

werden, daß bei der Acetolyse der Cellulose das Verhältnis der Konstanten sich umgekehrt<sup>8)</sup>, also den Peptiden entspricht.

Ein präparatives Ergebnis dieser Arbeit, die Darstellung von Glycylglycin betreffend, wird in der nachstehenden Mitteilung angeführt.

## 225. Karl Freudenberg, Helmut Eichel und Fritz Leutert: Synthesen von Abkömmlingen der Amino-säuren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 8. Juni 1932.)

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Insulin haben wir eine Anzahl synthetischer Versuche unternommen in der Absicht, einige uns interessierende, bisher unbekannte Typen von Amino-säure-Verbindungen herzustellen. Wir stießen hierbei auf die ausgedehnte Verwendbarkeit der  $\alpha$ -Azido-säuren, die uns in Gestalt der  $\alpha$ -Azido-propionsäure und ihres Chlorids wegen ihrer Überführbarkeit in Amino-säure-Derivate bereits bei unseren stereochemischen Arbeiten gute Dienste geleistet hatten<sup>1)</sup>. Das erwähnte Säure-chlorid und ebenso das Chlorid der Azido-essigsäure läßt sich mit Phenolen oder Amino-säuren umsetzen; nascierender Wasserstoff verwandelt die Azido-acetylverbindungen in die entsprechenden Amino-säure-Derivate. Diesen Übergang haben M. O. Forster und H. E. Fierz<sup>2)</sup> bereits vor längerer Zeit an den einfachen Azido-säuren selbst gezeigt, indem sie z. B. Azido-propionsäure in Alanin verwandelten.

Wir beschreiben im folgenden die auf diesem Wege ausgeführte Synthese des Glycin-phenylesters und eines einfachen Dipeptides<sup>3)</sup>. Die Darstellung der uns interessierenden Ester der Amino-säuren mit den Oxy-säuren gelang jedoch erst, als wir die katalytische Hydrierung der Azidogruppe zur entsprechenden Aminogruppe vornahmen. Dieses bereits seit längerer Zeit von uns angewendete Verfahren<sup>4)</sup> erlaubt z. B. die glatte Umwandlung der Azidoacetyl-milchsäure in Glycyl-milchsäure und erschließt damit eine Körperklasse von physiologischem Interesse, deren Verhalten gegen Fermente zur Zeit geprüft wird. Wir sehen uns zu dieser Veröffentlichung schon jetzt veranlaßt, weil inzwischen A. Bertho und J. Maier gleichfalls

<sup>8)</sup> Hierüber wird später berichtet. Es läßt sich schon jetzt sagen, daß die mögliche Gesamtausbeute an Disaccharid von 67 %, die bisher als höchste Zahl gelten konnte, wahrscheinlich um einige Prozente höher anzusetzen ist. Dieses Einzelergebnis steht im Einklang mit der seit meiner ersten Arbeit über Cellulose (1921; vergl. l. c. 2a) entwickelten Vorstellung von langen einheitlichen Cellobiose-Ketten. Zu der unlängst veröffentlichten Synthese der methylierten Cellotriose (K. Freudenberg u. W. Nagai, A. 494, 63 [1931]) sei nachgetragen, daß auch die Drehung des synthetischen Produktes vollständig mit dem aus Cellulose (l. c. 2e und 2h) gewonnenen übereinstimmt. Die Zweifel an der Molekülgröße und Konstitution unserer krystallisierten Methylcellotriose, wie sie M. Ulmann u. K. Hess sowie C. Trogus äußern (Naturwiss. 18, 316/317 [1932]), kann ich nicht anerkennen. K. Freudenberg.

<sup>1)</sup> K. Freudenberg u. A. Luchs, B. 61, 1084 [1928]; K. Freudenberg, W. Kuhn u. I. Bumann, B. 63, 2380 [1930]; vergl. W. Kuhn u. E. Knopf, Ztschr. physikal. Chem. (B) 7, 292 [1930]. <sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London 93, 1862 [1908].

<sup>3)</sup> Kurz mitgeteilt in Sitz.-Ber. Heidelberg. Akad. d. Wiss. 1931, 9. Abhandl.

<sup>4)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. Anmeld. vom 22. Jan. 1932.

die katalytische Umwandlung von anderen Azidoverbindungen in die entsprechenden Aminoderivate beschrieben haben<sup>5)</sup>. Wir benützen das neue Verfahren für verschiedene synthetische Zwecke, z. B. zur Darstellung von Polypeptiden und zum Ausbau der bisher wenig bearbeiteten Gruppe der Imidoäther und Amidine der Amino-säuren.

Die im folgenden beschriebenen Benzoylderivate des Glycin-imidoäthers und -amidins lassen sich zwar nach den bisherigen Verfahren leicht herstellen, ebenso wie die entsprechenden  $\alpha$ -Thiophensäure-Derivate, die uns für die Insulin-Forschung interessierten; die freien Amino-säure-Derivate scheinen dagegen nur im Falle des Glycins zugänglich zu sein, und auch das nur in unbefriedigender Weise. Der von Th. Curtius beschriebene salzsaure Glycin-imidoäther läßt sich in freiem Zustande gewinnen, aber er verwandelt sich bereits in der Kälte in Polymerisationsprodukte; die Hoffnung, unter diesen das gesuchte Diimid des Diketopiperazins oder polymere Ketten  $[-NH\cdot CH_2\cdot C(:NH)-]_x$  zu isolieren, hat sich nicht erfüllt.

Blutzucker-senkende Wirkung kann keinem der Präparate zuerkannt werden, obschon bei einzelnen unter sehr vielen Kaninchen, die damit geprüft wurden, derartige Wirkungen auftraten.

Anhangsweise wird ein vereinfachtes Verfahren zur Darstellung von Glycyl-glycin mitgeteilt, das Frl. C. C. Molster bei der Ausführung der in der voranstehenden Arbeit beschriebenen Versuche aufgefunden hat. Frl. I. Bumann hat den Glycin-imidoäther bearbeitet.

### Beschreibung der Versuche.

#### Glycin-imidoäther.

Die von Th. Curtius<sup>6)</sup> für das Hydrochlorid angegebene Ausbeute wurde nicht erreicht. 2 g salzsaures Amino-acetonitril<sup>7)</sup> werden mit der angegebenen Menge alkohol. Salzsäure 8–10 Min. heftig geschüttelt; man filtriert vom Ungelösten rasch ab und läßt das Salz des Imidoäthers auskrystallisieren. Die Ausbeute wechselt und beträgt durchschnittlich 0.7 g; Curtius gibt 1.7 g an.

Zur Darstellung des freien Imidoäthers wurde das Salz in etwa der 10-fachen Menge absol. Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge Natrium- oder Thallium-alkoholat versetzt. Das Filtrat von den Chloriden wird bei 20° unter 200 mm eingedampft und der Rückstand unter 13 mm Druck bei 42–43° destilliert. Die amin-artig riechende, farblose Flüssigkeit gab nur annähernde Analysenwerte, aus denen jedoch zweifelsfrei hervorgeht, daß es sich um den Imidoäther handelt.

4.570 mg Stbst.: 10.170 mg AgJ. — 4.230 mg Stbst.: 1.049 ccm N (21°, 748 mm).

$C_4H_{10}ON_2$  (102). Ber.  $OC_2H_5$  44.1, N 27.4. Gef.  $OC_2H_5$  42.7, N 28.3.

Bei gewöhnlicher Temperatur verwandelt sich die Substanz größtenteils in eine farblose, teils amorphe, teils krystalline Masse. Versuche mißlingen, definierte Substanzen, etwa das erwartete Diimid des Diketopiperazins, zu isolieren. Zumeist waren die Präparate auffallend arm an Stickstoff. Sie zeigen keine Insulin-Wirkung.

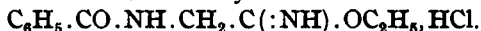
<sup>5)</sup> A. 495, 113 [1932].

<sup>6)</sup> B. 31, 2490 [1898].

<sup>7)</sup> Klages, B. 36, 1507 [1903].

Mit alkohol. Ammoniak färbt sich der salzsaure Glycin-imidoäther rasch braun. In einzelnen Fällen blieb die Färbung aus; beim Einengen im Vakuum schieden sich Krystalle ab von der ungefähren Zusammensetzung des Bis-hydrochlorids des Amino-acetamidins. Da das Rohprodukt nur an ganz vereinzelt Tieren schwache, wenn auch deutliche blutzucker-senkende Wirkung zeigte, wurde auf die Reindarstellung verzichtet.

Hydrochlorid des Benzoylamino-acetimidoäthers,



Man leitet in die Mischung von 8 g Benzoylamino-acetonitril<sup>8)</sup>, 80 g Chloroform, 80 g Benzol und 3 g absol. Äthanol unter Kühlung 2 g trockenen Chlorwasserstoff ein. Während des Einleitens löst sich alles Nitril, und bald beginnt die Krystallisation des salzsauren Imidoäthers. Man läßt einige Stunden in Eiswasser stehen, saugt schnell ab und wäscht mit Chloroform und Äther. Ausbeute 11 g (90 % d. Th.). Löslich in Äthanol, Methanol und Wasser. Das Salz zersetzt sich beim raschen Erwärmen gegen 134°.

3.870 mg Sbst.: 0.388 ccm N (18°, 760 mm). — 3.370 mg Sbst.: 2.020 mg AgCl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$  (242.5). Ber. N 11.55, Cl 14.62. Gef. N 11.76, Cl 14.83.

Der freie Imidoäther, den man mit starker Kaliumcarbonat-Lösung und Äther leicht darstellen kann, ist ein gelbliches Öl.

Hydrochlorid des Benzoylamino-acetamidins.

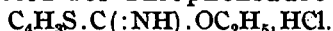


Zu 8 g salzsaurem Benzoylamino-acetimidoäther gibt man eine auf 50 ccm aufgefüllte absol.-alkohol. Lösung von 0.65 g Ammoniak (ber. 0.57 g) und läßt die Mischung bei 35° stehen. Nach einigen Stunden ist bis auf einige Spuren von Salmiak alles in Lösung gegangen. Nach 4 Tagen klärt man die Lösung mit Tierkohle und engt im Vakuum auf dem Wasserbade ein. Man gewinnt so 6 g trocknes Rohprodukt, das in Wasser leicht löslich ist. Es schmilzt nach 2-maliger Krystallisation aus Äthanol bei 184°.

4.660 mg Sbst.: 8.690 mg  $\text{CO}_2$ , 2.440 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.800 mg Sbst.: 0.642 ccm N (19°, 753 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}_2\cdot\text{HCl}$  (213.5). Ber. C 50.59, H 5.62, N 19.67. Gef. C 50.86, H 5.85, N 19.57.

Hydrochlorid des Thiophensäure-imidoäthers,



In die Mischung von 2.2 g  $\alpha$ -Thiophensäurenitril<sup>9)</sup> und 1 g absol. Äthanol leitet man unter Kühlung mit Eiswasser 0.8 g trocknen Chlorwasserstoff ein und läßt über Nacht stehen. Die rein weiße Krystallmasse wurde in wenig Alkohol gelöst und mit Äther gefällt (3 g). Zers.-Pkt. 123—126°, je nach der Erwärmungs-Geschwindigkeit, danach schmilzt der Rückstand bei 176° (Amid). Beim raschen Erhitzen zersetzt sich die Substanz gegen 126°, erstarrt wieder (Amid) und schmilzt jetzt bei 176°.

4.240 mg Sbst.: 5.330 mg AgJ. — 3.400 mg Sbst.: 2.560 mg AgCl.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{OSNCl}$  (191.5). Ber.  $\text{OC}_2\text{H}_5$  23.50, Cl 18.51. Gef.  $\text{OC}_2\text{H}_5$  24.11, Cl 18.63.

<sup>8)</sup> Klages u. Haack, B. 36, 1646 [1903].

<sup>9)</sup> Douglas, B. 25, 1311 [1892]; Biedermann, B. 19, 637 [1886]; Stadnikow, B. 61, 234 [1928]; Voermann, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 26, 293 [1907]; Hantzsch, B. 24, 48 [1891]; Bradley, B. 19, 2120 [1886].

Einen salzsauren Thiophensäure-imido-äthyläther hat schon Douglas dargestellt, dessen einzige charakteristische Angabe (Chlorgehalt) aber weder für den Methyl-, noch für den Äthyläther stimmt. Er gibt für den salzsauren Äthyl-imidoäther an: ber. Cl 20.2, gef. Cl 20.1 %.

Hydrochlorid des Thiophensäure-amidins,  $C_4H_3S.C(:NH).NH_2.HCl$ .

Man läßt die Mischung von 1.9 g salzsaurem Thiophensäure-imido-äther mit etwas mehr als der äquivalenten Menge absol.-alkohol. Ammoniaks (200 mg) 3 Tage bei 30° stehen (Gesamtvol. 6 ccm), filtriert alsdann von etwas Salmiak ab und engt auf dem Wasserbade ein. Es krystallisieren ungefähr 1.4 g als salzsaures Amidin aus. Aus wenig Äthanol umkrystallisiert, schmilzt das Salz unter Gelbfärbung bei 176°.

4.595 mg Sbst.: 4.000 mg AgCl. — 3.780 mg Sbst.: 0.570 ccm N (17°, 758 mm).  
 $C_5H_6N_2S.HCl$  (162.5). Ber. Cl 21.82, N 17.24. Gef. Cl 21.54, N 17.71.

Thiophenoylamino - acetonitril,  $C_4H_3S.CO.NH.CH_2.CN$ .

Die Lösung von 1.5 g  $\alpha$ -Thiophenoylchlorid in 3 ccm Benzol wird zu einer wäßrigen Lösung von 1.6 g saurem Amino-acetonitril-Sulfat in 4 ccm gegeben. Unter Kühlung und Schütteln gibt man langsam verd. Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion zu. Das Reaktionsprodukt, das sich unter der Benzol-Schicht absetzt, wird abgesaugt und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. 1.1 g reines Produkt. In der Mutterlauge sind noch geringe Mengen. Schmp. 129—130°.

4.150 mg Sbst.: 7.720 mg  $CO_2$ , 1.450 mg  $H_2O$ . — 4.740 mg Sbst.: 0.691 ccm N (19°, 753 mm).

$C_7H_6ON_2S$  (166.1). Ber. C 50.57, H 3.64, N 16.87. Gef. C 50.73, H 3.91, N 16.89.

Hydrochlorid des Thiophenoylamino-acetimidoäthers,  
 $C_4H_3S.CO.NH.CH_2.C(:NH).OC_2H_5.HCl$ .

In die Mischung von 0.83 g Nitril, 0.27 g Äthylalkohol (ber. 0.23 g) und 15 ccm Chloroform leitet man unter Kühlung 0.220 g trocknen Chlorschwefel ein. Das Nitril geht während des Einleitens fast vollständig in Lösung. Bald erscheinen die Krystalle des salzsauren Imidoäthers. Man läßt noch einige Stunden in Eiswasser stehen, saugt ab, wäscht mit Chloroform und 2-mal mit Äther nach und trocknet im Vakuum-Exsiccator. Ausbeute: 1.05 g (85 % d. Th.). Zers.-Pkt. 117—120°.

4.540 mg Sbst.: 2.570 mg AgCl. — 3.880 mg Sbst.: 3.650 mg AgJ. — 3.880 mg Sbst.: 0.383 ccm N (18°, 765 mm).

$C_9H_{12}O_2N_2S.HCl$  (248.6). Ber. Cl 14.26,  $OC_2H_5$  18.11, N 11.27.  
 Gef. „ 14.01, „ 18.05, „ 11.66.

Hydrochlorid des Thiophenoylamino-acetamidins,  
 $C_4H_3S.CO.NH.CH_2.C(:NH).NH_2.HCl$ .

Man läßt 0.82 g salzsauren Imidoäther in absol.-alkohol. Ammoniak (Gesamtvolumen 10.0 ccm, enthaltend 75 mg  $NH_3$ , ber. 57 mg) 4 Tage bei 35° stehen. Da das salzsaure Amidin in Alkohol schwer löslich ist, krystallisiert bald ein Teil aus. Dann engt man ein und löst aus wäßrigem Alkohol um. 0.55 g reines Produkt. Es zersetzt sich bei etwa 275°.

3.810 mg Sbst.: 0.613 ccm N (17°, 767 mm). — 3.840 mg Sbst.: 2.530 mg AgCl.  
 $C_7H_8ON_3S.HCl$  (219.6). Ber. N 19.14, Cl 16.15. Gef. N 19.05, Cl 16.30.

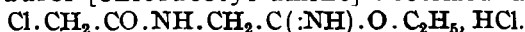
[Chloracetyl-amino]-acetonitril,  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ .

Unter Kühlung mit Kältemischung und heftigem Schütteln gibt man zu einer konz. wäßrigen Lösung von 8 g saurem Amino-acetonitril-Sulfat abwechselnd in kleinen Portionen Chlor-acetylchlorid (8 g) in Äther (30 ccm) und verd. Natronlauge. Die Reaktion der Lösung sei immer schwach alkalisch. Bald scheiden sich Krystalle ab. Man läßt noch einige Stunden in Eiswasser stehen, saugt ab, und wäscht mit verd. gekühlter Schwefelsäure und mit kaltem Wasser. Nach dem Trocknen im Vakuum-Exsiccator kristallisiert man die Substanz mit Chloroform um. Man erhält lange Säulchen vom Schmp.  $90-91^\circ$ . Ausbeute etwa 4 g (theoret. 6.8). Wenig löslich in Äther, kaltem Chloroform, kaltem Benzol und kaltem Essigester. Gut löslich in Alkohol und in warmem Chloroform, warmem Benzol und warmem Essigester. Löslich in Aceton.

3.400 mg Sbst.: 4.550 mg  $\text{CO}_2$ , 1.170 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.310 mg Sbst.: 0.777 ccm N ( $20^\circ$ , 753 mm). — 4.200 mg Sbst.: 4.580 mg AgCl.

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_2\text{Cl}$  (132.5). Ber. C 36.22, H 3.80, N 21.14, Cl 26.76.  
Gef. „ 36.50, „ 3.85, „ 20.81, „ 26.98.

## Salzsaurer [Chloracetyl-amino]-acetimidoäther.



1.32 g ( $\frac{1}{100}$  Mol.) des feinst gepulverten Nitrils wurden zu 30 ccm trockenem Chloroform und 0.50 g (ber. 0.46 g) absol. Äthanol gegeben. In diese Mischung wurde unter Eiswasser-Kühlung 0.4 g Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Nitril schien fast vollständig in Lösung zu gehen. Nachdem der salzsaure Imidoäther auszufallen begann, wurde noch 3 Stdn. in Eis aufbewahrt, dann filtriert, mit Chloroform und Äther gewaschen. Der salzsaure Imidoäther ist etwas in Chloroform löslich, die Fällung mit Äther wurde aber nicht isoliert. Man erhält 1.9 g Salz (theoret. 2.15 g). Zers.-Pkt.  $122^\circ$ .

3.170 mg Sbst.: 0.441 ccm N ( $19^\circ$ , 760 mm).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}_2$  (215). Ber. N 13.04. Gef. N 13.90.

[Azidoacet-amino]-acetonitril,  $\text{N}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ .

1.32 g [Chloracetyl-amino]-acetonitril werden mit 0.72 g Natriumazid in 10 ccm wäßrigem Alkohol (50-proz.) unter Rückflußkühlung 15 Min. erhitzt; dabei wird die Lösung schwach rötlich gefärbt. Nach dem Abkühlen verdünnt man etwas mit Wasser und äthert ungefähr 6–8-mal aus. Die ätherische Lösung trocknet man mit frisch geglühtem Natriumsulfat. Nach dem Entfernen des Äthers im Vakuum destilliert man den öligen Rückstand im Hochvakuum. Bei einer Badtemperatur von ungefähr  $175-180^\circ$  und einem Druck von 0.3 mm geht die Substanz bei  $148-153^\circ$  über. Aber nur bei möglichst raschem Destillieren und geringem Abstand zwischen Erwärmungsstelle und Thermometer erhält man Präparate mit einigermaßen stimmenden Stickstoffwerten. Ausbeute 65 % d. Th. So wurde oft aus 1.32 g der Chlorverbindung 0.90 g Azid gewonnen, das vollkommen klar war und ein farbloses, dickflüssiges Öl darstellt.

2.760 mg Sbst.: 1.128 ccm N ( $17^\circ$ , 774 mm).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_5$  (139). Ber. N 50.36. Gef. N 49.00.

Azido-acetonitril,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CN}$ .

Erwärmt man 5 g Chlor-acetonitril und 5 g Natriumazid mit 12 g Äthylalkohol und 12 g Wasser 3.5 Stdn. unter Rückflußkühlung zum Sieden, kühlt ab, verdünnt mit etwas Wasser, äthert mehrmals aus, trocknet den Äther und rektifiziert, so erhält man eine farblose Flüssigkeit, die im Vakuum von 12 mm bei  $53^\circ$  siedet und sich als das Azido-acetonitril erweist. Beim Auftropfen auf eine heiße Platte verpufft die Substanz. Ausbeute 3.5 g = 64 % d. Th.

1.720 mg Sbst.: 1.010 ccm N ( $19^\circ$ , 762 mm).

$\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_4$  (82.1). Ber. N 68.30. Gef. N 68.83.

[*p*-Toluolsulfonyl-amino]-aceto-nitril und -amidin,  
 $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$  und  $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{:NH})\text{NH}_2\text{HCl}$ .

Zu einem Gemisch von 22 g *p*-Toluol-sulfochlorid und 9.3 g salzsaurem Amino-acetonitril wurden unter Schütteln 20 g Pyridin gegeben, worauf die Mischung einige Stunden stehen blieb. Alsdann wurde so viel Wasser zugegeben, bis nichts mehr ausfiel, abgekühlt und filtriert. Trocknes Rohprodukt 16 g. Die Verbindung läßt sich umkrystallisieren aus Methyl-, Äthyl- oder verd. Alkohol. Sie ist kaum löslich in heißem Äther oder heißem Benzol, schwer löslich in kaltem Wasser, kalten Alkoholen, heißem Chloroform, gut löslich in heißem Wasser und heißen Alkoholen. Schmp.  $136^\circ$ .

6.030 mg Sbst.: 0.706 ccm N ( $21^\circ$ , 754 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$  (210.2). Ber. N 13.33. Gef. N 13.49.

Man kann aus diesem Nitril über den salzsauren Imidoäther das salzsaure Amidin erhalten. Die Ausbeute ist nicht gut. Die Substanz zersetzt sich gegen  $185^\circ$ .

5.850 mg Sbst.: 0.804 ccm N ( $22^\circ$ , 746 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ , HCl. Ber. N 15.93. Gef. N 15.61.

 $[\alpha\text{-Azido-propionyl}]\text{-glycin}$ .

7.5 g Glycin werden in 100 ccm *n*-NaOH gelöst und nach Abkühlung in Kältemischung unter kräftigem Schütteln mit 150 ccm NaOH und 16.0 g  $\alpha$ -Azido-propionylchlorid abwechselnd in je 8 Tln. versetzt. Nach Verschwinden des Azido-propionylchlorids wird mit verd. Salzsäure bis zur Blaufärbung von Kongopapier angesäuert. Die Flüssigkeit wird im Vakuum eingengt und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum hinterbleibt ein gelbliches Öl. Zur Entfernung von Azido-propionsäure wurde mit Schwefelkohlenstoff nachbehandelt.

*d,l*-Alanin-glycin.

3.5 g  $\alpha$ -Azidopropionyl-glycin werden in 50 ccm Wasser und 10 ccm Ammoniak gelöst und allmählich mit 12 g amalgamiertem Aluminium versetzt. Nach vollständiger Reduktion wird abgesaugt, im Vakuum eingengt und mit Alkohol gefällt. Die weiße Krystallmasse wird in wenig Wasser aufgenommen und unter Impfung allmählich mit Methylalkohol versetzt, wobei das Alanin-glycin in farblosen Nadelbüscheln oder kugligen Aggregaten krystallisiert. Schmp.  $224^\circ$ .

Titration nach Grassmann: 4.17 mg Sbst.: 2.757 ccm  $n/100$ -KOH. — 4.98 mg Sbst.: 3.280 ccm  $n/100$ -KOH. Äquiv.-Gew. Ber. 146. Gef. 151, 152.

$\beta$ -Naphthalinsulfonyl-alanyl-glycin.

Das nach obiger Methode erhaltene Alanyl-glycin wurde nach E. Fischer<sup>10)</sup> mit  $\beta$ -Naphthalin-sulfochlorid behandelt. Weiße Nadeln, aus Wasser mehrmals umkrystallisiert. Schmp. 141–142°.

4.410 mg Sbst.: 0.323 ccm N (20°, 752 mm). — 3.070 mg Sbst.: 0.218 ccm N (19°, 748 mm).

$C_{18}H_{16}O_5N_2S$  (336.2). Ber. N 8.33. Gef. N 8.44, 8.13.

 $\alpha$ -Azido-propionsäure-phenylester,  $N_3 \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot OC_6H_5$ .

Zu einer gut gekühlten Lösung von 2.0 g Phenol in 2.0 g Pyridin fügt man allmählich unter Schütteln 3.4 g  $\alpha$ -Azido-propionylchlorid (1.2 Mol.) in 5 ccm reinem Chloroform. Nach einiger Zeit trägt man in verd. Schwefelsäure ein, schüttelt mit verd. Schwefelsäure, Bicarbonat-Lösung und Wasser aus. Die Chloroform-Lösung wird mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand im Vakuum bei 0.2 mm fraktioniert, wobei der Ester bei 76° (Bad 84°) übergeht. Farbloses Öl, leicht löslich in Alkohol, Äther, Petroläther und Chloroform; schwer löslich in Wasser. Ausbeute 70 %.

3.650 mg Sbst.: 7.630 mg  $CO_2$ , 1.610 mg  $H_2O$ . — 3.880 mg Sbst.: 0.747 ccm N (18°, 761 mm).

$C_9H_9O_4N_3$  (191.1). Ber. C 56.51, H 4.75, N 21.99. Gef. C 57.01, H 4.93, N 22.62.

## Alanyl-phenylester-Hydrochlorid.

Eine Lösung von 1.5 g  $\alpha$ -Azido-propionyl-phenylester wird in 40 ccm feuchtem Äther 1 Stde. mit 5 g amalgamiert. Aluminium behandelt. Ist die Reduktion beendet (Löslichkeitsprobe in verd. Salzsäure), so filtriert man vom abgeschiedenen Aluminiumhydroxyd, trocknet kurze Zeit mit Natriumsulfat und fügt allmählich tropfenweise ätherische Salzsäure hinzu, wobei das Salz in feinen, farblosen Sternchen krystallisiert. Zur Entfernung von Nebenprodukten (Diketo-piperazin, Alanin) wird die Substanz in Chloroform gelöst und mit absol. Äther gefällt. Nach Umkrystallisieren aus Aceton und Trocknung im Vakuum (über Äther) schmilzt die Substanz bei 131°.

3.850 mg Sbst.: 0.236 ccm N (17°, 764 mm). — 4.660 mg Sbst.: 3.250 mg AgCl.

$C_9H_{11}O_2NCl$  (201.57). Ber. N 6.95, Cl 17.59. Gef. N 7.25, Cl 17.25.

[Azido-acetyl]-milchsäure-äthylester,  
 $N_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OCH(CH_3) \cdot COOC_2H_5$ .

Eine gut gekühlte Lösung von 2 g Milchsäure-äthylester und 1.6 g reinem Pyridin in 5 ccm Chloroform wird mit einer Lösung von 2.5 g Azido-acetylchlorid in 5 ccm Chloroform vereinigt. Nach 1-stdg. Verweilen bei Zimmer-Temperatur wird die Mischung in Wasser eingetragen, mit verd. Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser ausgeschüttelt und mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Beim Fraktionieren im Vakuum von 0.2 mm geht der Ester bei 79° (Bad 92°) als farbloses Öl über. Ausbeute 75 %.

4.840 mg Sbst.: 0.882 ccm N (18°, 756 mm). — 4.170 mg Sbst.: 0.760 ccm N (17°, 760 mm).

$C_7H_{11}O_4N_3$  (201.1). Ber. N 20.90. Gef. N 21.27, 21.45.

<sup>10)</sup> B. 35, 3779 [1902], 36, 2595 [1903]. In der Literatur ist nur das entsprechende aktive Alanin-Derivat beschrieben.

[Azido-acetyl]-*p*-oxy-benzoesäure,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}\cdot\text{OC}_6\text{H}_4\cdot\text{COOH}$ .

Zu einer Suspension von 3.4 g *p*-Oxy-benzoesäure in 5 ccm Chloroform fügt man 2.3 g Pyridin (1.2 Mol.) und nach Abkühlung in Kältemischung allmählich unter Schütteln eine Lösung von 3.5 g Azido-acetylchlorid (1.2 Mol.) in 10 ccm Chloroform. Schließlich gibt man noch 2.0 g Pyridin (1 Mol.) zu der Mischung, wobei die *p*-Oxy-benzoesäure ziemlich rasch in Lösung geht. Nach Filtration trägt man in verd. Schwefelsäure ein, schüttelt gut durch und saugt die Krystalle ab. Das Präparat wird in wenig Aceton gelöst und mit Wasser gefällt. Ausbeute 65 %. Farblose, dünne Blättchen, leicht löslich in Alkohol, Aceton und Äther, weniger in Wasser und Chloroform. Nach Umkrystallisieren aus Chloroform Schmp. 160° (Sinterung unter Bräunung ab 157°).

4.740 mg Sbst.: 0.760 ccm N (19°, 760 mm).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_3$  (221.1). Ber. N 19.01. Gef. N 18.74.

[Azido-acetyl]-salicylsäure.

Eine Lösung von 4.8 g Salicylsäure und 3.1 g Pyridin in 10 ccm Chloroform wird unter Kühlung und Schütteln mit einer Lösung von 4.6 g Azido-acetylchlorid (1.1 Mol.) in 10 ccm Chloroform versetzt und zuletzt noch 2.8 g Pyridin (1.0 Mol.) hinzugefügt. Nach kurzem Verweilen bei Zimmer-Temperatur wird die Lösung in verd. Schwefelsäure eingetragen, gut durchgeschüttelt und mit Wasser nachgewaschen. Die Substanz krystallisiert beim Eindunsten der Lösung. Ausbeute 80 %. Aus warmem Chloroform umkrystallisiert. Schmp. 104°. Farblose Rhomben, leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigester, Äther, Chloroform; schwer löslich in Wasser.

3.760 mg Sbst.: 0.618 ccm N (16°, 765 mm).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_3$  (221.1). Ber. N 19.01. Gef. N 19.54.

Versuche zur Darstellung von Glycyl-salicylsäure: Bei der Reduktion mit Aluminium wurden stets nur rötliche Sirupe erhalten. Bei Hydrierung der Azido-acetyl-salicylsäure mit Pt oder Pd in alkohol. und wäßriger Lösung entstehen sehr große Mengen niedrig schmelzender Produkte, die nur schwer abzutrennen sind. Es wurde in diesem Falle zunächst die eingeengte Lösung mit Chloroform gefällt, das Krystallisat in wenig Alkohol aufgenommen und mit Wasser gefällt. Schmp. 162—166°. Darstellung: Eine Lösung von 5 g [Azido-acetyl]-salicylsäure in 50 ccm Methylacetat wird unter Zusatz von ca. 1 g Pt-Mohr 4—5 Stdn. hydriert. Nach Einengen im Vakuum wird mit Chloroform gefällt und die Substanz durch Lösen im Essigester und Füllen mit Chloroform gereinigt. Schmp. 164—166°.

2.881 mg Sbst.: 0.211 ccm N (19°, 770 mm). — 4.580 mg Sbst.: 0.294 ccm N (18°, 749 mm).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$  (195.1). Ber. N 7.17. Gef. N 8.67, 7.42.

Die Substanz ist jedoch nicht die gesuchte Glycyl-salicylsäure. Titration in Alkohol mit  $n_{100}$ -NaOH: 3.070 mg Sbst.: 2.755 ccm  $n_{100}$ -NaOH; Äquiv.-Gew. 111.5. — 3.090 mg Sbst.: 2.762 ccm  $n_{100}$ -NaOH; Äquiv.-Gew. 112.0. — 3.240 mg Sbst.: 2.845 ccm  $n_{100}$ -NaOH; Äquiv.-Gew. 113.4.

[Azido-acetyl]-milchsäure,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}\cdot\text{OCH}(\text{CH}_3)\cdot\text{COOH}$ .

Eine Lösung von 5 g wasserfreier Milchsäure und 4.4 g Pyridin in 10 ccm Chloroform wird unter guter Kühlung mit 6.0 g Azido-acetylchlorid in 10 ccm Chloroform und schließlich noch mit 4.0 g Pyridin versetzt. Nach  $\frac{1}{2}$ -stdg. Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wird in verd. Schwefelsäure



eingetragen und noch 2-mal mit verd. Schwefelsäure durchgeschüttelt; die vereinigten sauren Extrakte werden 5-mal mit Äther ausgeschüttelt. Beim Eindampfen der getrockneten und vereinigten Chloroform- und Äther-Auszüge im Vakuum hinterbleibt ein fast farbloses Öl, aus dem die [Azido-acetyl]-milchsäure krystallisiert. Ausbeute: 35 %. Abgepreßt zwischen gehärtetem Filter unter 100 Atm. Schmp. 52°.

3.460 mg Subst.: 0.706 ccm N (17°, 767 mm).

$C_5H_7O_4N_3$  (173.1). Ber. N 24.28. Gef. N 24.24.

Glycyl-milchsäure,  $H_2N.CH_2.CO.OCH(CH_3).COOH$ .

Reduktion mit amalgamiert. Aluminium liefert keine einheitlichen Produkte. Eine Lösung von 5 g [Azido-acetyl]-milchsäure in ca. 50 ccm Wasser wird unter Zusatz von 0.5—1 g Pt-Mohr 3—4 Stdn. unter zeitweiliger Erneuerung des Gases mit Wasserstoff behandelt. Versetzt man die im Vakuum eingeeengte Lösung mit heißem Alkohol, so krystallisiert die Glycyl-milchsäure in weißen Nadelchen. Schmp. 161°. Ausbeute 90 %. Weiß, geschmacklos, leicht löslich in Wasser, schwer in organischen Mitteln.

3.590 mg Subst.: 0.294 ccm N (16°, 768 mm).

$C_5H_9O_4N$  (147.08). Ber. N 9.53. Gef. N 9.77.

Fügt man zu einer konz. wäßrigen Lösung von Glycyl-milchsäure nur wenig Alkohol, so krystallisiert ein Hydrat in großen, durchsichtigen, farblosen Rhomboiden. Schmp. 148°. Diese Krystalle enthalten Krystallwasser. Die Jodoform-Probe auf Krystallalkohol nach Destillation der wäßrigen Lösung ist negativ.

0.5263 g Subst. verlieren beim Trocknen über  $P_2O_5$  0.1410 g Glycyl-milchsäure +  $3H_2O$  (201.08). Ber.  $3H_2O$  26.9. Gef.  $3H_2O$  26.8.

5.310 mg entwässert. Subst.: 0.452 ccm N (19°, 752 mm).

Ber. N 9.53. Gef. N 9.84.

Die Glycyl-milchsäure wird von Pepsin nicht angegriffen.

Azido-essigsäure-anhydrid.

Eine absol.-ätherische Suspension von 5 g azido-essigsäurem Silber wird allmählich unter Schütteln und guter Kühlung in eine Lösung von 3 g Azido-acetylchlorid in absol. Äther eingetragen. Die Umsetzung findet sofort statt. Nach Filtration und Verdampfen des Äthers wird im Vakuum von 0.2 mm fraktioniert, wobei das Anhydrid als farbloses Öl bei 110° destilliert.

Glycyl-glycin.

10 g Glycin-anhydrid werden mit 120 ccm 10-proz. Ammoniak in einer Druckflasche auf dem Wasserbade mehrere Stunden erwärmt, bis sich aus der Lösung beim Abkühlen keine Krystalle mehr abscheiden. Jetzt wird bei Unterdruck zum Sirup eingedampft und mit Methylalkohol gefällt (10 g). Das Dipeptid ist sofort rein; aus der Mutterlauge kann eine zweite Portion gewonnen werden.