

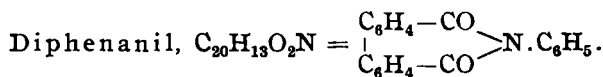
7. Thionylchlorid und Diphenanilsäure,  
HOOC.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CO.NH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Die Säure wurde durch gesondertes Auflösen von äquivalenten Mengen Diphenensäure-anhydrid und Anilin in Benzol und darauffolgendes Vermischen der beiden Lösungen hergestellt; sie fiel dann als Niederschlag aus und schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 176°.

0.3514 g Sbst.: 0.9790 g CO<sub>2</sub>, 0.1616 g H<sub>2</sub>O. — 0.7156 g Sbst.: 28 ccm N (18.5°, 751.5 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 75.71, H 4.73, N 4.41. Gef. C 75.63, H 5.14, N 4.44.

Bei langsamem Verdunsten ihrer alkohol. Lösung wird Diphenanilsäure in Form von derben, weißen, rechtwinkligen Krystallen erhalten. Sie ist löslich in Essigester, Äther, Alkohol und Aceton, unlöslich in Wasser oder Benzol.



Reine Diphenanilsäure (Schmp. 176°) löst sich in der Kälte in Thionylchlorid, aber offenbar findet vor dem Erwärmen des Gemisches keine Reaktion statt, die auch dann noch sehr gelinde verläuft. Der farblose Rückstand wird nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol in Form langer, farbloser Nadeln vom Schmp. 199° erhalten.

0.2486 g Sbst.: 0.7257 g CO<sub>2</sub>, 0.1057 g H<sub>2</sub>O. — 0.4479 g Sbst.: 18.5 ccm N (17°, 742.6 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 80.27, H 4.35, N 4.68. Gef. C 79.63, H 4.75, N 4.66.

Diphenanil wird von heißer konz. Salpetersäure oder Salzsäure nicht angegriffen, von heißer konz. Schwefelsäure jedoch wird es in Anilin und Diphenensäure gespalten. Es ist löslich in Aceton, unlöslich in Äthylacetat oder Wasser.

3. **F. G. Fischer, L. Ertel und K. Löwenberg:**  
**Über 2-Methyl-buten-(2)-al-(4).**

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 14. November 1930.)

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über Phytol<sup>1)</sup> beschäftigen wir uns mit Aufbau-Reaktionen terpen-artiger Substanzen mit offener und geschlossener Kette. Kennzeichnend für alle Naturstoffe dieser Gruppe ist bekanntlich die strenge Gesetzmäßigkeit in der Lage der verzweigten Methyle und der Doppelbindungen (oder des Ringschlusses), die formal durch Aufbau aus ihrem hypothetischen Baustein Isopren (I) erklärlich wird. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß der Kohlenwasserstoff tatsächlicher Baustein bei ihrer Synthese in der Zelle ist; verständlicher erschiene ihre Bildung aus entsprechend konstituierten, reaktionsfähigen Hydroxyl- oder Carbonyl-Verbindungen<sup>2)</sup>. Jedenfalls lassen die Kondensations-Reaktionen solcher Substanzen auch in vitro mannigfaltigere Ergeb-

1) F. G. Fischer u. K. Löwenberg, A. 464, 69 [1928], 475, 184 [1929].

2) vergl. z. B.: O. Aschan, Chem.-Ztg. 49, 689 [1925].

nisse erwarten als die schon nach verschiedenen Richtungen untersuchte Polymerisation des Isoprens.

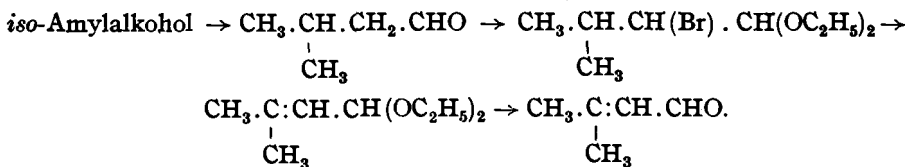


In diesem Zusammenhange ist die Darstellung und Kenntnis des ungesättigten C<sub>5</sub>-Aldehyds mit verzweigter Methylgruppe, des 2-Methyl-buten-(2)-als-(4) (II), von Wichtigkeit.

In einer Notiz über die Umlagerung tertiärer Acetylen-carbinole zu ungesättigten Aldehyden mit Ameisensäure erwähnt H. Rupe<sup>3)</sup>, daß Dimethyl-äthynyl-carbinol in wenig guter Ausbeute „Isopropyliden-acetaldehyd“ (II) liefert. Im Laufe seiner späteren Veröffentlichungen über die genannte Umlagerungs-Reaktion wird der „Isopropyliden-acetaldehyd“ in einer Patentschrift<sup>4)</sup> nur durch den Schmp. von 244° seines Semicarbazons gekennzeichnet.

Übereinstimmend mit der Rupeschen Angabe fanden wir die Ameisensäure-Umlagerung schlecht geeignet für die Darstellung des Aldehyds. Nach kurzem Erhitzen von Dimethyl-äthynyl-carbinol mit Ameisensäure ließ sich in geringer Menge eine Carbonyl-Verbindung nachweisen, die jedoch ein Semicarbazon vom Schmp. 221—222° lieferte. Schmp. des *p*-Nitrophenyl-hydrazons 161—162°.

Nachdem auch einige andere Wege zur Darstellung des Methyl-butenals aus Aceton gescheitert waren, haben wir seine Darstellung aus *iso*-Amylalkohol auf folgendem, leicht übersichtlichem Wege ausgearbeitet:



Die Anwendung von Gärungs-Amylalkohol als Ausgangssubstanz hat den Nachteil, daß dem 2-Methyl-butanal-(4), CH<sub>3</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).CH<sub>2</sub>.CHO, das isomere 2-Methyl-butanal-(1), CH<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(CH<sub>3</sub>).CHO, beigemischt ist. Diese Verunreinigung wird aber beim letzten Schritt des formulierten Reaktionsganges beseitigt: Sie befindet sich, vermutlich als  $\alpha$ -Äthyl-acrolein CH<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.C(:CH<sub>2</sub>).CHO, im Vorlauf der Fraktionierung des gewünschten Methyl-butenals.

Das 2-Methyl-buten-(2)-al-(4) siedet unter 730 mm Druck bei 132—133°;  $d_4^{20} = 0.8722$ ,  $n_D^{20} = 1.4526$ . Durch Hydrierung wird reines 2-Methyl-butanal-(4) erhalten. Das Semicarbazon schmilzt bei 221—222°, das *p*-Nitrophenyl-hydrazon bei 161—162°. Diese Derivate sind mit denjenigen identisch, welche wir aus dem Produkt der Umlagerung nach Rupe erhielten.

Über Versuche zur Darstellung von 2-Methyl-2-oxy-butanal-(4) und über Kondensations-Reaktionen des ungesättigten und des Oxy-aldehyds soll noch berichtet werden.

### Beschreibung der Versuche.

Der *iso*-Valeraldehyd wurde aus einem Gärungs-Amylalkohol mit 26% 2-Methyl-butanol-(1) ( $[\alpha]_D^{20} = -1.54^0$ ) dargestellt und durch

<sup>3)</sup> H. Rupe u. E. Kambli, Helv. chim. Acta 9, 672 [1926].

<sup>4)</sup> Engl. Pat. 267954 [1927]; zitiert nach C. 1927, II 1085.

Ausfrieren des Wassers in Aceton-Kohlensäure trocken und mit konstantem Sdp. 90—92° erhalten.  $[\alpha]_D^{20}$  des Aldehyd-Gemisches = +5.5°, entsprechend einem Gehalt von ungefähr 75% 2-Methyl-butanal-(4), da für ein 93-proz. 2-Methyl-butanal-(1)  $[\alpha]_D = +21.91^\circ$  angegeben ist<sup>6)</sup>.

Schmp. des Semicarbazons, 120°, des *p*-Nitrophenyl-hydrasons 115°. Durch Umkrystallisation aus Methanol kann das schwerer lösliche Semicarbazon des 2-Methyl-butanals-(4) (Schmp. 126—127°) von dem leichter löslichen 2-Methyl-butanal-(1)-Derivat (Schmp. 107—108°) getrennt werden<sup>6)</sup>.

#### Darstellung von Brom-methylbutanal-diäthylacetal.

Die Bromierung wird in einem 750 ccm Rundkolben mit Tropftrichter, Rührer mit Quecksilber-Glocke, Calciumchlorid-Rohr und Pentan-Thermometer unter Bestrahlung mit einer starken Osramlampe ausgeführt. 86 g (1 Mol) *iso*-Valeraldehyd in 70 ccm Chloroform werden mit Aceton-Kohlensäure auf -25° abgekühlt und dann bei gleichbleibender Innentemperatur und starkem Rühren im Laufe einer Stunde mit der berechneten Menge Brom im gleichen Volumen Chloroform tropfenweise versetzt. Nach einer weiteren Stunde hat sich die dunkelrote Farbe der Lösung stark aufgehellt, zuweilen bis zur Entfärbung. Man läßt dann — anfangs sehr vorsichtig, später schneller — unter fortgesetztem Kühlen und Rühren 650 ccm absol. Äthylalkohol zufließen. Zur Vervollständigung der Acetalisierung bleibt die Mischung nach Zugabe von 100 g Calciumchlorid 48 Stdn. bei Raum-Temperatur stehen. Sie wird dann in 2 l eiskalte Natriumacetat-Lösung gegossen und die abgetrennte Chloroform-Schicht sofort mit Sodalösung ausgeschüttelt.

Nach wiederholtem Extrahieren der wäßrigen Lösungen mit wenig Chloroform werden die vereinigten Chloroform-Auszüge getrocknet und im Vakuum über Kaliumcarbonat fraktioniert. Die Vorläufe enthalten außer dem Lösungsmittel noch Brom-*iso*-valeraldehyd (Sdp.<sub>13</sub> 40—44°), der zur Gewinnung des gewünschten Acetals erneut mit Alkohol umgesetzt werden kann. Ihre wiederholte Fraktionierung (Widmer-Kolonnen, immer über Kaliumcarbonat) erhöht die Ausbeute an reinem farblosen Brom-acetal vom Sdp.<sub>13</sub> 88—89°<sup>7)</sup> auf 180 g = 75% d. Th. Das völlig reine Brom-acetal hat einen dumpfen, schwachen, aber unangenehmen Geruch, reizt jedoch kaum die Schleimhäute.

$d_D^{20} = 1.1772$ ,  $n_D^{20} = 1.4489$ . — C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Br. M<sub>D</sub> ber. 54.81, gef. 54.60.

2.537 mg Sbst.: 4.22 mg CO<sub>2</sub>, 1.76 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Br. Ber. C 45.16, H 8.01. Gef. C 44.73, H 7.67.

#### Bromwasserstoff-Abspaltung.

Die Abspaltung von Bromwasserstoff gelang durch längeres Erhitzen des Brom-acetals mit geschmolzenem Kaliumhydroxyd: 120 g (0.5 Mol.) Brom-methylbutanal-acetal werden in einem Rundkolben mit 220 g gepulvertem Kaliumhydroxyd versetzt und unter Stickstoff bis zum Schmelzen des Alkalis erhitzt (Bad 170°). Bei gleicher Temperatur werden nun die zwei Schichten mit einem kräftigen Rührer, der durch einen aufgesetzten

<sup>6)</sup> F. Ehrlich, B. 40, 2556 [1907].

<sup>6)</sup> Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

<sup>7)</sup> R. Dworzak u. A. Enenkel, Monatsh. Chem. 50, 449 [1928].

Kühler in den Kolben hineinragt, 4 Stdn. heftig gemischt. Nach dem Erkalten gießt man die farblose Acetal-Schicht vom erstarrten braunen Kaliumhydroxyd-Kaliumbromid ab und löst den Kuchen in wenig Wasser. Der mit Wasser ausgewaschene und dann getrocknete Äther-Auszug dieser wäßrigen Lösung wird mit dem übrigen Roh-Acetal vereinigt und in der Widmer-Kolonnen über gepulvertem Kaliumhydroxyd fraktioniert. Nach 3-maliger Fraktionierung ist das ungesättigte Acetal halogen-frei. Die Ausbeute beträgt 65–70% d. Th. Als Nachlauf gewinnt man geringe Mengen des Brom-acetals zurück, die erneut umgesetzt werden.

Das Methylbutenal-acetal ist eine wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit von würzigem Geruch. Sdp.<sub>730</sub> 163–165°. An der Luft wird es sehr leicht verseift und oxydiert.

$$d_4^{20} = 0.8555, n_D^{20} = 1.4201. — C_8H_{18}O_2 \bar{1}. M_D \text{ ber. } 46.58, \text{ gef. } 46.77.$$

In Chloroform wird nur ungefähr  $\frac{1}{10}$  der berechneten Menge Brom entfärbt, bei einem kleinen Überschuß des Reagens tritt rasch eine dunkelgrüne Färbung auf, die auf Zugabe von Natronlauge nach blutrot umschlägt. Auch Bromwasser wird entfärbt, doch bleibt das Farbenspiel aus. Wasser-freie Oxalsäure färbt grasgrün und verwandelt das Acetal in eine zähe Flüssigkeit, die beim Erwärmen ein sprödes, bernsteinbraunes Harz liefert. Dieses Harz ist in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich, quillt aber unter Benzol stark auf.

#### Verseifung des ungesättigten Acetals.

Nach Zugabe von 10 ccm kalt gesättigter Weinsäure-Lösung zu 53 g (0.3 Mol.) Methylbutenal-acetal beobachtet man beim Schütteln sofortige Durchmischung unter starker Abkühlung. Man gibt dann unter weiterem Schütteln 200 ccm kaltgesättigte Calciumchlorid-Lösung hinzu, die den Aldehyd als schwach grünliche Schicht abscheidet, und zieht die wäßrige Lösung mit kleinen Mengen Äther aus, bis sie mit *p*-Nitrophenyl-hydrazin-Chlorhydrat nur noch eine Trübung gibt. Die Äther-Auszüge werden mit dem Aldehyd vereinigt, mehrfach mit Calciumchlorid-Lösung ausgeschüttelt und über Calciumchlorid getrocknet.

Durch Fraktionierung in der Widmer-Kolonnen unter vermindertem Druck werden ein Vorlauf (5 g bei 26–28°, 60 mm) und eine Fraktion (18 g) vom Sdp.<sub>40</sub> 62–63° erhalten. Sind noch Spuren des Brom-aldehyds anwesend, so tritt gegen Ende der Destillation, besonders leicht bei Luft-Zutritt, völlige Verharzung ein. Der Vorlauf geht unter Atmosphären-Druck bei 77–80° über und besteht, außer einer geringen Menge Äthanol, aus einem stechend riechenden, ungesättigten Aldehyd. Es handelt sich vermutlich um  $\alpha$ -Äthyl-acrolein, das bisher nur unrein bekannt ist<sup>9)</sup>.

Schmp. des Semicarbazons aus Methanol 183–184°, des goldgelben *p*-Nitrophenyl-hydrazons (aus Methanol) 141–142°.

$$4.335 \text{ mg Sbst. : } 1.205 \text{ ccm N (22^\circ, 714 mm). — } C_8H_{11}ON_3. \text{ Ber. N } 29.83. \text{ Gef. N } 30.22.$$

Auch der Hauptlauf läßt sich unzersetzt bei gewöhnlichem Druck destillieren. Sdp.<sub>730</sub> des 2-Methyl-buten-(2)-als-(4) 132–133°. Sein Geruch ist etwas schärfer als der des *iso*-Valeraldehyds, jedoch schwächer als der des Vorlaufes. Er ist sehr autoxydabel, im geschlossenen Gefäß jedoch längere Zeit unverändert haltbar.

$$d_4^{20} = 0.8722, n_D^{20} = 1.4526. — C_8H_8O \bar{1}. M_D \text{ ber. } 24.83, \text{ gef. } 26.03; \text{ EM } + 1.20.$$

<sup>9)</sup> Nach M. Sommelet, Ann. Chim. Phys. [8] 9, 562: Sdp. 80–120°, Schmp. des Semicarbazons im Bloc Maquenne 192.5°.

Das in Methanol sehr schwer lösliche Semicarbazon schmilzt bei 221—222°.  
3.101 mg Subst.: 0.822 ccm N (21°, 738 mm).

$C_6H_{11}ON_3$ . Ber. N 29.83. Gef. N 29.89.

Das violettrote *p*-Nitrophenyl-hydrazon schmilzt bei 161—162°.

4.491 mg Subst.: 9.90 mg CO<sub>2</sub>, 2.45 mg H<sub>2</sub>O. — 3.584 mg Subst.: 0.636 ccm N (24°, 723 mm).

$C_{11}H_{13}O_2N_3$ . Ber. C 60.21, H 5.97, N 19.21. Gef. C 60.12, H 6.11, N 19.40.

Die Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat liefert 2-Methylbutanal-(4) (Schmp. des Semicarbazons 126—127°, des *p*-Nitrophenyl-hydrazons 116°). Sie geht nach der schnellen Aufnahme eines Mols Wasserstoff langsam weiter.

#### 4. Arnold K. Balls und Franz Köhler: Über den Mechanismus der enzymatischen Dipeptid-Spaltung. (XX. Mitteilung zur Spezifität tierischer Proteasen, in der von E. Waldschmidt-Leitz und Mitarbeitern begonnenen Untersuchungsreihe.)

[Aus d. Institut für Biochemie d. Deutsch. Techn. Hochschule in Prag.]

(Eingegangen am 5. November 1930.)

Über die Aufteilung des Darm-Erepsins in zwei Komponenten, in eine Polypeptidase und eine Dipeptidase, haben Waldschmidt-Leitz, Balls und Waldschmidt-Graser<sup>1)</sup> berichtet. In Fortführung dieser Arbeit haben dann in diesem Jahre Waldschmidt-Leitz und Balls<sup>2)</sup> Näheres über die Eigenschaften der Polypeptidase veröffentlicht.

Die Trennung des ereptischen Enzym-Gemisches in seine Komponenten wird bei der Einwirkung von Ferrihydroxyd oder besser noch bei der von Hämatit erreicht. Die Polypeptidase findet sich nach mehrmaliger Vornahme der Adsorption mit nahezu quantitativer Ausbeute frei von Dipeptidase in der Restlösung. Die Elution der Dipeptidase aus dem Adsorbat gelang zwar nicht quantitativ; es scheint, daß die Abtrennung schützender kolloider Begleitstoffe eine größere Instabilität des Enzyms verursacht. Die so dargestellten Dipeptidase-Präparate waren aber praktisch frei von Polypeptidase.

Der Nachweis eines selbständigen dipeptid-spaltenden Enzyms im ereptischen Enzym-Komplex war damit erbracht. Es ist deshalb auch gerechtfertigt, die Wirkungsweise der Dipeptidase in Fällen, in denen das zu untersuchende Substrat durch Polypeptidase nicht angegriffen wird, schon mit dem polypeptidase-haltigen Enzym zu bestimmen.

Das Ziel vorliegender Arbeit war nun, den Wirkungs-Mechanismus der enzymatischen Dipeptid-Spaltung näher zu kennzeichnen. Die Untersuchung einer Anzahl von sog. „Anilin-Peptiden“, d. h. Peptiden aus Amino-säure und substituiertem Anilin, auf ihre enzymatische Zerlegbarkeit hat gezeigt, daß viele von ihnen durch Dipeptidase spaltbar sind. Diese Anilin-Peptide bilden wegen der Möglichkeit, ihre Konstitution und ihre Eigenschaften durch Einführung von Substituenten verschiedener Art beliebig zu variieren, im Vergleich zu den Peptiden natürlicher Amino-säuren ein wertvolles und ergiebiges Material für das Studium des Mechanismus der Peptid-Hydrolyse.

Versuche von E. Waldschmidt-Leitz, W. Grassmann und A. Schöffner<sup>3)</sup> haben gezeigt, daß das „Darm-Erepsin“ für seinen Angriff eine freie

<sup>1)</sup> E. Waldschmidt-Leitz, A. K. Balls u. J. Waldschmidt-Graser, B. **62**, 956 [1929].    <sup>2)</sup> E. Waldschmidt-Leitz u. A. K. Balls, B. **63**, 1203 [1930].

<sup>3)</sup> E. Waldschmidt-Leitz, W. Grassmann u. A. Schöffner, B. **60**, 359 [1927].