

0.1788 g Sbst.: 0.4170 g CO₂, 0.0993 g H₂O. — 0.1218 g Sbst.: 0.2845 g CO₂, 0.0675 g H₂O. — 0.2033 g Sbst.: 14.2 ccm N (18.7°, 735 mm).

C₁₉H₂₉O₅N₂. Ber. C 63.7, H 6.1, N 7.8.
Gef. » 63.6, 63.72, » 6.15, 6.15, » 7.77.

Zusatz von Essig- oder Salz-Säure zur kohlensauren Mutterlauge bewirkt keine weitere Fällung.

421. Emil Fischer und Karl Kautzsch: Synthese von Polypeptiden. XII. Alanyl-alanin und Derivate.

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

(Eingegangen am 27. Juni 1905.)

Das Alanyl-alanin ist bisher im reinen Zustande nicht bekannt. Sein Ester entsteht, wie der eine von uns nachgewiesen hat, beim Erwärmen von Alaninanhydrid mit alkoholischer Salzsäure. Aber diese Verbindung ist durch geringe Neigung zur Krystallisation ausgezeichnet, und es bedurfte der Ueberführung in den Carbäthoxylalanylalaninester¹⁾, um das erste krystallisierte Derivat des Dipeptides zu erhalten.

Viel bequemer als durch Säuren lässt sich nun die Aufspaltung des Alaninanhydrides nach dem kürzlich beschriebenen²⁾ allgemeinen Verfahren durch kaltes Alkali bewirken, und es ist uns ohne Schwierigkeit auf diesem Wege gelungen, das freie Dipeptid in guter Ausbeute und in schön krystallisiertem Zustande zu gewinnen. Sein Verhalten schließt sich aufs engste an das des Glycylglycins an.

Da das Alanyl-alanin zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, so müssen nach der Theorie zwei stereoisomere Racemformen existiren. Wenn aber das Alaninanhydrid, wie es den Anschein hat, ein einheitliches Product ist, so darf man auch erwarten, dass das daraus gebildete Dipeptid nur in einer racemischen Form resultirt. Wir haben in der Tat bisher keine Anzeichen gefunden, dass das von uns isolirte Dipeptid noch ein Gemisch von zwei Racemkörpern sei. Selbstverständlich gelten solche Resultate nur so lange, als sie nicht durch schärfere Beobachtungen berichtigt werden.

Das Alanyl-alanin lässt sich in alkalischer Lösung leicht mit α -Brompropionylbromid und α -Bromisocapronylchlorid vereinigen. Da hierdurch ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom eingeführt wird, so ist abermals das Auftreten von stereoisomeren Racemverbindungen

¹⁾ E. Fischer, diese Berichte 35, 1103 [1902].

²⁾ Diese Berichte 38, 609 [1905].

zu erwarten. Dieser theoretische Schluss steht in Einklang mit der Beobachtung.

Wir haben das Bromisocapryl-alanyl-alanin in zwei isomeren Formen erhalten, die sich durch Schmelzpunkt und Löslichkeit unterscheiden und die wir mit den Buchstaben A und B bezeichnen werden¹⁾. Ihre Trennung ist ziemlich schwierig, und wir haben noch keine volle Garantie, dass das leichtlösliche Product ganz rein war. Durch Ammoniak werden beide in die entsprechende Tripeptide verwandelt, von denen aber nur die Verbindung A krystallisirt erhalten werden konnte.

Bei der Synthese des α -Brompropionyl-alanyl-alanins entstehen ebenfalls zwei Producte, von denen wir aber nur die schwerer lösliche Form rein erhielten. Sie liefert ebenfalls bei der Behandlung mit Ammoniak ein krystallisirtes Tripeptid.

Alanyl-alanin, $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$.

Ueber das Verhalten des Alaninanhydrides gegen verdünntes Alkali ist schon früher kurz berichtet worden²⁾. Beim Schütteln mit der 8-fachen Menge Normal-Alkali löst sich die gepulverte Substanz bei gewöhnlicher Temperatur rasch auf. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines aus feinen Nadelchen bestehenden Natriumsalzes, das ein Derivat des Alaninanhydrids selbst zu sein scheint; denn wir erhielten dieses zurück, als wir versuchten, das Salz durch Umkrystallisiren aus Alkohol zu reinigen. Zudem verschwindet das Salz, wenn man es mit derselben alkalischen Lösung, aus der es sich abgeschieden hat, weiter schüttelt, und wir vermuthen, dass es hierbei auch in das Natriumsalz des Alanyl-alanins umgewandelt wird. Die Darstellung des Dipeptides gestaltet sich dementsprechend wie folgt:

25 g feingepulvertes Alaninanhydrid³⁾ werden mit 200 ccm ($1\frac{1}{8}$ Mol.) *n*-Natronlauge bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Im Laufe von einigen Minuten geht der grösste Theil in Lösung; dann aber beginnt bald die Abscheidung des eben erwähnten Natriumsalzes, das nach etwa 10 Minuten die Flüssigkeit als dicker Brei erfüllt. Lässt man diese jetzt stehen, so löst sich die Masse langsam wieder auf und nach etwa einer Stunde ist eine klare Flüssigkeit entstanden. Diese bleibt noch 4–5 Stdn. stehen, wird dann

¹⁾ Vergl. E. Fischer, Ann. d. Chem. 340, 123 [1905].

²⁾ E. Fischer, diese Berichte 38, 609 [1905].

³⁾ Das Alaninanhydrid wurde aus dem Ester nach der früher gegebenen Vorschrift (diese Berichte 34, 434 [1901]) dargestellt. Auch für die Darstellung des Esters hat sich die alte Vorschrift bewährt: nur ist es vortheilhaft, bei grösseren Mengen die mit Salzsäure behandelte alkoholische Lösung unter stark vermindertem Druck einzuengen, dann den Rückstand wieder in der gleichen Menge absoluten Alkohols zu lösen und die Sättigung mit Salzsäure zu wiederholen. Man erhält so aus 50 g Alanin 25–26 g Alaninanhydrid.

mit 200 ccm Normal-Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft. Das Dipeptid ist zwar in Wasser recht leicht löslich, fällt aber doch, zumal bei Anwesenheit des Chlornatriums, nach genügender Concentration aus. Man fügt dann noch in der Hitze das mehrfache Volumen 95-procentigen Alkohols zu und filtrirt nach dem Erkalten. Das so erhaltene Dipeptid enthält gewöhnlich noch Kochsalz. Da es aber in verdünntem Alkohol schwerer löslich ist als dieses, so lässt es sich davon durch Lösen in wenig warmem Wasser und Fällen mit Alkohol, besonders wenn die Operation wiederholt wird, völlig trennen. Durch die verschiedenen Krystallisationen wird selbstverständlich die Ausbeute verringert; trotzdem gelingt es, ungefähr 60 pCt. der Theorie an reinem Dipeptid zu gewinnen. In Wirklichkeit verläuft aber seine Bildung viel glatter, denn aus den späteren Angaben über die Ausbeute an den Derivaten kann man schliessen, dass die Umwandlung des Anhydrides in Dipeptid sich mit mindestens 90 pCt. Ausbeute vollzieht. In der That lässt sich die Darstellung des Alanyl-alanins vereinfachen und die Ausbeute erhöhen, wenn man die alkalische Lösung nicht mit Salzsäure, sondern mit Jodwasserstoff neutralisirt, weil die Trennung des Dipeptides von dem in Alkohol löslichen Jodnatrium keine Schwierigkeiten macht. Ueber die Vortheile dieser Methode wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Das Alanyl-alanin ist in Wasser, auch in der Kälte sehr leicht löslich, dagegen in absolutem Alkohol so gut wie unlöslich. Es lässt sich in Folge dessen aus verdünntem Alkohol gut umkrystallisiren und bildet, wenn es sich langsam abscheidet, kleine, meist stern- oder büschel-artig verwachsene Nadelchen, die unter dem Mikroskop wie Spiesse aussehen.

Die im Exsiccator getrocknete Substanz erleidet beim Erwärmen auf 100° keinen Gewichtsverlust.

0.1401 g Sbst.: 0.2325 g CO₂, 0.0962 g H₂O. — 0.1829 g Sbst.: 27.6 ccm N (19°, 758 mm).

C₆H₁₂O₃N₂. Ber. C 45.00, H 7.50, N 17.50.

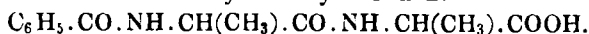
Gef. » 45.26, » 7.63, » 17.30.

Die wässrige Lösung reagirt schwach sauer; sie ist fast geschmacklos und löst Kupferoxyd beim Erwärmen mit tief blauer Farbe. Das Kupfersalz ist nicht nur in Wasser sehr leicht löslich, sondern wird auch von Alkohol in nicht unbeträchtlicher Menge mit blauer Farbe aufgenommen. Die alkalische Lösung des Alanyl-alanins giebt mit Kupfersalzen eine rein blaue Farbe. Beim Erhitzen im Capillarrohr schmilzt das Dipeptid unter schwachem Aufschäumen und unter Gelbfärbung gegen 270° (corr. 276°), also ungefähr bei derselben Temperatur wie das Alanin-anhydrid, und in der That haben wir uns durch einen grösseren Versuch überzeugt, dass es dabei in das Anhydrid übergeht.

Suspendirt man das Peptid in absolutem Alkohol oder wasserfreiem Methyalkohol und leitet gasförmige Salzsäure ein, so wird es

rasch gelöst und verestert. Die betreffenden Producte haben aber keine grosse Neigung zum Krystallisiren. —

Benzoyl-alanyl-alanin:



Die Verbindung wird auf die gewöhnliche Weise durch Benzoylirung des Dipeptides in alkalischer Lösung gewonnen, wobei man am bequemsten vom Alaninanhydrid ausgeht.

5 g desselben werden in 40 ccm *n*-Natronlauge (1 $\frac{1}{8}$ Mol.) und 60 ccm Wasser gelöst. Nach 6-stündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur werden unter Eiskühlung innerhalb 20 Minuten in ca. 10 Portionen 5.6 g (1 $\frac{1}{8}$ Mol.) Benzoylchlorid und 45 ccm *n*-Natronlauge unter heftigem Schütteln zugefügt. Setzt man jetzt einen Ueberschuss von Salzsäure zu, so entsteht ein weisser Niederschlag, der nach dem Abkühlen auf 0° abgesaugt, mit Wasser gewaschen, dann getrocknet, pulverisirt und zur Entfernung der Benzoesäure wiederholt mit Aether ausgekocht wird. Man erhält so 6 g Benzoyl-alanyl-alanin, das gegen 190° schmilzt. Eine weitere, aber nur kleine Menge (0.9 g) wird aus der Mutterlauge durch Einengen unter stark vermindertem Druck bei 40° gewonnen. Die Ausbeute belief sich also auf 75 pCt. der Theorie.

Zur völligen Reinigung muss die Substanz wiederholt aus heissem Wasser umgelöst werden. Sie schmilzt dann nach vorheriger Sinterung bei 199—200° (corr. 203—204°) zu einer farblosen Flüssigkeit.

0.1910 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.4134 g CO₂, 0.1067 g H₂O. — 0.1863 g Sbst.: 17.1 ccm N (19°, 766 mm).

C₁₃H₁₆O₄N₂. Ber. C 59.09, H 6.06, N 10.61.

Gef. » 59.03, » 6.21, » 10.64.

Das Benzoyl-alanyl-alanin löst sich in etwa 50 Theilen heissen Wassers; es krystallisirt daraus in farblosen, feinen Nadeln, die z. Th. büschelartig verwachsen sind. Die kalte wässrige Lösung zeigt sehr deutlich saure Reaction.

Kupfersalz: Wird das in heissem Wasser gelöste Benzoyl-alanyl-alanin mit gefälltem Kupferoxyd gekocht, so entsteht eine schwach grün gefärbte Lösung; beim Einengen auf dem Wasserbade scheidet sich bald ein grünes Kupfersalz aus, das unter dem Mikroskop Nadeln, die zu compacten Aggregaten verwachsen sind, erkennen lässt. Das Salz scheint Krystallwasser zu enthalten, denn es erleidet im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure einen erheblichen Gewichtsverlust. Nachdem das Gewicht constant geworden, gab es folgende Zahlen:

0.4124 g Sbst.: 0.0547 g CuO.

(C₁₃H₁₅O₄N₂)₂Cu. Ber. Cu 10.79. Gef. Cu 10.61.

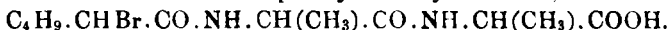
Das Salz ist in Wasser sehr schwer löslich; auf Zusatz von Natronlauge entsteht eine kornblumenblaue Lösung. Von absolutem

Alkohol wird es bereits in der Kälte leicht mit intensiv grüner Farbe aufgenommen.

Zur Veresterung wurde 0.3 g reine Benzoylverbindung in 2 cm. absolutem Alkohol suspendiert und die Flüssigkeit mit Salzsäuregas gesättigt, wobei Lösung stattfand. Beim Verdunsten der Flüssigkeit im Vacuum über Schwefelsäure und Natronkalk schieden sich farblose, rosettenartig verwachsene Nadeln aus, die nach dem Umkrystallisieren aus heissem Wasser bei 114–116° (corr.) schmolzen.

Ungefähr vor Jahresfrist haben Th. Curtius¹⁾ und Ch. van der Linden ein Benzoyl-alanyl-alanin beschrieben, das sie aus Benzoylalaninazid und Alanin erhielten. Den Schmelzpunkt fanden sie bei 170–171° und den Schmelzpunkt des Esters bei 148–149°. Das Product ist also offenbar verschieden von dem unserigen und es scheint sich hier um das Derivat des bisher unbekanntem stereoisomeren Alanyl-alanins zu handeln, auf dessen Existenzmöglichkeit wir oben hingewiesen haben.

α-Bromisocapronyl-alanyl-alanin.



Es entsteht analog der vorhergehenden Benzoylverbindung durch Einwirkung von α-Bromisocapronylchlorid auf die Lösung des Alanin-anhydrides in verdünntem Alkali.

16 g gepulvertes Alaninanhydrid werden mit 128 cm n-Natronlauge und 190 cm Wasser bis zur Lösung geschüttelt und dann die Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur einige Stunden aufbewahrt. Jetzt kühlt man sie durch Eiswasser und fügt unter heftigem Schütteln im Laufe von 20 bis 25 Minuten 27 g Bromisocapronylchlorid (1¹/₈ Mol.) und 133 cm n-Natronlauge in etwa 12 Portionen, und zwar Chlorid und Alkali in etwa entsprechender Menge, hinzu. Der Geruch des Chlorids verschwindet jedesmal rasch und an seine Stelle tritt ein fruchtartiger Geruch. Zum Schluss ist die Flüssigkeit schwach ölig getrübt. Sie wird erst durch ein feuchtes Filter gegossen und dann mit 29 cm ⁵/₁₁ n-Salzsäure angesäuert. Hierbei fällt ein dickes, farbloses Oel. Beim längeren Stehen, manchmal erst nach mehreren Tagen, erstarrt es krystallinisch; nach Eintragen eines Kryställchens erfolgt das Festwerden schon nach einigen Stunden. Man lässt etwa 12 Stunden bei niedriger Temperatur stehen, filtrirt dann und wäscht mit kaltem Wasser. Die Ausbeute beträgt ungefähr 27 g. Um geringe Mengen der öligen Bromfettsäure zu entfernen, wird die Masse mit Petroläther verrieben und wieder filtrirt.

Das Product ist ein Gemisch der beiden zuvor erwähnten Isomeren, die sich durch Schmelzpunkt und Löslichkeit ziemlich stark unterscheiden. Beim raschen Erhitzen schmilzt das eine gegen 190°

¹⁾ Journal für prakt. Chemie 70, 148.

unter Zersetzung und das andere zwischen 157^o und 160^o. Sie wurden durch fractionirte Krystallisation aus Aethylacetat getrennt. Es bedarf aber häufiger Wiederholung der Operation, um zu Producten von gleichbleibendem Schmelzpunkt zu gelangen. Das hochschmelzende Isomere glauben wir rein gehabt zu haben; für das niedrighschmelzende und leichter lösliche ist das nicht so sicher.

Um ein Bild von der fractionierten Krystallisation zu geben, mögen folgende Zahlen dienen:

26 g Rohproduct wurden in 270 ccm heissem Essigäther gelöst; nach 24 Stunden waren 4.5 g ausgefallen vom Schmp. 187—189^o. Die auf 50 ccm eingedampfte Mutterlauge gab 6.4 g Krystalle vom Schmp. 170—173^o; aus der Mutterlauge wurden nach dem Einengen auf die Hälfte 3.4 g vom Schmp. 150—160^o und bei der vierten und fünften Fraction noch 1.5 g vom Schmp. gegen 150^o gewonnen. Mithin im Ganzen 16 g aus 26 g Rohproduct. Der Rest blieb beim völligen Verdampfen als dicke amorphe Masse zurück.

α-Bromisocapronyl-alanyl-alanin A.

Als A bezeichnen wir das schwerlösliche Isomere. Von ihm wurden durch fortgesetzte Fractionirung 8 g aus obigen 16 g gewonnen. Es krystallisirt sowohl aus Wasser wie aus Essigäther und Aceton in farblosen, feinen Nadelchen, die häufig zu compacten Aggregaten verwachsen sind. 1 g verlangt zur Lösung ungefähr 80 ccm heisses Wasser und 35 ccm heissen Essigäther. In heissem Alkohol und Eisessig ist es viel leichter löslich, dagegen wird es schwer von Aether und Petroläther aufgenommen. Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr erweicht es gegen 180^o und schmilzt unter Zersetzung mit Braunfärbung zwischen 188 und 190^o (191—193^o corr.). Dieser Schmelzpunkt änderte sich dann nicht mehr beim weiteren Krystallisiren aus Essigester oder Wasser.

0.1842 g Sbst. (bei 100^o getrocknet): 0.1035 g AgBr. — 0.1907 g Sbst.: 0.3012 g CO₂, 0.1087 g H₂O. — 0.1840 g Sbst.: 13.2 ccm N (17^o, 757 mm).

C₁₂H₂₁O₄N₂Br. Ber. C 42.73, H 6.23, N 8.31, Br 23.74.

Gef. » 43.07, » 6.33, » 8.29, » 23.91.

α-Bromisocapronyl-alanyl-alanin B.

Die Ausbeute betrug 5.5 g. — 1 g löst sich in ungefähr 25 Theilen kochenden Wassers und in 6 ccm kochenden Essigesters. Auch in Aceton und Alkohol ist es erheblich leichter löslich, als die isomere Verbindung, dagegen ist es in Aether recht schwer und in Petroläther so gut wie garnicht löslich. Im Capillarrohr schmilzt die Verbindung zwischen 157 und 160^o (corr. 160—163^o), nachdem kurz vorher Sinterung eingetreten ist. Bei wenig höherer Temperatur treten dann Braunfärbung und Aufschäumen ein.

0.1978 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.1110 g AgBr. — 0.1946 g Sbst.: 14.1 ccm N (18°, 756 mm).

$C_{12}H_{21}O_4N_2Br$. Ber. Br 23.74, N 8.31.

Gef. » 23.88, » 8.33.

Leucyl-alanyl-alanin A.

$C_4H_9.CH(NH_2).CO.NH.CH(CH_3).CO.NH.CH(CH_3).COOH$.

Das dem schwerlöslichen Bromkörper entsprechende Tripeptid krystallisirt leicht und ist sogar in Wasser ziemlich schwer löslich, wodurch seine Isolierung sehr einfach wird.

Da die Umsetzung des Bromkörpers mit Ammoniak in der Kälte verhältnissmässig langsam von statten geht, so wurde er mit der 5-fachen Menge wässrigen Ammoniaks im geschlossenen Rohr 1 Stunde auf 100° erhitzt. Schon beim Eindampfen der Flüssigkeit auf dem Wasserbade schied sich dann das Tripeptid krystallinisch ab. Es wurde nach dem Erkalten filtrirt und der in der Mutterlauge gebliebene Rest durch Alkohol gefällt. Die Ausbeute betrug 70 pCt. der Theorie. Zur Reinigung wurde das Tripeptid in der 40-fachen Menge heissem Wasser gelöst, dann auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingengt und erkalten lassen. Die Mutterlauge kann man weiter einengen oder auch mit Alkohol fällen.

Die im Exsiccator getrocknete Substanz erleidet beim Erwärmen auf 100° keinen Gewichtsverlust.

0.1895 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.3655 g CO_2 , 0.1493 g H_2O . — 0.1305 g Sbst.: 17.6 ccm N (22°, 769 mm).

$C_{12}H_{23}O_4N_3$. Ber. C 52.75, H 8.43, N 15.38.

Gef. » 52.60, » 8.75, » 15.46.

Im Capillarrohr erhitzt, sintert das Tripeptid von 240° an und schmilzt gegen 260° (corr. 266°) unter schwachem Aufschäumen und Gelbfärbung. Es löst sich leicht in verdünnten Säuren und auch in Eisessig, dagegen fast garnicht in den indifferenten organischen Lösungsmitteln. Die wässrige Lösung reagirt schwach sauer; mit Natronlauge und Kupfervitriol giebt sie sehr deutliche Violettfärbung. Sie löst Kupferoxyd in der Hitze mit blauer Farbe; beim Einengen auf dem Wasserbade scheidet sich ein amorphes tiefblaues Kupfersalz ab, das in absolutem Alkohol schwer löslich ist. Aus heissem Wasser krystallisirt das Tripeptid in farblosen, häufig bündelartig gelagerten Nadeln. Es ist fast geschmacklos.

Leucyl-alanyl-alanin B.

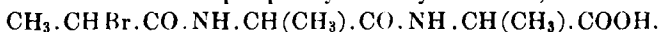
Wird das niedrigschmelzende α -Bromisocapronyl-alanyl-alanin mit der 5-fachen Menge wässrigem 25-procentigem Ammoniak 1 Stunde auf 75° erhitzt, so ist alles Brom abgespalten. Da das Tripeptid nicht

krystallisirt und deshalb die Trennung vom Bromammonium durch Fällen mit Alkohol auch nur ungenügende Resultate gab, so wurde die Lösung direct durch Schütteln mit Silbersulfat vom Brom befreit, dann das Silber genau durch Salzsäure, die Schwefelsäure genau durch Barytwasser gefällt und die filtrirte Lösung unter stark vermindertem Druck eingeengt und schliesslich im Vacuum-Exsiccator vollständig verdunstet. Das Tripeptid blieb dabei als gelblich gefärbte, amorphe und leicht zerreibliche Masse zurück. Es ist in Wasser sehr leicht löslich und wird durch Alkohol daraus nicht gefällt. Mit Alkali und wenig Kupfervitriol giebt es eine ins Violette spielende blaue Farbe. Alle Versuche, das Tripeptid selbst, seinen Methyl ester oder dessen Salze zu krystallisiren, sind ohne Erfolg geblieben, vielleicht nur deshalb, weil wir sie mit relativ kleinen Mengen anstellen mussten. Wir haben deshalb für die Analyse das Kupfersalz, allerdings auch im amorphen Zustande, benutzt. In der gewöhnlichen Weise durch Kochen der wässrigen Lösung mit Kupferoxyd dargestellt, blieb es beim Verdampfen auf dem Wasserbade als leicht lösliche, amorphe, dunkelblaue Masse zurück. Zur Reinigung wurde es in heissem, absolutem Alkohol gelöst; beim Eindampfen schied es sich etwas gallertartig ab und wurde nach dem Absaugen für die Analyse bei 100° getrocknet.

0.2588 g Subst.: 0.0354 g CuO.

$(C_{12}H_{32}O_4N_3)_2Cu$. Ber. Cu 10.53. Gef. Cu 10.94.

α -Brompropionyl-alanyl-alanin,



Die Darstellung ist im wesentlichen dieselbe wie bei der Bromisocapronylverbindung. Nur ist es wegen der grösseren Zersetzlichkeit des Brompropionylbromids zweckmässig, bei sehr niedriger Temperatur zu arbeiten.

14 g feingepulvertes Alaninanhidrid werden in 112 ccm *n*-Natronlauge und 168 ccm Wasser gelöst. Die Lösung bleibt 6–7 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Jetzt giebt man zu der durch Kältemischung gekühlten Flüssigkeit innerhalb 20 Minuten in kleinen Portionen abwechselnd 39.7 g α -Brompropionylbromid ($1\frac{1}{8}$ Mol.) und 123 ccm *n*-Natronlauge unter heftigen Schütteln. Dann wird mit 27 ccm $\frac{5}{11}$ -*n*-Salzsäure angesäuert und die Lösung bei etwa 18 mm Druck bis auf ca. ein Viertel des Volumens eingeengt. Dabei fällt ein weisses Product aus, das abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen wird. Es schmilzt gegen 175–180° mit Zersetzung und besteht grösstentheils aus dem hochschmelzenden α -Brompropionyl-alanyl-alanin A. Die Ausbeute beträgt 9.5 g, d. i. 33 pCt. der Theorie.

Das Product wurde aus etwa der 12 fachen Menge heissen Essigesters und dann mehrmals aus heissem Wasser umkrystallisirt. Dabei entstehen so erhebliche Verluste, dass man zunächst nur etwa 3 g ganz reines Präparat

erhält. Verarbeitet man die Mutterlaugen durch starkes Einengen, wobei die wässrigen Lösungen nur unter stark vermindertem Druck eingedampft werden dürfen, so gewinnt man noch eine erhebliche Menge des Bromkörpers, der die normale Zusammensetzung hat, aber dieses Präparat schmilzt schon gegen 165—170° und ist offenbar ein Gemisch.

0.1558 g Sbst.: 0.0991 g AgBr. — 0.1621 g Sbst.: 0.1036 g AgBr. — 0.1813 g Sbst.; 15.1 ccm N (19°, 765 mm).

$C_9H_{15}O_4N_2Br$. Ber. Br 27.12, N 9.49.
Gef. » 27.07, 27.20, » 9.64.

Will man aus diesem Product die reine Verbindung A abscheiden, so ist häufiges Umkrystallisiren aus Wasser nöthig und die Ausbeute wird schliesslich recht gering.

Das reine α -Brompropionyl-alanyl-alanin A schmilzt im Capillarrohr bei 198—200° (corr.) unter Braunfärbung und Aufschäumen. Es löst sich ungefähr in der 20-fachen Menge kochendem Wasser und krystallisirt beim Erkalten in feinen Nadeln. In kaltem Wasser ist es ziemlich schwer löslich. Von Essigester, Aceton und Eisessig wird es bei gewöhnlicher Temperatur nur wenig, in der Hitze aber ziemlich leicht gelöst. In Aether und Chloroform ist es schwer löslich.

0.1998 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.1286 g AgBr. — 0.1894 g Sbst.: 0.2574 g CO₂, 0.0886 g H₂O — 0.1842 g Sbst.: 14.5 ccm N (14°, 765 mm).

$C_9H_{15}O_4N_2Br$. Ber. C 36.61, H 5.08, N 9.49, Br 27.12.
Gef. • 37.06, » 5.20, » 9.32, » 27.39.

Wie schon die Ausbeute (33 pCt.) zeigt, ist obiges im reinen Zustande isolirte α -Brompropionyl-alanyl-alanin nicht das einzige Product der Synthese. In der That fand sich in der wässrigen Mutterlauge, aus der die 9.5 g vom Schmp. 175—180° ausgefallen waren, ein viel leichter lösliches Product.

Um es zu isoliren, wurde die Lösung unter stark vermindertem Druck völlig verdampft, der Rückstand mit Essigester ausgekocht und die auf etwa 60 ccm eingeengte Essigesterlösung mit demselben Volumen Petroläther versetzt. Dabei fiel ein röthliches Oel aus, das wiederum in Essigester gelöst und von neuem mit Petroläther gefällt wurde, wobei seine Menge erheblich zurückging. Aus den Petroläthermutterlaugen schied sich beim langsamen Verdunsten eine farblose, blumenkohlartige Krystallmasse ab, die gegen 120—124° schmolz und deren Menge 9 g betrug. Durch Umkrystallisiren aus warmem Wasser stieg der Schmelzpunkt auf ungefähr 129° (corr. 131°). Die über Schwefelsäure getrocknete Substanz verlor beim Erhitzen auf 100° bei 13 mm Druck nicht an Gewicht.

Wir vermuthen, dass sie der Hauptmenge nach aus einem isomeren α -Brompropionyl-alanyl-alanin bestand, aber die Analyse zeigte so erhebliche Abweichung von den berechneten Werthen, dass das Product jedenfalls sehr unrein war.

0.1210 g Sbst.: 0.1855 g CO₂, 0.0654 g H₂O. — 0.1414 g Sbst.: 0.2162 g CO₂, 0.0797 g H₂O. — 0.1743 g Sbst.: 13.0 ccm N (19°, 765 mm). — 0.1903 g Sbst.: 0.1140 g AgBr. — 0.1269 g Sbst.: 0.0760 g AgBr. — 0.1835 g Sbst.: 0.1104 g AgBr.

C₉H₁₅O₄N₂Br.

Ber. C 36.61, H 5.08, N 9.49, Br 27.12.

Gef. » 41.82, 41.70, » 6.01, 6.26, » 8.63, » 25.49, 25.48, 25.60.

Dialanyl-alanin,

NH₂.CH(CH₃).CO.NH.CH(CH₃).CO.NH.CH(CH₃).COOH.

Das hochschmelzende α-Brompropionyl-alanyl-alanin wird mit der 5-fachen Menge 25-procentigem Ammoniak im Rohr 1 Stunde auf 75° erhitzt, dann die Lösung auf dem Wasserbade bis zum Syrup eingedampft und mit dem mehrfachen Volumen 95-procentigem Alkohol versetzt, wobei das Tripeptid als weisses, krystallinisches Product ausfällt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit 95-procentigem Alkohol ausgewaschen. Man erhält so eine halogenfreie Substanz, die gegen 215° (corr. 219°) unter Aufschäumen und Gelbfärbung schmilzt. Die Ausbeute beträgt 75 pCt. der Theorie.

Dieselbe Ausbeute ergibt sich, wenn man die nach dem Erhitzen im Rohr erhaltene Flüssigkeit zunächst vom Bromammonium in der üblichen Weise mit Silbersulfat (Fällen des Silbers mit Salzsäure und der Schwefelsäure mit Barytwasser) befreit und die Lösung dann bei niedriger Temperatur unter stark vermindertem Druck einengt.

Durch Lösen in der 6-fachen Menge heissem Wasser und Fällen mit dem 6-fachen Volumen absoluten Alkohols wird das Tripeptid umkrystallisirt. Es scheidet sich in Nadelchen ab, die sternartig verwachsen sind. Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr findet gegen 215° (corr. 219°) Schäumen, Schmelzen und schwache Gelbfärbung statt, dann erstarrt die Masse wieder und gegen 250–255° (corr. 256–261°) findet von neuem Schmelzung unter Gasentwicklung und Schwarzfärbung statt.

Die im Exsiccator getrocknete Substanz enthält Wasser, dessen Menge ungefähr $\frac{1}{2}$ Mol. entspricht und das sie bei 100° und 13 mm Druck verliert; nach 2-stündigem Erhitzen war Gewichtsconstanz erreicht.

0.1937 g der im Exsiccator getrockneten Substanz verloren 0.0068 g.

C₉H₁₇O₄N₂. $\frac{1}{2}$ H₂O. Ber. $\frac{1}{2}$ H₂O 3.75. Gef. $\frac{1}{2}$ H₂O 3.51.

0.1687 g Sbst. bei 100° und 13 mm Druck getrocknet: 0.2885 g CO₂, 0.1156 g H₂O. — 0.1530 g Sbst.: 24.0 ccm N (20°, 759 mm).

C₉H₁₇O₄N₂. Ber. C 46.75, H 7.36, N 18.18.

Gef. » 46.64, » 7.61, » 17.92.

Die wasserfreie Substanz ist hygroskopisch. Beim Liegen an feuchter Luft hatte das lockere Pulver schon nach 40 Minuten 5 pCt. an Gewicht zugenommen. Nach 13 Stunden betrug die Zunahme 5.5 pCt.

Das Dialanyl-alanin ist leicht löslich in kaltem Wasser, dagegen sehr schwer in absolutem Alkohol. Die wässrige Lösung zeigt gegen Lakmus schwach saure Reaction; auf Zusatz von Natronlauge und wenig Kupfervitriollösung entsteht eine ins Violette spielende Blaufärbung. Das Tripeptid ist fast geschmacklos, vorübergehend tritt ein schwach süßlicher Geschmack auf.

Wird die wässrige Lösung mit gefällttem Kupferoxyd erhitzt, so entsteht eine tiefblau, violettstichig gefärbte Flüssigkeit, aus der sich beim Einengen auf dem Wasserbade das Kupfersalz als amorphe Masse abscheidet. Es löst sich sehr leicht in Wasser, ziemlich schwer dagegen in absolutem Alkohol und garnicht in Aether.

422. A. Gutbier und A. Krell:

Zur Kenntniss der Halogenverbindungen des Palladiums.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Kgl. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 29. Juni 1905).

Bei den Versuchen, Verbindungen aufzufinden, welche für die von uns in Angriff genommene Atomgewichtsbestimmung des Palladiums geeignet sein würden, haben wir einige neue Doppelsalze des Palladochlorides und -Bromides dargestellt und auch zum ersten Male Derivate des Palladibromides erhalten, über die wir hier kurz berichten möchten.

Zunächst haben wir nachgewiesen, dass das Ammoniumpalladochlorid die von Wilm¹⁾ aufgestellte Formel $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_6$ besitzt, also nicht, wie Kaue²⁾ angegeben hat, 1 Mol. Krystallwasser enthält; dann haben wir auch die bisher unbekanntten Chloropalladite des Cäsiums und Rubidiums in krystallisirtem Zustande gewonnen und durch Behandlung ihrer wässrigen Lösung mit Chlorgas in die entsprechenden Derivate des Palladichlorides überführen können.

Auch von dem Palladobromid haben wir mehrere, schön krystallisirende Doppelsalze dargestellt, aus deren wässrigen Lösungen durch Bromdampf die entsprechenden, tiefdunkel gefärbten und schwerlöslichen Derivate des Palladibromides abgeschieden werden; das Palladibromid selbst ist zwar ebensowenig als das Palladichlorid in freiem Zustande zu erhalten, ist aber höchstwahrscheinlich in der mit Brom versetzten Lösung des Palladobromides enthalten.

Diese letztgenannten, ausserordentlich gut krystallisirenden Doppelsalze entsprechen der allgemeinen Formel Me_2PdBr_6 und sind durch-

¹⁾ Diese Berichte 13, 1198 [1880].

²⁾ Phil. Transact. 1842, I, 276.