

### 133. Emil Fischer und Arnold Schulze: Synthese von Polypeptiden. XVI. Derivate des *d*-Alanins.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 25. Februar 1907.)

Für den Vergleich mit den Bestandteilen der natürlichen Peptone sind die optisch-aktiven Polypeptide besonders wichtig. Wir haben deshalb einige neue Derivate des *d*-Alanins studiert. Am meisten Interesse darunter verdient die Kombination mit dem Glykokoll, das Glycyl-*d*-alanin, weil es sich höchstwahrscheinlich unter den Spaltprodukten des Seidenfibroins befindet<sup>1)</sup>. In der Tat hat sich das aus dem künstlichen Dipeptid gewonnene Anhydrid mit einem aus der Seide dargestellten Produkt identisch gezeigt.

Ferner haben wir die Kombination des *d*-Alanins mit der inaktiven  $\alpha$ -Brompropionsäure genauer untersucht. Wie früher<sup>2)</sup> dargelegt wurde, müssen dabei 2 stereoisomere Formen, das *d*-Brompropionyl-*d*-alanin und das *l*-Brompropionyl-*d*-alanin, entstehen, welche nur in der ersten Hälfte des Moleküls sterische Antipoden sind. Solche Körper können so verschiedene Löslichkeit haben, daß ihre Trennung durch Krystallisation leicht gelingt. Ein Beispiel dafür bieten die beiden isomeren Bromisocapronyl-*l*-asparagine<sup>3)</sup> und ein zweiter, ähnlicher Fall soll demnächst für das Bromisocapronyl-*l*-leucin beschrieben werden. Außerdem gibt es noch drei andere Möglichkeiten: Die beiden Isomeren haben so gleiche Löslichkeit, daß ihre Trennung durch Krystallisation praktisch unmöglich wird, oder sie sind isomorph und bilden Mischkrystalle, oder sie erzeugen Verbindungen nach festen äquimolekularen Verhältnissen<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> E. Fischer und E. Abderhalden: Bildung eines Dipeptids bei der Hydrolyse des Seidenfibroins. Diese Berichte **39**, 752 [1906].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **39**, 565 [1906]. <sup>3)</sup> Diese Berichte **37**, 4591 [1904].

<sup>4)</sup> Auf den letzten Fall hat zuerst Hr. A. Ladenburg hingewiesen (diese Berichte **27**, 75 [1894]), als er beobachtete, daß die Spaltung des  $\beta$ -Pipicolins durch Krystallisation des Bitartrats aus Wasser in der Hitze mißlingt, in der Kälte aber durchführbar ist. Bald darauf (diese Berichte **27**, 3225 [1894]) habe ich für die Verbindungen der Zuckergruppe ausführlicher die Frage diskutiert, ob Substanzen, die sich nur für einen Teil ihrer asymmetrischen Kohlenstoffatome wie Antipoden verhalten, Verbindungen bilden können, die der Traubensäure vergleichbar sind, und die man deshalb als partiell-racemische bezeichnen könnte.

Aus dem Vergleich der *d*-Mannon- und der *d*-Gluconsäure einerseits, sowie des *l*-mannonsauren und *d*-gluconsauren Calciums andererseits kam ich zu dem Schluß, daß die Neigung zur Entstehung partiell-racemischer Verbindungen nicht groß sei. Bei dieser Betrachtung hatte ich allerdings nicht

In dem gut krystallisierenden  $\alpha$ -Brompropionyl-*d*-alanin, das aus inaktivem  $\alpha$ -Brompropionylbromid und *d*-Alanin in guter Ausbeute entsteht, haben wir nun ein Präparat angetroffen, das nach dem Drehungsvermögen sich wie ein Gemenge aus gleichen Teilen der beiden Isomeren verhält, das ferner durch Krystallisation aus Wasser seine Eigenschaften nicht verändert, und das demnach in die letzte Kategorie der Verbindungen nach molekularen Verhältnissen gehören könnte.

Da aber die krystallographische Untersuchung nur unvollkommene Resultate gab und auch die anderen Methoden zur Kennzeichnung wirklicher Verbindungen nach festen Verhältnissen aus praktischen Gründen bisher nicht angewandt werden konnten, so müssen wir die Frage noch als eine offene betrachten; wenn wir trotzdem das Produkt aus Bequemlichkeitsgründen als *dl*- $\alpha$ -Brompropionyl-*d*-alanin bezeichnen, so geschieht es also unter dem Vorbehalt, daß seine Homogenität noch nicht bewiesen ist.

solche salzartige Substanzen gemeint, (die durch Kombination einer racemischen Säure mit einer aktiven Base oder einer racemischen Base mit einer aktiven Säure entstehen, weil hier die Bedingungen für die Bildung von Verbindungen nach festen Verhältnissen, die man auch als Doppelsalze auffassen kann, andere sind. Hr. Ladenburg hat später den Ausdruck »partielle Racemie« auf solche Fälle ausgedehnt, und es ist ihm gelungen, einige Beispiele zu finden, wo die Beobachtungen zweifellos auf das Vorhandensein von Verbindungen nach molekularen Verhältnissen hinweisen (diese Berichte **81**, 524. 937, 1969 [1898]; **82**, 50 [1899]; **86**, 1649 [1903]).

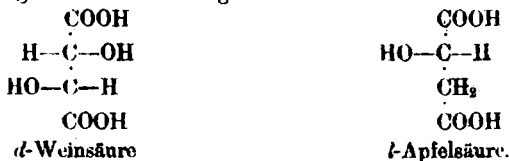
Selbstverständlich kann man hier immer noch den Einwurf machen, daß es sich um Doppelsalze handelt, deren Bildung nicht durch den Gegensatz im sterischen Bau bedingt zu sein braucht, und ich glaube deshalb sagen zu dürfen, daß für partiell-racemische Verbindungen in dem engeren Sinne, wie ich sie früher im Auge gehabt habe, noch kein sicher festgestelltes Beispiel vorliegt. So ist auch die kurze Bemerkung gemeint, die ich vor Jahresfrist (diese Berichte **89**, 565 [1906]) über die nicht trennbaren Gemische von Kombinationen aktiver Aminosäuren mit inaktiven Bromfettsäuren machte. Ich bin auch jetzt noch der Meinung, daß diese wegen der großen Ähnlichkeit der Zusammensetzung vielfach Mischkrystalle bilden; ich will aber damit keineswegs die Möglichkeit bestreiten, daß auch hier einmal Verbindungen nach molekularen Verhältnissen gefunden werden, die dann den Namen partiell-racemische Verbindungen in dem von mir ursprünglich angenommenen Sinne verdienen. Ich habe übrigens keinen Grund, gegen die Erweiterung, die Hr. Ladenburg dem Ausdruck »partielle Racemie« gegeben hat und die von verschiedenen Fachgenossen angenommen worden ist, Einspruch zu erheben. Wohl aber glaube ich, daß man dann noch einen Schritt weiter gehen und unter die halbracemischen Verbindungen auch ein Doppelsalz von saurem *d*-weinsäurem und *l*-äpfelsäurem Ammonium zählen darf, das Pasteur vor

Wird die Bromverbindung durch Ammoniak in das Dipeptid verwandelt, so gelingt es verhältnismäßig leicht, aus der Reaktionsmasse reines *d*-Alanyl-*d*-alanin abzuscheiden; obschon die Ausbeute nicht besonders gut ist, dürfte dieser Weg für die praktische Darstellung des Dipeptides der früher beschriebenen Methode<sup>1)</sup> vorzuziehen sein.

#### Chloracetyl-*d*-alanin.

5 g *d*-Alanin (für Hydrochlorat  $[\alpha]_D = +10.2^\circ$ ) wurden in 57 ccm *n*-Natronlauge (1 Mol.) gelöst und unter starkem Schütteln und Kühlen durch eine Kältemischung abwechselnd in kleinen Portionen 8 g Chloracetylchlorid (1.2 Mol.) und 98 ccm *n*-Natronlauge im Laufe von 15—20 Minuten eingetragen. Nachdem die alkalische Flüssigkeit mit 20 ccm  $\frac{1}{2}$ -*n*. Salzsäure übersättigt und unter stark vermindertem Druck (12—14 mm) zum dicken Brei verdampft war, wurde mit 70 ccm Aceton ausgekocht, filtriert, über Nacht stehen gelassen, wieder filtriert und das Aceton im Vakuum möglichst verdampft. Beim längeren Stehen in der Kälte scheidet der sirupartige Rückstand langsam Kristalle ab. Rascher geht die Krystallisation, wenn man impfen kann

34 Jahren entdeckte (Jahresbericht f. Chem. 1858, 417); denn die beiden Säuren sind in bezug auf die eine Hälfte des Moleküls sterische Antipoden, wie die Konfigurationsformeln zeigen:



Da nun *l*-Weinsäure und *l*-Äpfelsäure kein derartiges Doppelsalz bilden, wie Pasteur ausdrücklich betont, so liegt die Vermutung nahe, daß der sterische Gegensatz im ersten Falle die Vereinigung der Ammoniumsalze bewirkt, obschon das zweite asymmetrische Kohlenstoffatom in der Äpfelsäure fehlt. In der kürzlich erschienenen Schrift von W. Meyerhoffer »Gleichgewichte der Stereomeren« findet sich S. 62 allerdings eine vorläufige Privatmitteilung von Bruni, daß das vermeintliche Doppelsalz ein isomorphes Gemisch sei.

Solche Mischkrystalle würden ein Mittelding zwischen den wahren halbracemischen Verbindungen nach äquimolekularen Verhältnissen und den bloßen mechanischen Gemischen sterischer Halb-Antipoden sein. Ob man bei ihnen auch von partieller Racemie reden soll, wie ich es einmal getan habe (a. a. O.), ist eine formale Frage, die ich jetzt verneinen möchte, weil dadurch Verwirrung entstehen kann. Besser würde der Ausdruck »partielle Pseudoracemie« passen, der sich an die von Pope und Kipping entdeckte Pseudoracemie anlehnt. Indessen scheint mir ein besonderer Name für diesen Fall vorläufig entbehrlich zu sein.

Emil Fischer.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 39, 465 [1906].

und bei 0° unter öfterem Umrühren stehen läßt. Die halbfeste Masse wurde dann mit wenig kaltem Essigäther angerieben, abgesaugt und zwischen Filtrierpapier scharf gepreßt. Die Mutterlauge gab beim Verdunsten und längeren Stehen noch eine Krystallisation. Die Ausbeute war schlechter als beim Racemkörper, der besser krystallisiert.

Zur völligen Reinigung wurde das Rohprodukt in etwa der 12-fachen Menge heißem Essigäther rasch gelöst, vom geringen Rückstand abfiltriert und die in gelinder Wärme konzentrierte Lösung der Krystallisation überlassen. Die Verbindung scheidet sich dann in hübschen, ziemlich schweren, farblosen Krystallen ab, die abgesaugt und mit einem Gemisch von Essigäther und Petroläther gewaschen wurden.

Für die Analyse wurde im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1915 g Sbst.: 0.2571 g CO<sub>2</sub>, 0.0848 g H<sub>2</sub>O. — 0.1984 g Sbst.: 0.1712 g N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. — 0.1544 g Sbst.: 12 ccm N (21°, 758 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 36.26, H 4.83, N 8.46, Cl 21.45.

Gef. » 36.62, » 4.95, » 8.82, » 21.34.

Das Chloracetyl-*d*-alanin schmilzt bei 93.5—94.5° (korr.); es ist in Wasser und auch in Alkohol und warmem Aceton leicht löslich, dagegen in Äther und Petroläther fast unlöslich. Beim Verdunsten der wäßrigen Lösung scheidet es sich in eisblumenähnlichen Gebilden ab, die meist aus kleinen Blättchen bestehen. Aus Aceton oder Essigäther scheidet es sich in größeren, rhombenähnlichen Platten ab.

Für die optische Untersuchung diente die wäßrige Lösung:

0.3638 g Sbst. wurden in 3.5 ccm Wasser zu 4.1976 g Gesamtgewicht gelöst; bei dem Prozentgehalt 8.6668 und dem spez. Gew. 1.026 drehte diese Lösung bei 20° Na-Licht im 1-dm-Rohr 4° nach links. Also  $[\alpha]_D^{20} = -45^{\circ}$  ( $\pm 0.2^{\circ}$ ).

Glycyl-*d*-alanin, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO.NHCH(CH<sub>3</sub>)COOH.

Ähnlich der Darstellung des inaktiven Dipeptids werden 5 g Chloracetyl-*d*-alanin mit 25 ccm wäßrigem Ammoniak von 25% Gehalt 3 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, dann die Lösung auf dem Wasserbade bis zum dicken Syrup eingeengt und nun zweimal mit je 20 ccm absolutem Alkohol verdampt.

Den beim Erkalten fast fest gewordenen Rückstand löst man in 6 ccm heißem Wasser, fügt 150 ccm heißen absoluten Alkohol unter Umschütteln zu und läßt mehrere Stunden bei 0° stehen. Das krystallinisch ausgefallene Dipeptid wird abgesaugt und über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet. Den am Glase zurückgebliebenen öligen Teil bringt man wie vorher durch Lösen in wenig heißem Wasser und Versetzen mit der ca. 30-fachen Menge heißem absolutem Alkohol

zur Krystallisation. Diese Operation muß eventl. noch einmal wiederholt werden, um sämtliches Glycyl-*d*-alanin krystallisiert zu erhalten. Die Rohausbeute betrug nur 2 g oder 45% der Theorie.

Nach dem Umkrystallisieren in der eben beschriebenen Weise aus 20 ccm heißem Wasser und 600 ccm heißem absolutem Alkohol sank die Ausbeute auf 1.9 g. Aus den Mutterlaugen erhält man nur noch unbedeutende Mengen Dipeptid.

Zur vollständigen Reinigung wird es in wenig heißem Wasser gelöst und soviel heißer Alkohol zugegeben, daß die entstehende Trübung beim Umschütteln nicht mehr verschwindet. Beim langsamen Erkalten fällt das Dipeptid in langen, zu Büscheln vereinigten Nadeln oder dünnen Platten aus. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, aber fast unlöslich in den gebräuchlichen indifferenten organischen Lösungsmitteln.

Bei schnellem Erhitzen beginnt es gegen 218° (korr.) sich zu bräunen und schmilzt gegen 233° unter Zersetzung. Auf blaues Lackmuspapier reagiert es schwach sauer.

Zur Analyse wurde im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.1663 g Sbst.: 0.2488 g CO<sub>2</sub>, 0.1018 g H<sub>2</sub>O. — 0.1522 g Sbst.: 25.4 ccm N (28.5°, 761 mm).

(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 41.09, H 6.85, N 18.78.

Gef. » 40.80, » 6.83, » 19.18.

Nach öfterem Umkrystallisieren aus heißem Wasser und Alkohol wurden für die optische Bestimmung 0.6458 g Sbst. in 6 ccm Wasser zu 7.4422 g Gesamtgewicht gelöst; bei einem Prozentgehalt 8.6776 und dem spez. Gew. 1.0321 drehte diese Lösung bei 20° Na-Licht im 2-dm-Rohr 8.96° nach links. Daraus folgt  $[\alpha]_{D}^{20} = -50^{\circ} (\pm 0.2^{\circ})$ .

Kocht man das Dipeptid  $\frac{1}{4}$  Stunde mit in Wasser aufgeschlämmtem gefälltem Kupferoxyd, so erhält man nach dem Filtrieren eine tiefblaue Lösung, die beim Verdunsten an der Luft eine glasartige, amorphe Masse bildet. Setzt man zu der konzentrierten, tiefblauen Lösung Alkohol, so fallen nach einiger Zeit mikroskopische, hellblaue, kurze Prismen mit zugespitzten Enden aus.

#### Hydrolyse des Glycyl-*d*-alanins.

Da nicht allein das freie Dipeptid, sondern auch seine salzsaure Lösung stark nach links dreht, so läßt sich der Verlauf der Hydrolyse optisch sehr bequem verfolgen. Wir haben deshalb hier einen ähnlichen quantitativen Versuch ausgeführt, wie er früher für das *d*-Alanyl-*d*-alanin<sup>1)</sup> beschrieben wurde.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 39, 466 [1906].

Eine Lösung von 0.6204 g Glycyl-*d*-alanin in 8 ccm 10-prozentiger Salzsäure, die das Gesamtgewicht 8.9672 g und den Prozentgehalt 6.9185 hatte, drehte vor der Hydrolyse im 1-dm-Rohr Na-Licht  $4.28^\circ$  nach links. Nach vollständiger Hydrolyse muß sie nach der Menge des entstandenen *d*-Alanins  $0.62^\circ$  nach rechts drehen.

Diese Lösung wurde im geschlossenen Rohre im stark siedenden Wasserbade erhitzt und von Zeit zu Zeit nach dem Abkühlen die Drehung bestimmt. Die folgende Tabelle enthält die Resultate und in Kolonne 3 die daraus berechneten Procente des hydrolysierten Dipeptids. Die Zahlen sind insofern nicht ganz genau, als die Zeit der Anheizung und der Abkühlung des Rohres nicht exakt bestimmt wurde; aber der hierdurch verursachte Fehler dürfte nicht besonders groß sein.

Dauer der Erhitzung in Stunden	Drehung	Hydrolysiert %
0	$-4.28^\circ$	0
3	$-0.75^\circ$	72.0
5	$+0.04^\circ$	88.2
7	$+0.48^\circ$	97.1
9	$+0.54^\circ$	98.4
11	$+0.64^\circ$	100
21	$+0.65^\circ$	100
	theor. $+0.62^\circ$	

Man erkennt, daß nach 7-stündigem Erhitzen die Hydrolyse so gut wie beendet ist.

Die Hydrolyse des Glycyl-*d*-alanins verläuft also etwas rascher als diejenige des *d*-Alanyl-*d*-alanins, was bei seinem geringeren Molekulargewicht nicht überraschend ist.

#### Glycyl-*d*-alanin-anhydrid.

Die Verbindung läßt sich sowohl aus dem Glycyl-*d*-alaninester wie aus dem Chloracetyl-*d*-alaninester mit Ammoniak gewinnen.

Im ersten Falle werden 1.5 g Glycyl-*d*-alanin mit 15 g absolutem Alkohol übergossen, getrocknetes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet, der Alkohol unter stark vermindertem Druck verdampft und dieselbe Operation mit 10 g absolutem Alkohol wiederholt.

Der feste Rückstand ist das Hydrochlorat des Glycyl-*d*-alanin-äthylesters, das aus heißer, alkoholischer Lösung leicht in feinen Nadelchen krystallisiert. Zur Umwandlung in das Anhydrid löst man in 25 ccm heißem Alkohol und trägt die Flüssigkeit allmählich unter Schütteln in 25 ccm stark gekühltes, bei  $0^\circ$  gesättigtes, alkoholisches Ammoniak ein. Zum Schluß wird die Flüssigkeit noch bei  $0^\circ$  mit

Ammoniak gesättigt und bleibt dann in der Kälte stehen. Schon nach einer Stunde beginnt die Krystallisation des Anhydrids, dem sich später auch Chlorammonium beimengt. Nach 12 Stunden wird die Krystallmasse abgesaugt und zur Entfernung des Chlorammoniums mit 2 cem eiskaltem Wasser ausgelaugt. Aus der alkoholischen Mutterlauge gewinnt man durch Verdampfen und Auslaugen des Rückstandes mit wenig eiskaltem Wasser eine neue Menge des Anhydrids.

Zur weiteren Reinigung wird dies in etwa 6 cem heißem Wasser gelöst und durch Abkühlen auf 0° wieder krystallisiert: erhalten 0.5 g und aus der Mutterlauge 0.3 g chlorfreies Produkt, so daß die Gesamtausbeute 0.8 g oder 61 % der Theorie betrug.

Zur Analyse wurde es bei 100° getrocknet.

0.1306 g Sbst.: 0.2238 g CO<sub>2</sub>, 0.0734 g H<sub>2</sub>O. — 0.1832 g Sbst.: 34.5 cem N 20°, 777 mm).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 46.88, H 6.41, N 21.88.

Gef. » 46.74, » 6.29, » 22.11.

Das Anhydrid färbt sich beim schnellen Erhitzen im Capillarrohr gegen 240° (korr.) dunkel und schmilzt nicht ganz konstant bis etwa 247° zu einer dunkeln Masse, wobei gleichzeitig ein kleiner Teil sublimiert.

Es löst sich leicht in weniger als der 4-fachen Menge heißem Wasser und krystallisiert aus solcher konzentrierten Lösung beim Erkalten sofort in mikroskopisch feinen, vielfach kugel- oder sternförmig verwachsenen Nadeln. In heißem Alkohol ist es auch ziemlich leicht löslich, dagegen in Äther und Petroläther äußerst schwer löslich. Es hat einen schwach bitteren Nachgeschmack. Seine wäßrige Lösung nimmt gefälltes Kupferoxyd beim kurzen Kochen gar nicht auf.

Für die optische Bestimmung wurden 0.3482 g Substanz in 7 cem Wasser in gelinder Wärme zu 7.4281 g Gesamtgewicht gelöst; bei dem Prozentgehalt 1.6876 und dem spez. Gewicht 1.0113 drehte bei 20° diese Lösung Na-Licht im 2-cem-Rohr 0.49° nach links. Daraus folgt  $[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ (\pm 0.3^\circ)$ .

Zwei andere Bestimmungen gaben unter denselben Bedingungen — 4.9° und — 5.0°. Als Mittel kann man also annehmen:

$$[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ.$$

Die Verbindung ist zweifellos identisch mit dem Produkt, das von E. Fischer und E. Abderhalden<sup>1)</sup> aus dem Seidenfibroin gewonnen wurde. Der einzige Unterschied zeigte sich in der spez. Drehung, die bei dem Produkt aus Seide nur — 3.9° gefunden wurde; aber das erklärt sich durch eine Beimischung des Racemkörpers, der bei der ziemlich brutalen Behandlung des Seidenfibroins mit starker Salzsäure wohl entstehen kann.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 39, 756 [1906].

Rascher als aus dem Glycyl-*d*-alanin läßt sich das Anhydrid aus dem

#### Chloracetyl-*d*-alaninäthylester

durch Ammoniak bereiten. Zur Darstellung des Esters verfährt man ähnlich wie beim Racemkörper<sup>1)</sup>:

10 g reines *d*-Alanin werden in bekannter Weise zweimal mit je 50 cem Alkohol und gasförmiger Salzsäure verestert. Beim Verdampfen des Alkohols unter geringem Druck bleibt der salzsaure Ester schön krystallisiert zurück. Daraus wird in der bekannten Weise durch Überschichten mit Äther, Zusatz von Kaliumcarbonat und konzentriertem Alkali der freie Ester bereitet. Für die Kuppelung mit dem Chloracetylchlorid kann die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung des Esters direkt benutzt werden.

Man kühlt zu diesem Zwecke in einer Kältemischung stark ab und gießt in mehreren Portionen eine Mischung von 5 g frisch destilliertem Chloracetylchlorid und 30 cem trockenem Äther zu. Der hierbei entstehende salzsaure *d*-Alaninester fällt zuerst als Sirup aus, erstarrt aber besonders beim Impfen sehr rasch krystallinisch. Er wird nach 2-stündigem Stehen in Eiswasser filtriert. Seine Menge betrug 6.1 g. Die ätherische Lösung hinterläßt beim Verdampfen im Vakuum einen öligen Rückstand, der nach einiger Zeit von selbst erstarrt. Noch rascher geht das, wenn man ihn mit der doppelten Menge Petroläther versetzt und unter Reiben stark abkühlt. Er wird abgesaugt und mit wenig kaltem Petroläther gewaschen. Die Mutterlauge gibt nach dem Eindunsten und neuem Zusatz von Petroläther eine zweite, aber geringe Krystallisation. Die Gesamtausbeute betrug 7.6 g, d. i. 70 % der Theorie, berechnet auf das angewandte *d*-Alanin, und mehr als 90 %, berechnet auf die Menge des Alaninesters, da die Hälfte des letzteren der Reaktion als Hydrochlorat entzogen wird.

Der Ester läßt sich aus warmem Petroläther leicht umkrystallisieren und bildet dann feine, farblose Nadeln; er ist dem Racemkörper sehr ähnlich, schmilzt aber etwas niedriger: bei 41—42° (korr.).

Durch alkoholisches Ammoniak läßt sich der Ester direkt in Glycyl-alaninanhydrid überführen. Bei gewöhnlicher Temperatur geht die Reaktion recht langsam. Bei 100° ist sie in einigen Stunden beendet, aber leider wird dabei ein nicht unerheblicher Teil der Substanz racemisiert:

2 g Chloracetyl-*d*-alaninester wurden in 15 cem methylalkoholisches, bei 0° gesättigtes Ammoniak eingetragen. Nach 18-stündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur waren 0.2 g Anhydrid abgeschieden. Nach 24-stündigem

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 2112 [1903].



Stehen bei 37° waren weitere 0.3 g auskrystallisiert. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser zeigt das Produkt alle Eigenschaften des Glycyl-*d*-alanin-anhydrids. Nur wurde die spezifische Drehung etwas geringer, und zwar  $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ (\pm 0.3^\circ)$  gefunden. Es scheint also schon bei dieser niederen Temperatur eine geringe Racemisierung stattzufinden. Daß diese bei 100° erheblich größer wird, zeigt der folgende Versuch:

1.5 g Chloracetyl-*d*-alaninester wurden mit 15 ccm einer bei 0° gesättigten äthylalkoholischen Lösung von Ammoniak im verschlossenen Rohr 4 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Erkalten hatte sich eine reichliche Menge von Krystallen ausgeschieden, die nach dem Trocknen mit 2 ccm eiskaltem Wasser zur Entfernung des Chlorammoniums ausgelaugt wurden. Die Menge des rückständigen Anhydrids betrug 0.33 g. Aus der alkoholischen Mutterlauge wurden durch Abdampfen und Auslaugen des Rückstandes mit eiskaltem Wasser weitere 0.3 g rohes Anhydrid erhalten. Die erste Menge zeigte nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser das Drehungsvermögen  $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ (\pm 0.4^\circ)$ , woraus man schließen muß, daß das Präparat ziemlich stark, etwa zu 30 0/0, racemisiert war.

Daraus folgt, daß für die Darstellung des optisch reineren Anhydrids der zwar ziemlich umständliche Weg über das reine Dipeptid am meisten geeignet ist.

#### *d*- $\alpha$ -Brompropionyl-*d*-alanin.

Von den 4 Kombinationen der beiden aktiven Brompropionsäuren und der beiden aktiven Alanine sind das *l*-Brompropionyl-*d*-alanin und das *d*-Brompropionyl-*l*-alanin bekannt<sup>1)</sup>. Für die Darstellung der dritten, oben genannten Form haben wir eine *d*-Brompropionsäure benutzt, die aus *l*-Alanin durch Brom und Stickoxyd bereitet war und das Drehungsvermögen  $\alpha_D = +40.28^\circ$  besaß. Sie wurde in der bekannten Weise in das entsprechende Chlorid verwandelt und 3.6 g des letzteren abwechselnd mit 27.5 ccm gekühlter *n*-Natronlauge in kleinen Portionen in eine durch eine Kältemischung gekühlte Lösung von 2.4 g *d*-Alanin in 27 ccm *n*-Natronlauge unter kräftigem Schütteln eingetragen. Nachdem dann die Flüssigkeit mit 10.2 ccm <sup>5</sup>/<sub>11</sub>-*n*-Salzsäure versetzt und unter stark vermindertem Druck (10 mm) zur Trockne verdampft war, wurde der Rückstand im Soxhletschen Extraktionsapparat zweimal mit je 100 ccm gewöhnlichem Äther einige Stunden extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers schieden sich 2.8 g *d*-Brompropionyl-*d*-alanin aus.

Von dem auf dem Extraktionsfilter gebliebenen Rückstand wurde durch Umkrystallisieren aus der ca. 3-fachen Menge heißem Wasser noch 1 g gewonnen, so daß die Rohausbente 3.8 g betrug. Nach dem

<sup>1)</sup> E. Fischer und K. Raske, diese Berichte **39**, 3988 und 3992 [1906].

Umkristallisieren aus der 4-fachen Menge heißem Wasser blieben 2.5 g, und durch Verarbeiten der vereinigten Mutterlaugen resultierten noch 1 g, so daß die Ausbeute an gereinigter Substanz auf 3.5 g oder 74 % der Theorie stieg.

Bei schnellem Erhitzen schmolz sie unter Gasentwicklung und Bräunung gegen 175° (korr.) nachdem vorher Sinterung eingetreten war.

Das *d*-Brompropionyl-*d*-alanin ist leicht löslich in Methylalkohol, etwas schwerer in Äthylalkohol und Essigäther, noch schwerer in Wasser, schwer löslich in Äther, Benzol und Chloroform, so gut wie unlöslich in Petroläther. Aus Wasser oder Alkohol erhält man es in schönen, oktaederähnlichen Krystallen.

Zur optischen Bestimmung wurden 0.1678 g in Wasser zu 7.1585 g Gesamtgewicht gelöst; bei dem Prozentgehalt 2.3440 und dem spez. Gew. 1.0064 drehte diese Lösung bei 21° Na-Licht im 2-dm-Rohr 0.78° nach links. Also ist  $[\alpha]_D^{21} = -16.5^\circ (\pm 0.4^\circ)$ . Nach nochmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser betrug die spez. Drehung  $-16.4^\circ (\pm 0.4^\circ)$ . (0.1712 g Sbst. zu 7.0704 g Gesamtgewicht gelöst; beim Prozentgehalt 2.4214 und spez. Gew. 1.0069 drehte die Lösung im 2-dm-Rohr 0.80° nach links.)

Zur optischen Bestimmung in Methylalkohol wurden 0.4800 g Sbst. zu 4.5798 g Gesamtgewicht gelöst; bei dem Prozentgehalt 10.481 und dem spez. Gewicht 0.8377 drehte diese Lösung bei 21° Natriumlicht im 1-dm-Rohr 0.06° nach rechts. Also ist  $[\alpha]_D^{21} = +0.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ .

Zur Analyse wurde im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet:

0.1981 g Sbst.: 0.2324 g CO<sub>2</sub>, 0.0782 g H<sub>2</sub>O. — 0.1990 g Sbst.: 11.1 ccm N (23°, 761 mm). — 0.1990 g Sbst.: 0.1688 g AgBr.

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NBr. Ber. C 32.14, H 4.46, N 6.25, Br 35.71.  
Gef. » 31.99, » 4.43, » 6.26, » 36.09.

#### *dl*- $\alpha$ -Brompropionyl-*d*-alanin.

Wie in der Einleitung bemerkt, bezeichnen wir mit obigem Namen das Produkt, welches aus *d*-Alanin und inaktiver Brompropionsäure entsteht, und das entweder ein Gemisch oder eine halbracemische Verbindung von dem zuvor beschriebenen *d*-Brompropionyl-*d*-Alanin und dem ebenfalls bekannten *l*-Brompropionyl-*d*-alanin ist.

Da das *d*-Alanin ziemlich schwer zu bereiten, das inaktive Brompropionylbromid aber ein käufliches billiges Präparat ist, so empfiehlt es sich, letzteres im Überschuß zu nehmen. Dementsprechend wurden 5 g *d*-Alanin in 57 ccm *n*-Natronlauge gelöst und dann in der üblichen Weise unter guter Kühlung abwechselnd 24 g  $\alpha$ -Brompropionylbromid (2 Mol.) und 180 ccm *n*-Natronlauge eingetragen. Zum Schluß wurde mit 30 ccm <sup>5</sup>/<sub>11</sub>-*n*. Salzsäure angesäuert und unter 10—15 mm Druck auf etwa <sup>1</sup>/<sub>4</sub> des Volumens eingedampft. Beim Abkühlen schied sich der größte Teil des Brompropionyl-alanins ab. Aus den Mutterlaugen

wurde durch weiteres Verdampfen unter geringem Druck eine zweite Krystallisation gewonnen. Die Ausbeute betrug ungefähr 10 g oder 80 % der Theorie.

Sie wurde aus der  $1\frac{1}{2}$ -fachen Menge heißem Wasser umkrystallisiert. Für die Analyse wurde nochmals aus heißem Wasser umgelöst und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet:

0.1872 g Sbst.: 0.2227 g  $\text{CO}_2$ , 0.0780 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1977 g Sbst.: 10.8 ccm N (17°, 747 mm). — 0.1480 g Sbst.: 0.1245 g AgBr.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NBr}$ . Ber. C 32.14, H 4.46, N 6.25, Br 35.71.

Gef. » 32.44, » 4.66, » 6.23, » 35.80.

Das Produkt war leicht löslich in Methylalkohol, etwas schwerer in Äthylalkohol und Essigäther, ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser und Äther und fast unlöslich in Petroläther. Aus warmem Wasser oder Alkohol krystallisiert es in hübsch ausgebildeten Formen von mehreren Millimetern Durchmesser.

Hr. Dr. von Wolff, Privatdozent der Mineralogie an der hiesigen Universität, hatte die Güte, uns darüber folgendes zu berichten:

»Die Krystalle zeigen einen tetragonalen Habitus, sind aber nicht tetragonal, sondern rhombisch oder monoklin. Die Winkel weichen nur wenig von der tetragonalen Anlage ab. Die Krystalle sind aber nicht einachsig, sondern zweiachsig mit kleinem Winkel der optischen Achsen. Schnitte der I. Mitte zeigen Felderteilungen und verschiedene Lagen der Achsenebene.« Leider konnte er nicht feststellen, ob die Krystalle ganz einheitlich waren, oder ob sie vielleicht hemiedrische Flächen besaßen, durch die man sie hätte voneinander unterscheiden können.

Die Substanz hat, wie ihre Verwandten, keinen guten Schmelzpunkt. Beim schnellen Erhitzen im Capillarrohr beginnt sie gegen 170° (korr.) zu sintern und schmilzt gegen 173—174° unter Zersetzung.

Wie bei allen derartigen Bromverbindungen ist längeres Kochen der wäßrigen Lösung zu vermeiden, weil dabei eine langsame Zersetzung und Abspaltung von Bromwasserstoff eintritt.

Besonders wichtig schien uns ihr optisches Verhalten. Wir haben deshalb verschiedene Präparate und davon wieder verschiedene Krystallisationen aus Wasser geprüft, und zwar meistens wegen der größeren Löslichkeit in methylalkoholischer Lösung:

0.4810 g Sbst. in 5 ccm Methylalkohol zu 4.4944 g Gesamtgewicht gelöst (Prozentgehalt: 10.702, spez. Gewicht: 0.8401). Drehung bei 18° und Natriumlicht im 1-dm-Rohr 2.37° nach links. Also  $[\alpha]_D^{18} = -26.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ . Nach erneutem Umkrystallisieren aus Wasser war  $[\alpha]_D^{20} = -26.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ .

Ein anderes, auf dieselbe Weise hergestelltes und mehrmals aus Wasser krystallisiertes Präparat zeigte bei weiterem Umkrystallisieren aus Wasser nacheinander folgende spez. Drehungen in methylalkoholischer Lösung: 1) —25.7°, 2) —25.0°, 3) —24.6°.

Die einzelnen Abweichungen sind so gering, daß man eine Trennung der beiden optisch-isomeren Formen, *d*-Brompropionyl-*d*-alanin und *l*-Brompropionyl-*d*-alanin, beim Umkrystallisieren kaum annehmen kann.

In Wasser zeigte das Brompropionyl-*d*-alanin folgende Drehung: 0.1680 g Sbst. in 7 ccm Wasser zu 7.0658 g Gesamtgewicht gelöst. Prozentgehalt 2.3777, spez. Gewicht 1.0064. Drehung bei 23° und Natriumlicht im 2-dm-Rohr 2.03° nach links. Also  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -42.4^{\circ} (\pm 0.4^{\circ})$ .

Diese Zahl kann jetzt zum Vergleich dienen mit den spezifischen Drehungen der Komponenten: Für *d*-Brompropionyl-*d*-alanin ist, wie zuvor angegeben, in wäßriger Lösung  $[\alpha]_{\text{D}} = -16.5^{\circ}$ . Das *l*-Brompropionyl-*d*-alanin wurde zwar bisher nicht in ganz reinem Zustande erhalten, aber nach dem Drehungsvermögen seines Antipoden darf man seine spezifische Drehung in Wasser  $[\alpha]_{\text{D}} = -68^{\circ}$  setzen. Das Mittel von beiden Werten würde  $-42.3^{\circ}$  sein, was mit obiger Zahl sehr gut übereinstimmt. Auch in der äußeren Erscheinung der Krystalle besaß unser Produkt große Ähnlichkeit mit den beiden Komponenten. Leider kann man aus den Schmelzpunkten keinen bestimmten Schluß ziehen, da sie wegen der Zersetzung der Substanz zu unsicher sind.

Aus den vorigen Beobachtungen geht hervor, daß *dl*-Brompropionyl-*d*-alanin aus ungefähr gleichen Teilen *d*-Brompropionyl-*d*-alanin und *l*-Brompropionyl-*d*-alanin besteht. In der Tat haben wir durch Umkrystallisieren eines Gemisches von gleichen Teilen der beiden letzten Substanzen ein Präparat erhalten, das von dem *dl*-Brompropionyl-*d*-alanin nicht zu unterscheiden war. Trotzdem halten wir uns noch nicht für berechtigt, dieses als eine wirkliche Verbindung der beiden Komponenten zu betrachten.

Endlich haben wir noch das *dl*-Brompropionyl-*d*-alanin in der üblichen Weise durch mehrtägiges Stehen seiner Lösung in starkem, wäßrigem Ammoniak in Dipeptid verwandelt und konnten aus der Flüssigkeit verhältnismäßig leicht reines *d*-Alanin-*d*-alanin isolieren. Die Ausbeute betrug 0.8 g aus 4 g Bromkörper; höchst wahrscheinlich entsteht nebenher *l*-Alanin-*d*-alanin, das aber bekanntlich schwerer krystallisiert und das wir deshalb nicht isoliert haben.