

178. Julius v. Braun, Friedrich Dengel und Anni Jacob: Decarboxy-peptide und ihre Derivate (III. Mitteil.).

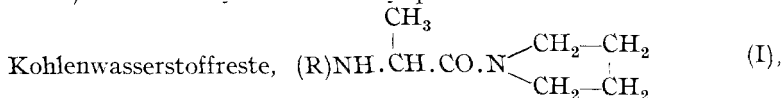
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 23. März 1937.)

In zwei früheren Mitteilungen¹⁾ wurde gezeigt, daß basische Verbindungen $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{R}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{R}'$, die man als Produkte des CO_2 -Austritts aus Dipeptiden $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{R}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{R}') \cdot \text{CO}_2\text{H}$ auffassen kann und am zweckmäßigsten als Decarboxy-dipeptide bezeichnet, im Einklang mit früheren von Guggenheim²⁾ an einigen Vertretern dieser Stoffklasse gemachten Beobachtungen sich pharmakologisch durch Indifferenz auszeichnen, daß aber höchst überraschenderweise eine Wirkung auf den Tierkörper zu Tage tritt, wenn in der basischen NH_2 -Gruppe ein H-Atom durch Alkylreste, und zwar durch Alkylreste von einer bestimmten Größe ab ersetzt wird: *N*-Methyl- und *N*-Äthyl-Derivate sind noch indifferent, die *N*-Propyl-, *N*-Butyl- usw. Abkömmlinge rufen Krämpfe und Temperatursenkung hervor. Das Eigenartige war nun: 1) daß diese zwischen dem Äthyl-Rest und den höheren Resten zuerst an einigen wenigen Beispielen festgelegte Grenze zwischen dem wirksamen und unwirksamen Gebiet bei zahlreichen, den verschiedenen Klassen entnommenen Beispielen immer wieder scharf zu Tage trat und unabhängig von der Größe des Gesamtmoleküls war und 2) daß Decarboxy-tri- und -tetra-peptide dieser Gesetzmäßigkeit nicht gehorchen und sich auch dann pharmakologisch indifferent erweisen, wenn an den basischen Rest ein höheres Alkyl gebunden wird.

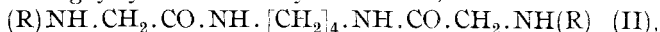
Für die Synthese der Decarboxy-dipeptide hatten bis jetzt von den Bausteinen des Eiweißes als linke bzw. rechte Komponente des oben verzeichneten Moleküls Glykokoll, Alanin, Leucin, Phenyl-alanin, Serin, Tyrosin (bzw. dessen *O*-Methyl-Derivat), Cystin und Tryptophan gedient. Es erschien uns wichtig, diese Reihe durch weitere Bausteine zu ergänzen, und zwar waren es Prolin, Ornithin und Lysin, die wir heranzogen: eine Häufung des Materials halten wir bei der Spezifität der Wirkungen, die von Eiweiß-Verbindungen und ihren Abbauprodukten ausgeübt werden, für notwendig: weiß man doch nicht, ob unter den so zahlreichen Kombinationen sich nicht einige wenige finden werden, bei denen schon das am basischen N nicht substituierte Decarboxy-dipeptid bzw. seine *N*-Methyl- oder *N*-Äthyl-Verbindung sich als pharmakologisch wirksam erweisen werden.

In den neuen, von uns synthetisierten Stoffreihen war das allerdings ebenso wenig der Fall, wie in den früher dargestellten. Die neuen Verbindungen leiten sich ab:

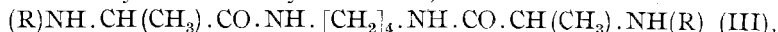
- 1) vom Alanyl-decarboxy-prolin durch Ersatz des H am N durch



- 2) vom Diglycyl-decarboxy-ornithin,



- 3) vom Dialanyl-decarboxy-ornithin,



¹⁾ B. 60, 345 [1927]; 62, 2766 [1929].

²⁾ Biochem. Ztschr. 51, 369 [1913].

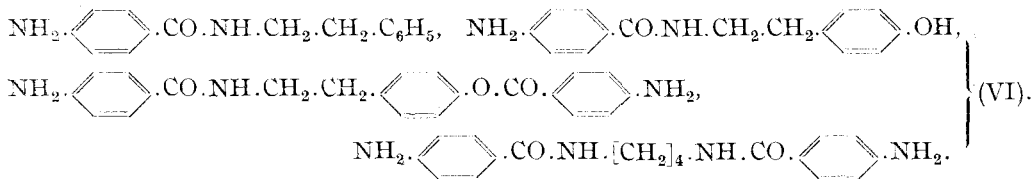
- 4) vom Diglycyl-decarboxy-lysin,
 $(R)NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH(R)$ (IV),

und endlich

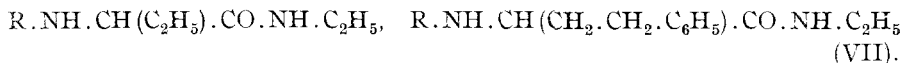
- 5) vom Dialanyl-decarboxy-lysin,
 $(R)NH \cdot CH(CH_3) \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(CH_3) \cdot NH(R)$ (V).

Sie zeigen pharmakologisch nach Versuchen, für die wir Hrn. Prof. Hesse in Breslau zu großem Dank verpflichtet sind, genau das in früheren Reihen festgestellte Verhalten: Unwirksamkeit der NH_2 -, $NHCH_3$ -, NHC_2H_5 -Verbindungen, Krampfwirkung und Temperatursenkung bei Gegenwart höherer Reste am N. Diese Wirkung scheint übrigens, wie wir bei dieser Gelegenheit feststellten, bei Alkylresten mittlerer Größe ihr Maximum zu erreichen: in der Reihe III ist die *N*-Diisoamyl-Verbindung ($R = C_5H_{11}$) merklich wirksamer als die *N*-Didecyl-Verbindung ($R = C_{10}H_{21}$).

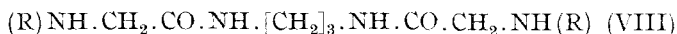
Eine zweite Versuchsreihe, die wir für notwendig hielten, experimentell in Angriff zu nehmen, betraf die Frage, ob für das Auftreten der pharmakologischen Wirkungen die Komponenten eines am N substituierten Decarboxy-dipeptids außer der Bedingung, die die Minimalgröße dieses Substituenten betrifft, noch eine zweite Bedingung erfüllen müssen, die nämlich, daß sie voll und ganz den natürlichen Eiweißbausteinen entsprechen. Wohl fallen in unser wirksames Gebiet Stoffe, die das Gerüst des am O methylierten Tyrosins tragen, aber Methylierungen und Entmethylierungen am O sind ja leicht in der Natur verlaufende Vorgänge. Wir haben zur Prüfung dieser Frage erstens einige Verbindungen herangezogen, die eine chemisch etwas weitab stehende Komponente, den *o*-, *m*- oder *p*-Amino-benzoyl-Rest enthalten, z. B.



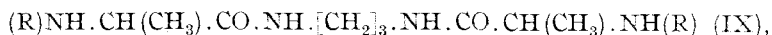
Wir fanden, daß es sich hier um pharmakologisch durchweg unwirksame Stoffe handelt. Dann aber haben wir Decarboxy-peptide berücksichtigt, die sich schon weitgehend dem Naturmaterial nähern, nämlich Derivate der *n*-Buttersäure und des Homologen des Phenyl-alanins, der γ -Phenyl- α -amino-buttersäure.



Auch hier stellten wir fest, daß — einerlei ob $R = C_2H_5$ oder C_5H_{11} ist — eine krampferregende Wirkung völlig ausbleibt. Nur eine Klasse von Verbindungen bildete eine Ausnahme: die sich von Trimethyldiamin ableitenden Decarboxy-peptide:



und



die auf die in der Natur nicht vertretene 1.3-Diamino-buttersäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO}_2\text{H}$, in der decarboxylierten Form bezogen werden können, und bei denen Unterschiede in der Wirkung der *N*-Äthyl- und *N*-Isoamyl-Derivate scharf zum Ausdruck kommen. Der Gegensatz gegenüber den Reihen VII ist sehr auffallend. Endgültiges über die Ursache läßt sich wohl im Augenblick nicht sagen, wir vermuten aber, daß das Verhalten vielleicht durch die geringe Masse des zentralen Gliedes $[\text{CH}_2]_n$ gegenüber dem Rest des Moleküls bedingt sein könnte und glauben, daß es daraufhin nicht ohne Interesse wäre, bei Fermentversuchen auch Derivate der Diamino-buttersäure parallel zu Versuchen mit Peptiden aus Ornithin und Lysin zu berücksichtigen.

Beschreibung der Versuche.

Die Synthese der für die pharmakologische Untersuchung benötigten Stoffe geschah ähnlich wie früher: Pyrrolidin (Reihe I), Putrescin (II und III), Cadaverin (IV und V), Trimethyldiamin (VIII und IX), Äthylamin (Reihe VII) wurden mit Chlor-acetylchlorid, α -Brom-propionylbromid, α -Brom-buttersäurebromid und α -Brom- γ -phenyl-buttersäurechlorid zu den halogenhaltigen Acylderivaten umgesetzt und darin das Chlor oder Brom durch Einwirkung von Ammoniak oder von primären Aminen gegen basische Reste ausgetauscht, bzw. (in Reihe VI) wurden mit Hilfe der Chloride der Nitrobenzoesäuren die Nitrobenzoyl-Reste an den N angegliedert und NO_2 zu NH_2 reduziert.

In bezug auf die Methodik des Arbeitens sei bemerkt, daß, während es bei Monoaminen gleichgültig ist, ob das halogenierte Säurechlorid zum Amin oder umgekehrt zugefügt wird, es bei Diaminen zur Vermeidung der Bildung langkettiger Moleküle notwendig ist, das halogenierte Säurechlorid stets im Überschuß zu haben, d. h. das Diamin langsam und in starker Verdünnung zum Säurechlorid, nicht umgekehrt, zuzufügen. Zweitens hat sich herausgestellt, daß es am zweckmäßigsten ist, auf die gechlorten oder gebromten Säureamide das primäre Amin nicht bei höherer Temperatur, bei welcher leicht eine aminolytische Spaltung der Amidbindung erfolgt, sondern bei Raumtemperatur einwirken zu lassen, es aber in mehrfachem Überschuß anzuwenden und mehrere Tage stehenzulassen. Die Decarboxy-peptide, auch die neu gewonnenen hochmolekularen, sind zum großen Teil unzersetzt destillierbar und daher auf diesem Wege rein zu fassen, wenn sie die mit Hilfe der primären Amine eingeführten Gruppen NHR enthalten. Nicht destillierbar sind die mit Hilfe von Ammoniak erhaltlichen Glieder mit den Gruppen NH_2 . Für ihre Darstellung haben uns die in der vorhergehenden Arbeit gewonnenen Erfahrungen auf dem Gebiete des flüssigen Ammoniaks wertvolle Dienste geleistet. Es hat sich auch hier zweckmäßig erwiesen, mit einem sehr großen Überschuß von NH_3 zu arbeiten (5- bis 10-fache Gewichtsmenge des Amids) und mehrere Tage bei Raumtemperatur stehenzulassen: eine merkliche Aminolyse findet unter diesen Bedingungen nicht statt, und das Verfahren ist ganz außerordentlich viel bequemer als die früher (l. c.) angewandte Arbeitsweise mit methyalkoholischem NH_3 .

Pyrrolidin-Derivate (I).

α -Brom-propionylbromid (1 Mol) und Pyrrolidin (2 Mol) setzen sich in trockenem Äther glatt miteinander um. Das α -Brom-propionylpyrrolidin, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{Br}) \cdot \text{CO} \cdot \text{N} < \text{C}_4\text{H}_8$, stellt ein zähes Öl vom Sdp.

112—114°/0.2 mm dar (Ausb. 70%), das auch beim längeren Abkühlen nicht erstarrt.

0.1478 g Sbst.: 0.1363 g AgBr.

$C_7H_{12}ONBr$. Ber. Br 38.80. Gef. Br 38.87.

Das mit Äthylamin gewonnene *N*-Äthyl-alanyl-decarboxy-prolin (I, R = C_2H_5) und das mit Isoamylamin dargestellte *N*-Isoamyl-alanyl-decarboxy-prolin (I, R = C_5H_{11}) sind beide flüssig. Das erstere siedet bei 90—95°/0.2 mm

0.0309 g Sbst.: 0.0714 g CO_2 , 0.0295 g H_2O .

$C_9H_{18}ON_2$. Ber. C 63.16, H 10.60. Gef. C 63.02, H 10.67.

und liefert ein Chlorhydrat vom Schmp. 210° und ein Pikrat vom Schmp. 174°. Das letztere siedet bei 130—135°/0.2 mm.

0.0371 g Sbst.: 0.0927 g CO_2 , 0.0372 g H_2O .

$C_{12}H_{24}ON_2$. Ber. C 67.86, H 11.39. Gef. C 68.15, H 11.28.

Es gibt ein Chlorhydrat vom Schmp. 201° und ein Pikrat vom Schmp. 147°.

Derivate des Trimethylendiamins (VIII und IX).

Unsere Versuche in den Reihen VIII und IX wurden durch die in der vorhergehenden Mitteilung beschriebene Darstellung des 1.3-Diaminopropan aus Trimethylenbromid und flüssigem Ammoniak außerordentlich erleichtert. Beim Zutropfen des Diamins in Äther zu Chlor-acetylchlorid scheidet sich ein aus dem Chlorhydrat der Base und deren Chloracetyl-Derivat $Cl \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_3 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2Cl$ (A) bestehender Niederschlag ab, dem die Acyl-Verbindung mit siedendem Benzol entzogen wird. Beim Umkrystallisieren daraus erhält man sie in feinen glänzenden Krystallnadeln vom Schmp. 125°. Ausb. 70%.

4.326 mg Sbst.: 5.90 mg CO_2 , 2.05 mg H_2O . — 9.669 mg Sbst.: 12.12 mg AgCl.

$C_7H_{12}O_2N_2Cl_2$. Ber. C 37.00, H 5.33, Cl 31.24.

Gef. „ 37.20, „ 5.30, „ 30.96.

Die in ähnlicher Weise dargestellte und gereinigte Dibrom-propionyl-Verbindung $CH_3 \cdot CH(Br) \cdot CO \cdot NH \cdot [CH_2]_3 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(Br)CH_3$ (B) schmilzt bei 156°.

0.0327 g Sbst.: 0.0380 g CO_2 , 0.0138 g H_2O . — 0.0359 g Sbst.: 0.0389 g AgBr.

$C_9H_{16}O_2N_2Br_2$. Ber. C 31.40, H 4.69, Br 46.47.

Gef. „ 31.69, „ 4.72, „ 46.12.

Beim Stehenlassen von A mit flüssigem Ammoniak, Abdunsten des NH_3 und Zusatz von H_2O erhält man eine klare Lösung, die beim Übersättigen mit KOH die dickölige, nicht krystallisierende und nicht destillierbare Diamino-Verbindung abscheidet. Sie ist — und dasselbe gilt für alle Diamine der Reihen II, III, IV, V, VIII und IX — leicht löslich in Wasser und Alkohol, etwas löslich in Methylenechlorid und unlöslich in Äther. Man zieht sie am besten mit Äthylalkohol, dann zur Entfernung kleiner Mengen NH_4Cl nach Abdunsten des Alkohols mit Amylalkohol aus und fällt mit ätherischer HCl das Chlorhydrat. Es schmilzt bei 165°.

0.0283 g Sbst.: 0.0331 g CO_2 , 0.0178 g H_2O . — 0.0171 g Sbst.: 0.0188 g AgCl.

$C_7H_{15}O_2N_4Cl_2$. Ber. C 32.17, H 6.95, Cl 27.16.

Gef. „ 31.90, „ 7.04, „ 27.21.

Das *N*-Diäthyl-Derivat der Base (VIII, $R = C_2H_5$) ist destillierbar, und zwar liegt der Sdp. bei $221^{\circ}/0.5$ mm.

0.0319 g Sbst.: 0.0629 g CO_2 , 0.0285 g H_2O .

$C_{11}H_{24}O_2N_4$. Ber. C 54.05, H 9.90. Gef. C 53.78, H 9.99.

Das Chlorhydrat schmilzt bei 158° .

Nicht ganz ohne Zersetzung destillierbar (im Gegensatz zum nachfolgend beschriebenen Alanyl-Derivat) ist die *N*-Diisoamyl-Verbindung (VIII, $R = C_5H_{11}$), die sich aber in ein aus Isoamylalkohol und Äther gut krystallisierendes Chlorhydrat vom Schmp. 158° überführen ließ.

0.0281 g Sbst.: 0.0521 g CO_2 , 0.0241 g H_2O . — 0.1565 g Sbst.: 0.1126 g AgCl.

$C_{17}H_{38}O_2N_4Cl_2$. Ber. C 50.94, H 9.54, Cl 17.67.

Gef. „ 50.57, „ 9.60, „ 17.80.

Die Aminobase der Reihe IX ist in CH_2Cl_2 etwas leichter löslich als das Analogon der Reihe VIII, in Amylalkohol schwerer, so daß wir das Chlorhydrat in CH_2Cl_2 fällten. Es ist sehr hygroskopisch und schmilzt bei 227° .

0.0340 g Sbst.: 0.0463 g CO_2 , 0.0231 g H_2O . — 0.0164 g Sbst.: 0.0163 g AgCl.

$C_9H_{22}O_2N_4Cl_2$. Ber. C 37.35, H 7.67, Cl 24.53.

Gef. „ 37.14, „ 7.60, „ 24.59.

An der Luft zerfließt es zunächst und wird dann, wohl unter Bindung von Krystallwasser, fest. Gut destillierbar ist die Diäthylamino-Base (IX, $R = C_2H_5$), die bei 200 — $204^{\circ}/0.4$ mm übergeht, in Eis erstarrt, bei 45° schmilzt und ein ebenfalls sehr hygroskopisches Chlorhydrat vom Schmp. 120° liefert.

0.0273 g Sbst.: 0.0572 g CO_2 , 0.0253 g H_2O .

$C_{13}H_{28}O_2N_4$. Ber. C 57.30, H 10.36. Gef. C 57.14, H 10.37.

Auch die Diisoamyl-Base (IX, $R = C_5H_{11}$), deren Sdp. bei 219° bis $221^{\circ}/0.2$ mm liegt, ist gut destillierbar. Schmp. des hygroskopischen Chlorhydrats: 122° .

0.0364 g Sbst.: 0.0852 g CO_2 , 0.0369 g H_2O .

$C_{19}H_{40}O_2N_4$. Ber. C 63.98, H 11.31. Gef. C 63.84, H 11.34.

Derivate des Tetramethylenamins (II und III).

Putrescin wurde mit Chlor-acetylchlorid und α -Brom-propionylchlorid in einem Gemisch von Äther und Methylchlorid umgesetzt, die Niederschläge mit Wasser ausgezogen, und die Rückstände aus Benzol oder Chloroform umkrystallisiert. Die Dichloracetyl-Verbindung $Cl.CH_2.CO.NH.[CH_2]_4.NH.CO.CH_2Cl$ (Ausb. 80%) schmilzt bei 131° ,

0.0250 g Sbst.: 0.0300 g AgCl.

$C_8H_{14}O_2N_2Cl_2$. Ber. Cl 29.45. Gef. Cl 29.68.

die Dibrompropionyl-Verbindung (Ausb. 77%), bei 175° .

0.1549 g Sbst.: 0.1619 g AgBr.

$C_{10}H_{18}O_2N_2Br_2$. Ber. Br 44.65. Gef. Br 44.48.

Die beiden Reihen II und III zeichnen sich gegenüber VIII und IX durch erfreulich gute Krystallisierbarkeit aus. Wir möchten darauf hinweisen, daß in den Reihen IV und V mit der zentralen Pentamethylenkette die Krystallisationsfreudigkeit wieder eine geringere ist.

Die Diamino-Verbindung der Glycyl-Reihe II erhält man nach dem Aufnehmen in Chloroform und Abdestillieren des $CHCl_3$ sofort fest. Der

Schmp. liegt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 108°; das Chlorhydrat ist äußerst hygroskopisch.

0.0302 g Sbst.: 0.0527 g CO₂, 0.0234 g H₂O.

C₆H₁₈O₂N₄. Ber. C 47.48, H 8.97. Gef. C 47.59, H 8.67.

Die Diäthyl-Verbindung (II, R = C₂H₅) siedet um 220°/0.5 mm, erstarrt sofort und schmilzt bei 43—46°. Nach der Reinigung über das Chlorhydrat (Schmp. 198°) steigt der Schmp. auf 58°.

0.0314 g Sbst.: 5.94 ccm N (18°, 768 mm).

C₁₂H₂₆O₂N₄. Ber. N 21.70. Gef. N 22.00.

Die Diisoamyl-Verbindung (II, R = C₅H₁₁) erhält man zunächst als Öl, das aber nach der Reinigung durch das (etwas hygroskopische) Chlorhydrat (Schmp. 248°) und Überdestillieren (Sdp. um 220° im Hochvakuum) schnell krystallisiert und dann bei 42—43° schmilzt.

0.0310 g Sbst.: 4.35 ccm N (18°, 758 mm).

C₁₈H₃₈O₂N₄. Ber. N 16.37. Gef. N 16.42.

Von den Derivaten der Reihe III möchten wir erwähnen, daß die Äthyl- (III, R = C₂H₅), Propyl- (III, R = C₃H₇), Butyl- (III, R = C₄H₉) und Isoamyl-Verbindungen (III, R = C₅H₁₁) alle im Hochvakuum unzersetzt destillieren (um 225°) und gut krystallisieren. Ihre Chlorhydrate sind alle hygroskopisch, die Schmelzpunkte liegen in der genannten Reihenfolge bei 67°, 80°, 58° und 56°. Selbst die Decyl-Verbindung (III, R = C₁₀H₂₁) geht noch unzersetzt über (um 270°) und krystallisiert sehr schnell; Schmp. 75—77°.

0.0288 g Sbst.: 2.85 ccm N (22°, 734 mm).

C₃₀H₆₂O₂N₄. Ber. N 10.98. Gef. N 11.06.

Derivate des Pentamethyldiamins (IV und V).

Das, wie vorhin beschrieben, dargestellte Dichloracetyl-cadaverin, Cl.CH₂CO.NH.[CH₂]₅.NH.CO.CH₂Cl, schmilzt bei 121°.

0.0373 g Sbst.: 0.0424 g AgCl.

C₉H₁₆O₂N₂Cl₂. Ber. Cl 27.80. Gef. Cl 28.12.

die Dibrompropionyl-Verbindung bei 135°.

0.0170 g Sbst.: 0.0171 g AgBr.

C₁₁H₂₀O₂N₂Br₂. Ber. Br 42.97. Gef. Br 42.80.

Die aus dem Chlorprodukt mit NH₃ dargestellte Diglycyl-Verbindung (IV, R = H) wurde nach Übersättigen der H₂O-Lösung mit Alkali als dickes, langsam erstarrendes Öl erhalten, in Chloroform aufgenommen, in das Chlorhydrat übergeführt, dieses umkrystallisiert (Schmp. 200—207°), und die Base daraus regeneriert. Schmp. 91°.

0.0311 g Sbst.: 0.0572 g CO₂, 0.0256 g H₂O.

C₉H₂₀O₂N₄. Ber. C 49.95, H 9.32. Gef. C 50.16, H 9.21.

Ganz ähnlich geschah auch die Darstellung der Dialanyl-Verbindung (V, R = H), deren Chlorhydrat sich aber als sehr hygroskopisch erwies. Sein Schmp. war daher nicht scharf (Sintern von 105°, Schmelzen bei 123°), aber die Substanz erwies sich analysenrein (C₁₁H₂₆O₂N₄Cl₂. Ber. C 41.87, H 8.40, Cl 22.20. Gef. C 41.62, H 8.26, Cl 22.36). Die freie Aminoverbindung ließ sich auch nach dieser Reinigung nur in dickölgiger Form fassen.

Einfacher gestaltete sich die Reindarstellung der *N*-Äthyl- und *N*-Isoamyl-Derivate in beiden Reihen. Die Äthyl-Verbindung der Reihe IV (IV, R = C₂H₅), die bei 227—229°/0.5 mm siedet, wurde über das Chlorhydrat (Schmp. 201°) leicht fest erhalten: Schmp. 39—41° (C₁₃H₂₅O₂N₄. Ber. C 57.30, H 10.36. Gef. C 57.11, H 10.20.) Die Isoamyl-Verbindung (IV, R = C₅H₁₁) wurde zwar auch nach der Reinigung über das Chlorhydrat (Schmp. 180°) nicht fest, destillierte aber unzersetzt bei 250—252°/0.1 mm (C₁₉H₄₀O₂N₄. Ber. C 63.98, H 11.31. Gef. C 64.10, H 11.26).

Auch die *N*-Äthyl-Verbindung der Alanin-Reihe (V, R = C₂H₅) konnte über das hygroskopische Chlorhydrat (Schmp. 108°) nicht kristallisiert gewonnen werden, ging aber unzersetzt und rein um 230°/0.4 mm über (C₁₅H₃₂O₂N₄. Ber. C 59.94, H 10.74. Gef. C 59.75, H 10.70). Die Isoamyl-Verbindung dagegen (V, R = C₅H₁₁) kristallisierte überraschenderweise bereits nach einmaligem Überdestillieren (Sdp._{0.3} 242°) vollständig und schmolz dann scharf bei 26° (C₂₁H₄₄O₂N₄. Ber. C 65.56, H 11.54. Gef. C 65.24, H 11.49). Schmp. des hygroskopischen salzsauren Salzes 110°.

Derivate körperfremder Monoaminosäuren (VII)³⁾.

Das aus α -Brom-butyrylbromid und Äthylamin entstehende gebromte Amid CH₃.CH₂.CH(Br).CO.NH.C₂H₅ (A) siedet bei 125—128°/16 mm, erstarrt bald und zeigt den Schmp. 63°.

0.1389 g Sbst.: 7.15 ccm $n_{D,10}^{20}$ -AgNO₃ (Baubigny).

C₆H₁₃ONBr. Ber. Br 41.20. Gef. Br 41.11.

Sehr ähnlich (bei 68—69°) schmilzt das α -Brom- γ -phenyl-butyryl-äthylamid, C₆H₅.CH₂.CH₂.CH(Br).CO.NH.C₂H₅ (B), das aber beim Destillieren, auch im Hochvakuum, etwas HBr abspaltet und daher zweckmäßig nur durch gutes Abpressen auf Ton gereinigt wird.

0.1530 g Sbst.: 5.72 ccm $n_{D,10}^{20}$ -AgNO₃ (Baubigny).

C₁₃H₁₆ONBr. Ber. Br 29.59. Gef. Br 29.88.

Das zu seiner Darstellung dienende Chlorid der α -Brom- γ -phenyl-buttersäure entsteht aus der Säure quantitativ mit Thionylchlorid und neigt auch, wenn man es in größeren Mengen destilliert, zu einer Abspaltung von HBr. Sdp.₁ 122—125°. Die aus A und B mit Äthylamin und Isoamylamin dargestellten Decarboxy-peptide, die, wie bereits erwähnt, sich alle vier im Tierversuch unwirksam erwiesen, zeigten folgende Eigenschaften.

α -Äthylamino-butyryl-decarboxy-alanin, C₂H₅.CH(NH.C₂H₅).CO.NH.C₂H₅: Sdp.₁₃ 120—122°, erstarrt bald und schmilzt bei 43° (C₈H₁₈ON₂. Ber. C 60.70, H 11.46. Gef. C 60.34, H 11.17). Chlorhydrat Schmp. 113°.

α -Isoamylamino-butyryl-decarboxy-alanin, C₂H₅.CH(NH.C₅H₁₁).CO.NH.C₂H₅: Sdp.₁₆ 147—152°, fast farblose Flüssigkeit (C₁₁H₂₄ON₂. Ber. C 65.95, H 11.94. Gef. C 65.65, H 11.80). Chlorhydrat Schmp. 84°.

α -Äthylamino- γ -phenyl-butyryl-decarboxy-alanin, C₆H₅.CH₂.CH₂.CH(NH.C₂H₅).CO.NH.C₂H₅: Flüssig, Sdp.₁ 177—180°. (C₁₄H₂₂ON₂. Ber. N 11.97. Gef. N 12.31.) Schmp. des salzsauren Salzes: 235°.

α -Isoamylamino- γ -phenyl-butyryl-decarboxy-alanin, C₆H₅.CH₂.CH₂.CH(NH.C₅H₁₁).CO.NH.C₂H₅: Sdp._{0.5} 180—182°, erstarrt

³⁾ Bearbeitet von Dr. A. Bahn.

nicht ($C_{17}H_{28}ON_2$. Ber. C 73.85, H 10.21. Gef. C 73.43, H 10.42). Das Chlorhydrat schmilzt bei 153—155°.

Verbindungen mit Aminobenzoyl-Resten (VI).

Aus einer größeren Anzahl von Aminobenzoyl-Derivaten organischer Monoamine, Oxyamine und Diamine, die wir hergestellt haben, da es anfänglich schien, als seien sie pharmakologisch nicht ganz ohne Wirkung — was sich aber später als nicht zutreffend erwies, — möchten wir ganz flüchtig nur die in der Einleitung formulierten Vertreter erwähnen.

p-Nitrobenzoyl- β -phenyl-äthylamin, das schwach gelb gefärbt ist und bei 151° schmilzt, wird in Methanol mit Pd + H₂ glatt zur Amino-Verbindung NH₂.C₆H₄.CO.NH.[CH₂]₂.C₆H₅ reduziert. Farblose, feinpulverige Substanz vom Schmp. 151° (C₁₅H₁₆ON₂. Ber. N 11.66. Gef. N 11.66). Chlorhydrat Schmp. 265°.

Di-*p*-nitrobenzoyl-putrescin, in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich (Schmp. 260°), läßt sich trotzdem in Methanol mit Pd + H₂ recht schnell hydrieren. Schmp. der leicht löslichen Diamino-Verbindung NH₂.C₆H₄.CO.NH.[CH₂]₄.NH.CO.C₆H₄.NH₂: 243° (A) (C₁₈H₂₂O₂N₄. Ber. N 17.17. Gef. N 16.94). Diacetyl-Derivat, Schmp. 299°.

Tyramin liefert mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Alkali teils die alkalilösliche Mono-, teils die alkaliumlösliche Dinitrobenzoyl-Verbindung. Die erstere (Schmp. 175°) ergab mit Pd + H₂ das in CH₃OH leicht, in Wasser schwer lösliche *N-p*-Aminobenzoyl-decarboxy-tyrosin, NH₂.C₆H₄.CO.NH.CH₂.CH₂.C₆H₄.OH, vom Schmp. 214° (C₁₅H₁₆O₂N₂. Ber. C 70.27, H 6.29. Gef. C 70.11, H 6.14), die letztere (Schmp. 193°) ließ sich glatt zum Diamino-Produkt (NH₂.C₆H₄.CO.NH.CH₂.CH₂.C₆H₄.O.CO.C₆H₄.NH₂) (B) hydrieren (Schmp. 248°, C₂₂H₂₁O₃N₃. Ber. C 70.20, H 5.64. Gef. C 70.09, H 5.71), das besonders aus Pyridin-Wasser gut kristallisierbar ist.

Wir möchten bemerken, daß A, vor allem aber B, wenn man sie mit *p*-Nitrobenzoylchlorid umsetzt und reduziert, dann wieder mit Hilfe von *p*-, *m*- oder *o*-Nitrobenzoylchlorid Nitrobenzoylreste einführt und in der gleichen Weise weiter verfährt, Umsetzungsprodukte ergeben, die bei sehr hohem Molekulargewicht (das höchste von uns bisher erhaltene war 851) gut kristallisieren und daher vielleicht für das Studium der Abhängigkeit der Krystallform von der Größe und dem mehr oder weniger symmetrischen Bau des Moleküls von Nutzen sein können.
