $130^\circ$ . *N*-Äthyl-leucyl-decarboxy-alanin zeigt den Sdp.<sub>11</sub>  $145^\circ$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ . Ber. C 64.45, H 11.91; gef. C 64.20, H 11.92) und verbindet sich mit Salzsäure zu einem nicht hygroskopischen Chlorhydrat vom Schmp.  $139^\circ$ . *N*-Diäthyl-leucyl-decarboxy-alanin,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N.CH(C}_4\text{H}_9\text{).CO—NH.C}_2\text{H}_5$ , bildet sich mit Hilfe von Diäthylamin wesentlich langsamer als die Monoäthylverbindung, siedet unter 11 mm bei  $141^\circ$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{ON}_2$ . Ber. C 67.22, H 12.23; gef. C 67.24, H 12.06), ist etwas löslich in kaltem Wasser und gibt ein sehr hygroskopisches Chlorhydrat. *N*-*n*-Propyl-leucyl-decarboxy-alanin siedet unter 13 mm bei  $152^\circ$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ . Ber. C 65.93, H 12.08; gef. C 65.80, H 12.05), liefert ein sich aus Äther langsam in gelben Rosetten vom Schmp.  $150^\circ$  abscheidendes Pikrat und ein hygroskopisches Chlorhydrat vom Schmp.  $128^\circ$ , das hier und ebenso bei den unten beschriebenen Homologen im Gegensatz zu den isomeren Verbindungen der Alanin-decarboxy-leucin-Reihe nicht die Eigenschaft zeigt, mit Äther in voluminöser, gelatine-ähnlicher Form auszufallen. *N*-*n*-Butyl-leucyl-decarboxy-alanin zeigt den Sdp.<sub>13</sub>  $161^\circ$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{ON}_2$ . Ber. C 67.22, H 12.24; gef. C 67.05, H 12.20), ist, wie schon eingangs erwähnt, im Gegensatz zur vorhin beschriebenen, pharmakologisch indifferenten Diäthylverbindung, äußerst giftig, gibt in Äther ein langsam sich bildendes, sehr schön krystallisiertes Pikrat vom Schmp.  $83^\circ$  und ein ebenso sich langsam bildendes, in Warzen krystallisierendes Chlorhydrat vom Schmp.  $120^\circ$ . *N*-Isoamyl-leucyl-decarboxy-alanin ist recht zähflüssig, siedet unter 13 mm bei  $167^\circ$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{ON}_2$ . Ber. N 12.27; gef. N 12.48) und gibt mit ätherischer Salzsäure ein erst zähflüssiges, allmählich zu rhombischen Tafeln erstarrendes Chlorhydrat vom Schmp.  $129^\circ$ . *N*-Diisoamyl-leucyl-decarboxy-alanin bildet sich noch viel langsamer als die Diäthylverbindung, ist außerordentlich zäh, siedet unter 12 mm bei  $171\text{—}174^\circ$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{ON}_2$ . Ber. N 9.39; gef. N 9.57) und liefert ein ungemein hygroskopisches, salzsaures Salz. *N*-Isohexyl-leucyl-decarboxy-alanin zeigt den Sdp.<sub>13</sub>  $179^\circ$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{ON}_2$ . Ber. C 69.35, H 12.43; gef. C 69.15, H 12.65), ist sehr zäh und gibt in Äther ein erst öliges, nach mehreren Tagen krystallinisch erstarrendes Chlorhydrat vom Schmp.  $122^\circ$ . *N*-Heptyl-leucyl-decarboxy-alanin vom Sdp.<sub>13</sub>  $188^\circ$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{ON}_2$ . Ber. C 70.24, H 12.59; gef. C 70.18, H 12.68) liefert ein ganz besonders hygroskopisches Chlorhydrat. Das höchste der von uns untersuchten Homologen, das *N*-*n*-Nonyl-leucyl-decarboxy-alanin,  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{.NH.CH(C}_4\text{H}_9\text{).CO—NH.C}_2\text{H}_5$ , das wir mit Hilfe von aus *n*-Octyljodid und *n*-Octylcyanid dargestelltem *n*-Nonylamin bereitet haben, läßt sich immer noch im Vakuum der Wasserstrahl-Pumpe völlig unzersetzt destillieren (Sdp.<sub>11</sub>  $204\text{—}206^\circ$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{ON}_2$ . Ber. C 71.75, H 12.76; gef. C 71.70, H 12.85), zeigt immer noch schwachen basischen Geruch, ist im übrigen farblos, äußerst zäh und ergibt wie die heptyl-haltige Base ein höchst hygroskopisches salzsaures Salz.

8. Leucyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ .

Das  $\alpha$ -Bromisocapronyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin,  $\text{Br} \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , das man aus  $\alpha$ -Brom-isocapronylbromid und  $\beta$ -Phenyl-äthylamin erhält, ist fest, in Äther leicht, in Petroläther schwer löslich und schmilzt bei  $76^\circ$ .

0.1844 g Sbst.: 0.1169 g AgBr. —  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ONBr}$ . Ber. Br 26.81. Gef. Br 26.98.

Nach der Umsetzung mit Ammoniak in Methylalkohol, Eindampfen im Vakuum und Zusetzen von wäßrigem Alkali erhält man ein noch etwas halogen-haltiges, restlos in Äther gehendes Öl, das zur Abtrennung kleiner Mengen des Ausgangs-Bromids mit ätherischer Salzsäure gefällt wurde. Das abgeschiedene, etwas klumpige Chlorhydrat konnte durch mehrmaliges Zerreiben mit eiskaltem Alkohol, zuletzt durch Umkrystallisieren aus Alkohol leicht rein vom Schmp.  $203-204^\circ$  erhalten werden und erwies sich als das Salz des Leucyl-decarboxy-phenylalanins. Die Ausbeute übersteigt 70%.

0.2110 g Sbst.: 17.9 ccm N ( $10^\circ$ , 756 mm). — 0.1771 g Sbst.: 0.0935 g AgCl.  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{Cl}$ . Ber. N 10.35, H 13.10. Gef. C 10.18, H 13.06.

Die freie Base ist dickölig und konnte nicht in krystallisierter Form gewonnen werden. Ein Produkt von sekundärer Natur ließ sich nicht mit Sicherheit fassen.

Wird Bromisocapronyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin mit  $\beta$ -Phenyl-äthylamin (2 Mol.)  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbade erwärmt, der gebildete Krystallbrei mit Wasser und Äther durchgeschüttelt, so geht in letzteren das gebildete  $N$ - $\beta'$ -Phenyläthyl-leucyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , über und hinterbleibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels in zäh-öliger Form. Das in Wasser und in Alkohol in der Kälte schwer lösliche Chlorhydrat schmilzt, nachdem es durch Umkrystallisieren sorgfältig gereinigt worden ist, bei  $214^\circ$ .

0.2351 g Sbst.: 14.95 ccm N ( $17^\circ$ , 752 mm). — 0.3003 g Sbst.: 0.1134 g AgCl.  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ON}_2\text{Cl}$ . Ber. N 7.48, H 9.46. Gef. N 7.41, H 9.34.

9.  $\beta$ -Phenyl- $\alpha$ -alanyl-decarboxy-glycin,  
 $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ .

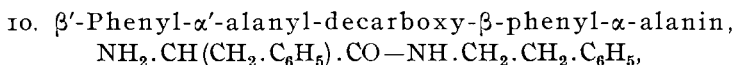
$\alpha$ -Brom- $\beta$ -phenyl-propionylchlorid,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ , und Methylamin liefern glatt das  $\alpha$ -Brom- $\beta$ -phenyl-propionyl-methylamin,  $\text{Br} \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , als festen, gut aus Petroläther krystallisierenden Stoff vom Schmp.  $104^\circ$ .

0.1444 g Sbst.: 0.1125 g AgBr. —  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ONBr}$ . Ber. Br 33.02. Gef. Br 33.15.

Der Ersatz des Broms durch die Aminogruppe bietet wegen der großen Tendenz zur intramolekularen Bromwasserstoff-Abspaltung unter Bildung des Zimtsäure-methylamids sehr große Schwierigkeiten und kann beim Erwärmen mit methylalkoholischem Ammoniak überhaupt nicht, bei längerem Stehen in der Kälte nur in sehr bescheidenem Umfange durchgeführt werden. Man saugt nach mehreren Tagen das Ammoniak und den Methylalkohol im Vakuum ab, setzt Alkali zu, äthert aus, fällt mit ätherischer Salzsäure, verreibt die Fällung mit Wasser, wobei etwas Zimtsäure-methylamid ungelöst bleibt, macht wieder alkalisch, äthert aus und schlägt mit ätherischer Bromwasserstoffsäure das Bromhydrat nieder, das bei

198—200° schmilzt und der Zusammensetzung nach annähernd dem Salz des Phenylalanyl-decarboxy-glycins entspricht.

Mit etwas besserem Erfolg läßt sich das



fassen. Das  $\alpha'$ -Brom- $\beta'$ -phenyl-propionyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin,  $\text{Br} \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , das sich aus den Komponenten bei 100° sehr schnell und quantitativ bildet, schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Holzgeist oder Petroläther bei 89°.

0.1422 g Sbst.: 0.0807 g AgBr. —  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ONBr}$ . Ber. Br 24.07. Gef. Br 24.15.

Nach dem Erhitzen mit methylalkoholischem Ammoniak und Eindampfen im Vakuum wird der feste Rückstand mit wäßriger Lauge und viel Äther versetzt, geschüttelt, die ätherische Lösung, in der sich neben Ammoniak und  $\beta'$ -Phenyl- $\alpha'$ -alanyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanin als Hauptprodukt (über 60% d.Th.) das bei 127° schmelzende, in Äther nicht sehr leicht lösliche *N*-Cinnamoyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ , befindet, durch mehrmaliges Eindampfen von Ammoniak befreit, mit wenig Äther verrieben, vom Amid abfiltriert, das Filtrat mit ätherischer Salzsäure versetzt, die flockige Fällung in Wasser gelöst, vom mitgefälltem Amid filtriert und endlich aus der Lösung mit Alkali das Decarboxy-dipeptid in Freiheit gesetzt. Man nimmt es mit Äther auf und erhält es nach dem Verdunsten des Äthers in fester Form und nahezu 20-proz. Ausbeute. Nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther, aus dem es in kleinen Warzen herauskommt, zeigt es den Schmp. 56°.

0.1075 g Sbst.: 9.9 ccm N (15°, 747 mm). —  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ . Ber. N 10.45. Gef. N 10.73.

Das Chlorhydrat scheidet sich aus ätherischer Lösung aus flockig-klumpiger Form ab, läßt sich aber durch sehr starkes Abkühlen der alkoholischen Lösung (es ist in Alkohol leicht löslich) in gut krystallisierter Form vom Schmp. 177—178° gewinnen.

0.1054 g Sbst.: 0.0491 g AgCl. —  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON}_2\text{Cl}$ . Ber. Cl 11.64. Gef. Cl 11.52.

Wenn man das oben genannte Bromid mit Phenyl-äthylamin  $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erwärmt, die Masse mit Alkali und Äther durchschüttelt, die ätherische Schicht mit ätherischer HCl fällt, den Niederschlag mit Wasser und eiskaltem Alkohol auswäscht und aus Alkohol umkrystallisiert, so erhält man in einer auch rund 20% betragenden Ausbeute das Chlorhydrat des *N*- $\beta$ -Phenyl-äthyl-Derivats des  $\beta'$ -Phenyl- $\alpha'$ -alanyl-decarboxy- $\beta$ -phenyl- $\alpha$ -alanins (Ber. N 6.86, Cl 8.68; gef. N 7.08, Cl 8.63), das bei 180° schmilzt und in Wasser sehr schwer, in Alkohol leichter löslich ist.