

Synthetische Polypeptide III¹.

Über das Poly-DL-C-Allylglycin und einige seiner Derivate.

XIII. Mitteilung über Peptide².

Von

K. Schlögl und H. Fabitschowitz.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 1 Abbildung.

(Eingelangt am 10. Mai 1954.)

Polymerisation von DL-C-Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid (III) lieferte ein Poly-Allylglycin (IV) vom mittleren Polymerisationsgrad $n = 40$. Durch Addition von H_2 , HBr und Br_2 an die Doppelbindungen dieses Polypeptides konnten das Poly-Norvalin und seine Bromderivate erhalten werden. Letztere sind aber besser durch Polymerisation eines mittels Bromaddition an das Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid erhaltenen bromierten Norvalin-N-carbonsäureanhydrides zugänglich.

Umsetzung des Poly-Bromnorvalins mit Ammoniak führte zu einem Polypeptid, dessen mögliche Struktur näher diskutiert wird, während Reaktion mit Na_2S und Na_2S_2 nur Polypeptide von wechselndem S-Gehalt ergab.

Einige Derivate des monomeren DL-C-Allylglycins (II), die im Zusammenhang mit den erwähnten Reaktionen von Interesse waren, werden beschrieben.

Das Prinzip, synthetische Polypeptide mit funktionellen Gruppen durch sekundäre Umwandlung aus vorgegebenen entsprechend substituierten Polypeptiden darzustellen, die wieder primär durch Polymerisation von α -Amino-N-carbonsäureanhydriden mit für die Darstellung und Polymerisation dieser Anhydride inerten Gruppen erhalten worden waren, hatte gute Dienste bei der Synthese von Derivaten des Poly-

¹ II.: K. Schlögl, F. Wessely und E. Wawersich, Mh. Chem. 84, 705 (1953).

² XII. Mittlg.: K. Schlögl, F. Wessely und E. Wawersich, Mh. Chem. 85, 957 (1954).

Phenylalanins³ und Poly-Tyrosins¹ geleistet. Für die weitere Anwendung dieses Prinzips schien uns die Darstellung eines Polypeptids einer ungesättigten Aminosäure geeignet, von dem dann durch Reaktionen an den Doppelbindungen des Polymeren Derivate zu erhoffen waren, die von mehreren Gesichtspunkten aus interessant erscheinen mußten.

Zu diesem Zwecke wählten wir als monomere Verbindung das DL-C-Allylglycin (II) bzw. sein N-Carbonsäureanhydrid (III) und stellten dann ausgehend vom Poly-Allylglycin (IV) einige Derivate dar, die sich vom Poly-Norvalin ableiten.

Ein Poly-Allylglycin war zwar schon, wie uns erst nach Beginn unserer Arbeit zur Kenntnis gekommen war, von *Hurd* und *Bauer*⁴ nach der von ihnen entwickelten Methode zur Darstellung von Polypeptiden über Hydroxamsäurederivate vom Malonestern⁵ erhalten worden; Derivate des Polypeptides wurden jedoch keine beschrieben. Das Polypeptid konnten *Hurd* und *Bauer*, ausgehend vom Natriumsalz des Allyl-malonhalbesters, das wiederum in 62%iger Ausbeute aus Allylmalonester erhältlich ist, über 4 Stufen in einer Gesamtausbeute von 51% d. Th. gewinnen, während wir, ausgehend vom Allyl-formylaminomalonester (I), der zu 70% aus Formylaminomalonester erhalten worden war, in 3 Stufen das Poly-Allylglycin in einer Totalausbeute von 53% darstellten. Es scheint also der von uns gewählte Weg trotz der Feststellung von *Hurd* und *Bauer*⁴: "to make this polypeptide by the alternative *Leuchs*-method would involve much lower yields" der Darstellung über die Hydroxamsäure zumindest ebenbürtig, wenn nicht überlegen zu sein.

Das als Ausgangsmaterial benötigte Allylglycin (II), das bereits *Sörensen*⁶ aus dem Allyl-phthalimidomalonester erhalten hatte, ließ sich aus dem Allyl-formylaminomalonester (I) glatt gewinnen. Das entsprechende N-Carbonsäureanhydrid (III) konnte aus dem N-Cbzo-Allylglycin mit PCl_5 , besser aber noch aus Allylglycin mit Phosgen in absol. Tetrahydrofuran in guter Ausbeute kristallisiert erhalten werden. Polymerisation in Nitrobenzol unter Verwendung von Ammoniak als Startsubstanz lieferte schließlich in theoret. Ausbeute das gewünschte Polypeptid (IV) als fast farbloses Pulver, das von den wichtigsten Lösungsmitteln nur in wasserfreier Ameisensäure hinreichend löslich war. Amino-stickstoffbestimmung in der von *G. Kainz* modifizierten⁷, zur Bestimmung von unlöslichen Polypeptiden überaus geeigneten Form ergab als mittleres Molgewicht 3900 und damit einen mittleren Polymerisationsgrad von $n = 40$.

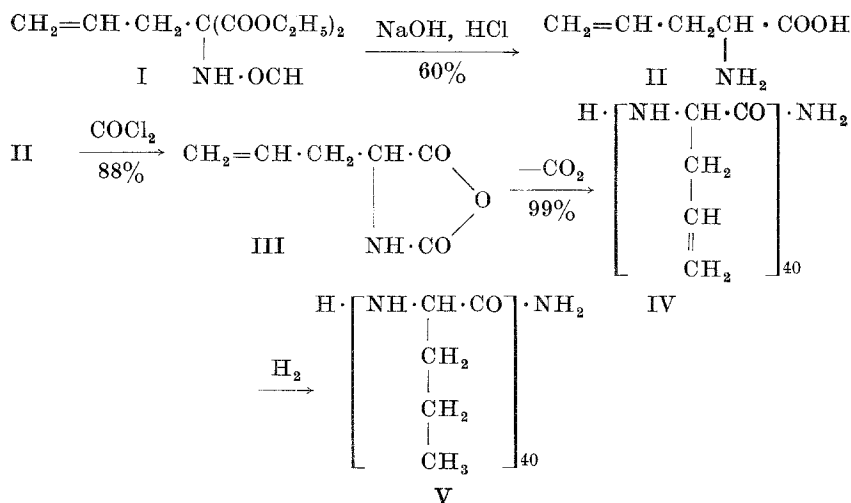
³ K. Schlögl, F. Wessely und G. Korger, Mh. Chem. **83**, 845 (1952).

⁴ C. D. Hurd und L. Bauer, J. Org. Chem. **18**, 1440 (1953).

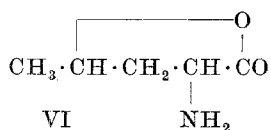
⁵ C. D. Hurd, C. M. Buess und L. Bauer, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2409, 4387 (1951).

⁶ S. P. L. Sörensen, C. r. trav. lab. Carlsberg **6**, 137 (1905); Chem. Zbl. **1905 II**, 400.

⁷ G. Kainz, Mikrochim. Acta [Wien] **1953**, 349.



Das Poly-Allylglycin (IV) gibt bei der Hydrolyse mit HCl, wie schon *Hurd* und *Bauer*⁴ feststellten, als einzig identifizierbare Substanz nur das Laktone (VI) des γ -Oxy-norvalins, das als Hydrochlorid bzw. Phenylisocyanatderivat gefaßt werden kann (siehe unten). Im Papierchromatogramm des Rohhydrolysats sowie eines auf gleiche Weise (konz. HCl, 5 Stdn. 140°) behandelten Allylglycins lagen immer nur verwaschene Streifen vor.



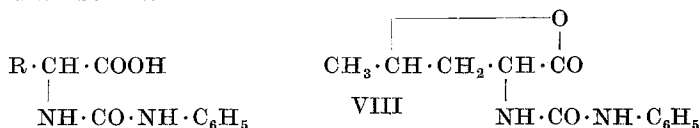
Als Vergleichssubstanzen für die Charakterisierung der aus dem Hydrolysat bzw. aus dem HCl-behandelten Allylglycin zu erwartenden Verbindungen benötigten wir die Phenylisocyanatderivate (VII, VIII und IX) des Allylglycins, des entsprechenden γ -Laktone (VI) und des γ -Oxy-norvalins. Allylglycin ließ sich ohne weiteres mit Phenylisocyanat zur Phenylureidoverbindung (VII) umsetzen. Das Laktone (VI) konnte am besten nach *Fischer* und *Leuchs*⁸ aus dem γ -Oxy-norvalin erhalten werden, das wir in Modifikation der erwähnten Vorschrift⁸ (siehe exp. Teil) darstellten. Aus dem Allylglycin selbst läßt sich das Laktone nur schlecht gewinnen, da der Ringschluß bei Säureeinwirkung nur relativ träge erfolgt⁹. So war erst nach 5stünd. Erhitzen mit konz. HCl auf 140° — wie oben erwähnt — ein größerer Anteil in das Laktone (VI) umgewan-

⁸ *E. Fischer* und *H. Leuchs*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3787 (1902).

⁹ *H. L. Goering*, *S. J. Cristol* und *K. Dittmer*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3310 (1948). — *J. Fillman* und *N. Albertson*, ebenda **70**, 171 (1948).

delt worden. Allylglycin konnte ferner durch Veresterung mit HCl in absol. Äthanol glatt in den Äthylester übergeführt werden, den wir als Pikrat und Phenylisocyanatderivat charakterisierten. Letzteres lieferte beim Verseifen ein mit VII identisches Produkt, das nach der katalytischen Hydrierung und Behandlung mit HCl sich als mit dem Phenylhydantoinderivat des Norvalins (3-Phenyl-5-n-propyl-hydantoin) identisch erwies.

Bei der Synthese der Phenylisocyanatverbindung aus dem Chlorhydrat von VI hatten *Hurd* und *Bauer*⁴ im Gegensatz zu *Fischer* und *Leuchs*⁸ das Derivat (IX) des γ -Oxy-norvalins erhalten, das sie durch Analyse und UR-Spektrum als IX charakterisierten. Wir konnten diese Angaben bei Einhalten der Versuchsbedingungen (2stünd. Stehen mit NaOH) bestätigen. Andererseits konnten wir aber auch das Phenylisocyanatderivat (VIII) des Laktons (VI) bei der Umsetzung von VI in sodaalkalischer Lösung, bei der im Gegensatz zur Laugebehandlung noch keine Öffnung des Laktonringes erfolgt, gewinnen, das sich nach seinen Eigenschaften und nach Analyse mit der von *Fischer* und *Leuchs*⁸ beschriebenen Verbindung als identisch erwies. Bei den meisten der hier vorliegenden Verbindungen ist durch das Auftreten von 2 asymmetrischen C-Atomen mit der Bildung von 2 Racematen zu rechnen, was sich auch in der Unschärfe einzelner Schmelzpunkte äußerte. Wir haben uns aber mit der Trennung und Reindarstellung der verschiedenen opt. Formen nicht näher befaßt.



VII: R = CH₂=CH·CH₂·

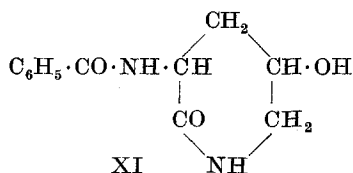
IX: R = CH₃·CHOH·CH₂·

Durch die mangelnde Löslichkeit des Poly-Allylglycins (IV) schienen weitere Umsetzungen einigermaßen eingeschränkt, doch gelang es z. B. glatt, durch katalytische Hydrierung in wasserfreier Ameisensäure mit Platinoxid als Katalysator zu einem Poly-Norvalin (V) zu gelangen. Da aber die katalytische Zersetzung von Ameisensäure durch Edelmetallkatalysatoren¹⁰ anfänglich befürchten ließ, daß die Hydrierung in Ameisensäure auf Schwierigkeiten stoßen würde, hydrierten wir als Vergleichssubstanz das Allylglycin (II) selbst, das glatt unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff in Norvalin überging.

Da ferner die Möglichkeit einer Sprengung von Peptidketten im Poly-Allylglycin (IV) durch die längere Einwirkung von Ameisensäure bestand, wurde IV in Ameisensäure bei Zimmertemp. gelöst und in nach ver-

¹⁰ Siehe z. B.: *N. Zelinsky* und *N. Glinka*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2305 (1911).

gegen 225 bis 226°). X wurde überdies noch durch Überführung in die Phenylisocyanatverbindung (α -Phenylureido- δ -brom- γ -valerolaktone) charakterisiert.



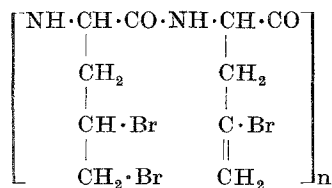
Obwohl — wie erwähnt — Allylglycin mit HBr nur das Hydrobromid geliefert und keine Addition an die Doppelbindung stattgefunden hatte, behandelten wir Poly-Allylglycin in Ameisensäurer Lösung mit HBr. In dem erhaltenen, bis zur Br⁻-Freiheit des Filtrats gewaschenen Produkt waren 38% Brom enthalten, jedoch zeigte die Aminostickstoffbestimmung, daß das Molgewicht nur mehr 700 betrug und daß somit weitgehende Spaltung von Peptidketten eingetreten war. Im Gegensatz hierzu hatten *E. Katchalski* und *M. Sela*¹⁵ die Verseifung von Poly-O-Cbz-tyrosin zu Poly-Tyrosin mit HBr in Eisessig ohne merkliche Hydrolyse von Peptidbindungen ausgeführt.

Poly-Allylglycin in wasserfreier Ameisensäure addierte unter Kühlung glatt die berechnete Menge Brom, wogegen das isolierte Polypeptid nur 87% des theoret. Bromgehaltes besaß. Auch hier war, allerdings in weitaus geringerem Maße als bei der HBr-Addition Kettensprengung eingetreten, wie aus dem gefundenen Molgewicht (5000) hervorging, was einem mittleren Polymerisationsgrad von $n = 23$ entspricht; das mittlere Gewicht eines Restes war aus dem Bromgehalt zu 220 berechnet worden.

Zur Darstellung eines Poly-Bromnorvalins mit größerer Kettenlänge schien folgender Weg geeigneter: Es wurde primär an das Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid (III) in absol. Chloroform die berechnete Menge Brom addiert, wobei ein nicht kristallisierendes γ, δ -Dibromnorvalin-N-carbonsäureanhydrid erhalten wurde. Dieses verhielt sich anfänglich allen Polymerisationsversuchen gegenüber sehr stabil. So führte thermische Zersetzung ebenso wie Erhitzen in Nitrobenzol nur zu stark gefärbten Produkten und mehrtägiges Stehen an feuchter Luft und Erhitzen in wäbr. Dioxan ließ das Anhydrid, wie der immer stark positive Anilintest zeigte, weitgehend unverändert. Erst Polymerisation in absol. Pyridin bei Zimmertemp. führte zum gewünschten Ziel und wir erhielten in guten Ausbeuten ein Poly-Brompeptid als helles, in einigen Lösungsmitteln (siehe exp. Teil) gut lösliches Pulver vom Zers.-Punkt 145 bis 175°. Es färbte sich auch beim längeren Erhitzen mit Ninhydrinlösung im Gegensatz zum Poly-Allylglycin nicht, bei dem die Teilchen ober-

¹⁵ J. Amer. Chem. Soc. 75, 5284 (1953); siehe auch 76, 129 (1954).

flächlich violett angefärbt wurden. Der Bromgehalt des Polymeren betrug allerdings wieder nur etwa 87% der theoret. zu fordernden Menge, was aber hier leicht durch teilweise Abspaltung von HBr durch das zur Polymerisation verwendete Pyridin zu erklären ist, die sich auch durch das Vorliegen von Br⁻-Ionen in der Lösung zu erkennen gab. Unter der Annahme, daß in jedem zweiten Rest der Polypeptidkette ein HBr abgespalten wurde (siehe Formel XII), stimmt der gefundene Bromgehalt gut mit dem berechneten überein. Für die Stellung des Broms wären auch die beiden anderen Möglichkeiten (R · CH₂ · CH=CH · Br und R · CH=CH · CH₂ · Br) in Betracht zu ziehen, doch scheint die gewählte Formulierung sowohl in Übereinstimmung mit bekannten Tatsachen der Halogenwasserstoffabspaltung aus Polyhalogenalkylen¹⁶ als auch im Hinblick auf die unten erwähnte Umsetzung mit Ammoniak wahrscheinlicher, die sich (XIV) aus der hier gewählten Annahme (XII) zwanglos deuten läßt. Die Erklärung für den Fehlbetrag im Bromgehalt des Polypeptides wird auch durch die Tatsache gestützt, daß noch Doppelbindungen vorhanden sind, wie aus dem positiven Ausfallen der *Baeyer*-schen Probe (in Eisessig) hervorging, die im Testversuch an einem synth. Polypeptid (Poly-Sarkosin¹⁷) negativ ausfiel.



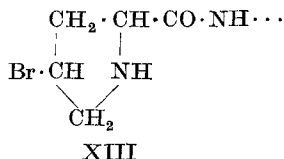
XII

Bei der Polymerisation des Dibrom-N-carbonsäureanhydrids in Pyridin war allerdings nach Untersuchungen von *Bilek*, *Derkosch*, *Michl* und *Wessely*¹⁷ eventuell mit der Bildung von Cyclopeptiden zu rechnen und daher kommt dem Aminostickstoffgehalt in bezug auf die Bestimmung des Molgewichtes nur beschränkte Bedeutung zu. Dieses berechnete sich zu 8700 und damit wäre der mittlere Polymerisationsgrad entsprechend der Formel XII $n = 20$, das heißt, daß etwa 40 Reste pro Polypeptidkette vorliegen würden.

Eine andere hier in Frage kommende mögliche Maskierung der endständigen α -Aminogruppe der Peptidketten, nämlich durch Cyclisierung zu Pyrrolidinringen (XIII), scheint im Hinblick auf die milden Reaktionsbedingungen sehr unwahrscheinlich.

¹⁶ Siehe z. B. *R. C. Fuson*, *Advanced Organic Chemistry*, S. 148. New York, London, 1950. — *C. K. Ingold*, *Structure and Mechanism in Org. Chemistry*, S. 417, G. Bell and Sons Ltd., London, 1953.

¹⁷ *L. Bilek*, *J. Derkosch*, *H. Michl* und *F. Wessely*, *Mh. Chem.* 84, 717 (1953).



Bei den im folgenden zu besprechenden Umsetzungen des Poly-Brompeptides waren — auch im Hinblick auf die nicht völlig eindeutige Struktur dieses Produktes — kaum definierte Polypeptide zu erhoffen. Wenn wir dennoch diese Reaktionen durchführten und besonders die mit flüss. Ammoniak im Hinblick darauf, daß Poly-, „Amino-peptiden“ ein gewisses Interesse zukommt³, etwas näher untersuchten, so deshalb, weil der Verlauf dieser Umsetzungen vielleicht einige Beiträge zur Kenntnis höhermolekularer Substanzen liefern konnte.

Das bei der Umsetzung mit flüssigem Ammoniak (7 Tage bei Zimmer-temp.) anfallende Produkt, das solange mit absol. Äthanol ausgekocht wurde, bis das Filtrat Br⁻-frei war, stellt ein hellbraunes Pulver dar, das sich im Gegensatz zum Poly-Brompeptid unter schwacher Gelbfärbung glatt in Wasser löst, mit Ninhydrin positive Reaktion gibt und bis 340° nur allmählich verkohlt, ohne zu schmelzen. Aus den Analysendaten (Brom, Stickstoff und Aminostickstoff) läßt sich eine Formel ableiten, die durch XIV wiedergegeben ist und die auch den weiteren Befunden zufriedenstellend Rechnung trägt. Sie erhebt nicht den Anspruch, eine Konstitutionsformel vorzustellen, sondern soll nur das Bauprinzip, wie es sich uns darstellt, wiedergeben. Das Poly-, „Amino-peptid“ enthält wie das Poly-Brompeptid noch Doppelbindungen (*Baeyer-Probe!*). Wenn letzteres aber, wie oben postuliert (XII), ein Drittel seines Broms an Kohlenstoffatome gebunden enthält, von denen Doppelbindungen ausgehen, so ist wegen der bekannten Reaktionsträgheit derartig gebundener Halogenatome ein Austausch gegen NH₂ unwahrscheinlich. Tatsächlich stimmt nun der Bromgehalt von XIV, in dem wie in XII jeder zweite Rest die Seitenkette —CH₂·CBr=CH₂ (zu den beiden anderen möglichen Formulierungen siehe S. 1066) trägt, sehr gut mit dieser Forderung überein. Aus dem Verhältnis von Gesamtstickstoff zu Aminostickstoff geht hervor, daß etwa die Hälfte des neu eingetretenen Stickstoffs in Form primärer Aminogruppen, der Rest hingegen als Iminostickstoff gebunden sein muß. Für diese sekundären Aminogruppen ergeben sich drei Möglichkeiten: Es kann sowohl intermolekulare Vernetzung durch Reaktionen von Bromatomen verschiedener Peptidketten als auch intramolekulare Reaktion des Ammoniaks mit Bromatomen derselben Kette (die etwa gefaltet vorliegt) erfolgen; Bildung von Äthyleniminringen dagegen erscheint weniger wahrscheinlich. Die beiden ersten Möglichkeiten können wieder zu inter- (siehe

Schließlich wurde das Poly-Brompeptid (XII) noch mit Na_2S bzw. Na_2S_2 durch Erhitzen in butanol-äthanolischer Lösung zu Poly-S-Peptiden umgesetzt. In beiden Fällen war durch die energischen Reaktionsbedingungen (exp. Teil) erhebliche Spaltung von Peptidbindungen eingetreten, wodurch der mittlere Polymerisationsgrad bei zwei verschiedenen Proben auf 24 bzw. 13 gesunken war. Die Polypeptide besaßen wechselnden S-Gehalt und

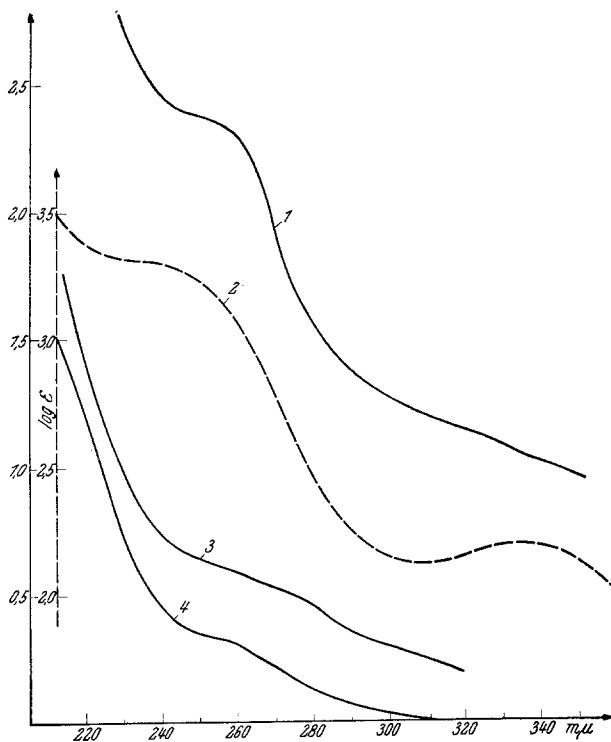
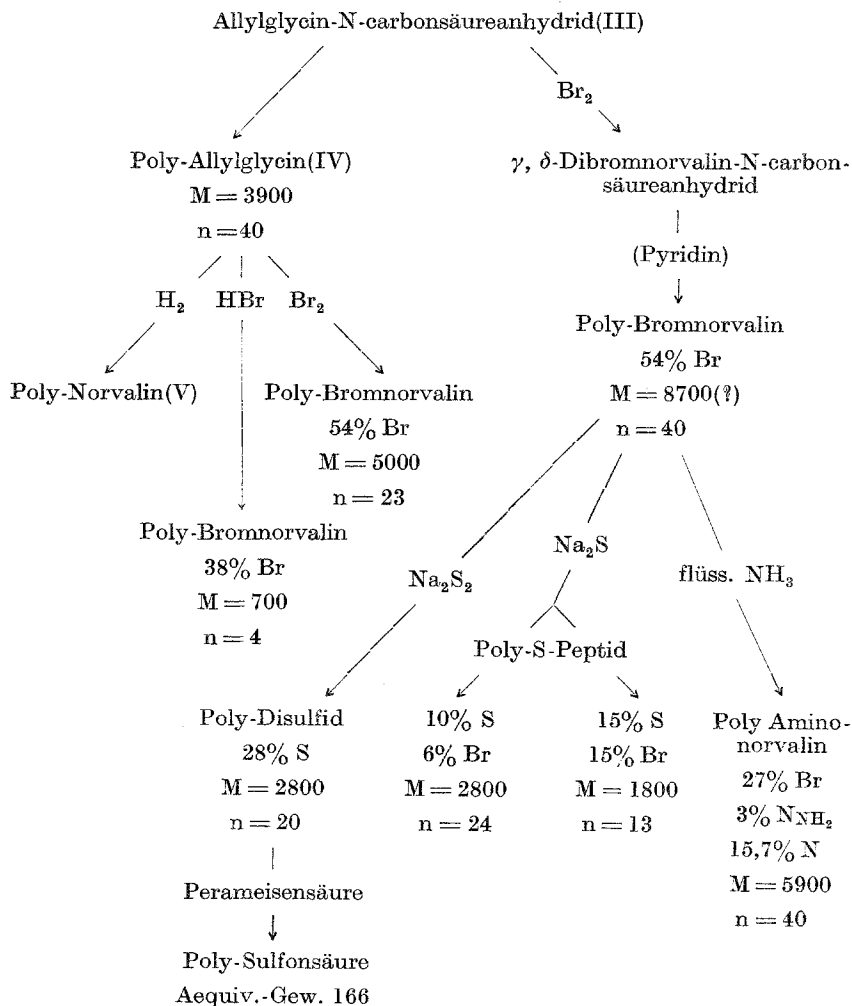


Abb. 1. UV-Spektren. Aufgenommen mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU. (1) Poly-Bromnorvalin (XII) [in n-Butanol-Äthanol (1:4)], (2) Poly-Aminonorvalin (XIV) (in Wasser), (3) Allylglycin (II) (in Wasser), (4) γ -Oxy-norvalin (in Wasser).

die mit Na_2S erhaltenen auch noch Brom, während das mit Na_2S_2 gewonnene Produkt bromfrei war. Letzteres Poly-,Disulfid“ konnte mit Perameisensäure zu einer Poly-Sulfonsäure, einem farblosen hygroskopischen Pulver, oxydiert werden, dessen Titration das Vorliegen von etwa 1,2 SO_3H -Gruppen pro Rest anzeigte, was in gutem Einklang mit dem S-Wert des ursprünglichen Produktes steht.

Alle hier beschriebenen Umsetzungen des Poly-Allylglycins (IV) bzw. des Poly-Bromnorvalins (XII) sind nochmals schematisch in der folgenden Übersicht zusammengefaßt, wobei bei jedem Poly-Peptid — soweit bestimmt — auch die mittleren Molgewichte (M) und Polymerisationsgrade (n) angeführt sind. Beim Poly-,Aminovalin“ (XIV) wurde das

Molgewicht unter der Annahme berechnet, daß bei der Behandlung mit flüssigem Ammoniak keine Kettensprengung des Poly-Bromnorvalins (XII), dessen Molgewicht aus den angeführten Gründen (S. 1066) allerdings selbst mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, eingetreten ist.



Experimenteller Teil.

Allyl-formylaminomalonester (I).

18,5 g Formylaminomalonester wurden in 15 ml absol. Äthanol gelöst und zu einer Lösung von 2,1 g Na (1 Mol) in 25 ml absol. Äthanol zugegeben. Nach 15 Min. Erhitzen am Wasserbad wurden 12 g (1,1 Mol) Allylbromid

zur gekühlten Lösung zugetropft und schließlich noch 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Vom Natriumbromid wurde abgesaugt, der Großteil des Äthanol im Vak. verdampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei der Allyl-formylaminomalonester als bald erstarrendes Öl ausfiel. Ausbeute 15,4 g (70% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Schmp. 67 bis 69°¹⁸.

$C_{11}H_{17}O_5N$. Ber. N 5,76. Gef. N 5,93.

Allylglycin (II).

13,3 g I, in 20 ml Äthanol gelöst, wurden mit 5,5 g NaOH (2,5 Mol) in 20 ml Wasser 5 Stdn. bei Zimmertemp. und anschließend noch 45 Min. am siedenden Wasserbad verseift. Nach dem Abdampfen des Äthanol im Vak. säuerten wir unter guter Kühlung mit konz. HCl stark an und erhitzen weitere 45 Min. am Wasserbad, wobei starke CO₂-Entwicklung zu beobachten war. Schließlich wurde die Lösung im Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand wiederholt mit absol. Äthanol ausgekocht und aus der alkohol. Lösung das Allylglycin mit Pyridin gefällt. Ausbeute 3,8 g (60% d. Th.). Aus Wasser-Äthanol Blättchen: Schmp. 250 bis 255° (Zers.). Sörensen⁶ gibt 250 bis 252° (Zers.) an.

R_F-Wert [Butanol-Äthanol-NH₃-H₂O (4 : 4 : 1 : 1), Schleicher-Schüll 2043a]: 0,37; Ninhydrinreaktion gelbgrün, allmählich violett werdend.

α-Phenylureido-allylessigsäure (VII).

0,12 g Allylglycin wurden in 2,1 ml 1 n NaOH (2 Mol) gelöst und unter Kühlung mit 0,2 ml Phenylisocyanat (1,7 Mol) 10 Min. geschüttelt. Nach dem Filtrieren wurde angesäuert und der Niederschlag (0,2 g, das sind 82% d. Th.) aus Wasser und Essigester umkristallisiert. Schmp. 159 bis 161°.

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. C 61,52, H 6,02. Gef. C 61,85, H 5,87.

Allylglycin-äthylester.

Eine Suspension von 1 g Allylglycin in 5 ml absol. Äthanol sättigten wir mit HCl-Gas, wobei rasch Lösung eintrat. Nach Erhitzen (30 Min.) am Wasserbad wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit K₂CO₃ gesättigt und mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigesterrückstand wurde bei 10 Torr und 80 bis 85° Luftbadtemp. im Kugelrohr destilliert. 0,8 g farbloses Öl (64% d. Th.).

Pikrat: Das Pikrat wurde in ätherischer Lösung ausgefällt und aus Äthanol-Äther-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 117 bis 120°.

$C_{13}H_{16}O_3N_4$. Ber. N 15,05. Gef. N 15,27.

α-Phenylureido-allylessigsäure-äthylester.

Eine Lösung von 0,2 g Äthylester in 3 ml Äther wurden mit 0,16 g (1 Mol) Phenylisocyanat versetzt und nach 20 Min. mit Petroläther gefällt. Es fiel ein zähes, am Eis erstarrendes Öl (0,3 g) aus, das aus Äther-Petroläther umkristallisiert, unscharf von 75 bis 83° schmolz. Zur Charakterisierung wurde alkalisch in Äthanol-Wasser verseift. Das erhaltene Produkt erwies sich im Mischschmp. mit der α-Phenylureido-allylessigsäure (VII) identisch.

¹⁸ Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.

Katalytische Hydrierung von VII: 3-Phenyl-5-n-propyl-hydantoin.

0,3 g VII hydrierten wir in 20 ml Äthanol mit 0,15 g 10%iger Pd-Tierkohle, wobei nach 10 Min. die theoretische Menge Wasserstoff (30 ccm) aufgenommen worden war. Nach Filtrieren des Katalysators wurde der Abdampfrückstand 10 Min. mit konz. HCl erhitzt, erneut im Vak. abgedampft und aus Äther umkristallisiert. Schmp. 102 bis 103°. Keine Depression im Mischschmp. mit einer authentischen Probe¹¹.

Norvalin durch Hydrierung von Allylglycin (II) in Ameisensäure.

0,23 g II wurden in 10 ml wasserfreier Ameisensäure unter Verwendung von 0,05 g PtO₂ als Katalysator hydriert. Nach 2 Stdn. war die berechnete Menge Wasserstoff (48 ccm) aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das gebildete Norvalin papierchromatographisch und durch Überführung in das Phenyl-hydantoin¹¹ identifiziert.

γ-Oxy-norvalin.

Das nach *Fischer* und *Leuchs*⁸ aus Aldolammoniak und Blausäure erhaltene Nitril wurde unter Eiskühlung in 10 n H₂SO₄ eingetragen (5 g in 25 ml), mit 25 ml Wasser versetzt, 1 Std. zum Sieden erhitzt und schließlich mit Wasser auf 200 ml verdünnt. Die heiße Lösung wird mit BaO (zirka 20 g) neutralisiert, heiß vom BaSO₄ abgesaugt und das Filtrat im Vak. eingengt. Schließlich wird mit verd. Schwefelsäure eventuell vorhandener Überschuß von Ba⁺⁺ entfernt, erneut filtriert, das Filtrat im Vak. zur Trockene eingedampft und der glasige braune Rückstand durch Behandeln mit absol. Äthanol zur Kristallisation gebracht. Aus verd. Äthanol: 222 bis 224° (Zers.).

R_F-Wert [Butanol-Äthanol-NH₃-H₂O (4 : 4 : 1 : 1), Schleicher-Schüll 2043a]: 0,23.

α-Phenylureido-γ-oxy-n-valeriansäure (IX).

a) Aus *γ-Oxy-norvalin*: Die Darstellung erfolgte wie bei VII beschrieben. Ausbeute 66% d. Th. Aus Essigester Schmp. 148 bis 150°. *Hurd* und *Bauer*⁴ geben 152° an.

C₁₂H₁₆O₄N₂. Ber. C 57,13, H 6,39. Gef. C 56,91, H 6,30.

b) Aus *α-Amino-γ-valerolakton (VI)*: IX konnte auch aus dem Lakton (VI) entsprechend den Angaben von *Hurd* und *Bauer*⁴ durch 2stünd. Stehen der alkalischen Lösung, wobei der Laktonring geöffnet wird, erhalten werden.

α-Phenylureido-γ-valerolakton (VIII).

0,2 g VI-Hydrochlorid wurden in 10%iger Sodalösung (3 ml) gelöst und mit 0,15 ml Phenylisocyanat unter Eiskühlung 15 Min. geschüttelt. Der abgeschiedene Niederschlag (0,2 g, das sind 65% d. Th.) wurde mehrfach aus Essigester umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 161 bis 163°. Die Lit.⁸ gibt 163 bis 164° an.

C₁₂H₁₄O₃N₂. Ber. C 61,52, H 6,02. Gef. C 61,32, H 5,99.

α-Amino-γ-valerolakton (VI) aus Allylglycin (II).

0,2 g Allylglycin wurden mit 3 ml konz. HCl 5 Stdn. auf 130 bis 140° erhitzt. Die Isolierung erfolgte, wie von *Hurd* und *Bauer*⁴ für das hydrolysierte Poly-allylglycin angegeben, über das Phenylisocyanatderivat (IX) und lieferte 0,1 g (25% d. Th.).

Allylglycin-hydrobromid.

Eine Lösung von Allylglycin in wasserfreier Ameisensäure (oder Eisessig) sättigten wir mit HBr-Gas bei Zimmertemp. Nach dem Abdampfen im Vak. erhielten wir 92% d. Th. Hydrobromid, das sich aus absol. Essigester umkristallisieren ließ. Schmp. 136 bis 140°.

$C_5H_{10}O_2NBr$. Ber. Br 40,76. Gef. Br 39,32.

Zur Charakterisierung diente die Umsetzung mit Phenylisocyanat, die Phenylureido-allylessigsäure (VII) lieferte.

 α -Amino- δ -brom- γ -valerolakton-Hydrobromid (X).

0,5 g Allylglycin wurden in 10 ml Eisessig (Ameisensäure) gelöst und unter Eiskühlung portionenweise mit der berechneten Menge Brom (0,69 g) in 4 ml Eisessig versetzt. Nach einigem Stehen bei Zimmertemp. schied sich ein Niederschlag (0,4 g) ab und aus der Mutterlauge konnten durch Fällen mit Äther weitere 0,4 g erhalten werden. Gesamtausbeute 0,8 g (67% d. Th.). Aus Äthanol-Äther Schmp. 220 bis 223° (Zers.).

$C_5H_9O_2NBr_2$. Ber. Gesamt-Br 58,13, Br⁻ 29,06.
Gef. Gesamt-Br 58,20, Br⁻ 28,96.

 α -Benzoylamino- δ -brom- γ -valerolakton.

0,41 g (X) lösten wir in 5 ml Wasser, versetzten mit 0,6 g Na_2CO_3 und schüttelten unter Kühlung mit 0,42 g (2 Mol) Benzoylchlorid 10 Min. Durch weitere Zugabe von Soda wurde ein pH von 8 aufrechterhalten. Der dichte Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mehrfach mit Petroläther ausgekocht. Ausbeute 0,38 g (85% d. Th.). Aus Benzol: Schmp. 162 bis 164°. Die Lit.¹⁴ gibt 162 bis 163° an.

$C_{12}H_{12}O_3NBr$. Ber. C 48,34, H 4,06. Gef. C 47,96, H 4,02.

 β -Benzoylamino- β' -oxy- α -piperidon (XI).

0,3 g obigen N-Benzoyl-brom-laktons wurden in 15 ml absol. Äthanol unter Erwärmen gelöst, die Lösung mit trockenem Ammoniak-Gas in der Kälte gesättigt und 2 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdampfen des Äthanols und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol. Ausbeute 0,15 g (65% d. Th.). Schmp. 241 bis 243°.

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. N 11,96. Gef. N 11,79.

 α -Phenylureido- δ -brom- γ -valerolakton.

Durch Umsetzung von X mit Phenylisocyanat in sodaalkalischer Lösung wurden nach üblicher Aufarbeitung (siehe bei VIII) 70% d. Th. der Phenylureidoverbindung erhalten, die nach Umkristallisieren aus Äthanol von 168 bis 172° schmolz.

$C_{12}H_{13}O_3N_2Br$. Ber. Br 25,52, N 8,94. Gef. Br 24,87, N 8,92.

Allylglycin-N-carbonsäure-anhydrid(III).

a) Aus N-Cbzo-Allylglycin: 0,35 g Allylglycin wurden in 3 ml 1 n NaOH gelöst und unter Kühlung mit 0,77 g (1,5 Mol) Benzylchlorkohlensäureester unter Zusatz von 4,5 ml 1 n NaOH geschüttelt. Nach Ausäthern des über-

schüssigen Benzylchlorkohlensäureesters wurde mit konz. HCl angesäuert, wobei ein Öl ausfiel, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde daher in Essigester aufgenommen und der Essigesterrückstand (0,6 g, das sind 79% d. Th.) roh weiterverarbeitet. Dazu wurde das Öl in 10 ml absol. Dioxan gelöst, unter Kühlung mit 5,6 g (1,1 Mol) PCl_5 geschüttelt, vom ungelösten PCl_5 abfiltriert und das farblose Filtrat 30 Min. auf 40 bis 50° erwärmt. Zuletzt wurde bei tiefer Temp. (20 bis 30°) im Vak. abgedampft und der Rückstand aus absol. Essigester-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 0,25 g (73% d. Th.). Schmp. 92 bis 94°. Bei weiterem Erhitzen tritt lebhaft Zers. ein.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 51,07, H 5,00. Gef. C 51,61, H 5,19.

b) *Mit Phosgen*: 4,5 g Allylglycin wurden in 60 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren bei 40 bis 50° Phosgen bis zur völligen Lösung (20 Min.) und dann noch weitere 40 Min. eingeleitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. bei 50° wurde der Rückstand aus absol. Essigester-Petroläther bzw. absol. Chloroform umkristallisiert. Prismen, Schmp. 92 bis 94° (Zers. bei weiterem Anheizen). Ausbeute 4,85 g (88% d. Th.).

Poly-Allylglycin (IV).

4,65 g Anhydrid (III) lösten wir in 100 ml frisch destill. absol. Nitrobenzol, versetzten mit 0,6 ml ($1/50$ Mol) einer 1 n Lösung von Ammoniak(gas) in absol. Dioxan und erhitzen 40 Stdn. am siedenden Wasserbad, wobei die Lösung gallertig erstarrte. Nach Zusatz von 100 ml Äther und mehrstündigem Stehen bei 0° wurde zentrifugiert und das helle Pulver schließlich noch erschöpfend mit Äther extrahiert. Ausbeute 3,15 g (99% d. Th.) fast farbloses Pulver von den im allg. Teil angegebenen Eigenschaften, das von 290 bis 340° verkohlt.

$(\text{C}_5\text{H}_7\text{ON})_{40}$. Ber. C 61,84, H 7,26, N 14,43, N_{NH_2} 0,36.
Gef. C 60,95, H 7,34, N 14,40, N_{NH_2} 0,36.

Poly-Norvalin (V).

0,3 g IV wurden in 30 ml absol. Ameisensäure mit 0,1 g PtO_2 als Katalysator hydriert. Nach 24 Stdn. waren 65 ccm anstatt der berechneten 74 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach Zentrifugieren des Katalysators wurde die ameisen-saure Lösung eingeeengt und das Polypeptid mit Wasser gefällt. Nach dem Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Alkohol und Trocknen erhielten wir 0,2 g Poly-Norvalin als graues Pulver von ähnlichen Eigenschaften wie das Poly-Allylglycin.

Nach Hydrolyse (konz. HCl, 5 Stdn. 140°) konnte aus dem Rückstand, der laut Papierchromatogramm nur Norvalin enthielt, dieses als Phenylhydantoin¹¹ isoliert und charakterisiert werden.

Poly-Bromnorvalin.

a) *Aus Poly-Allylglycin mit HBr*: 0,6 g IV wurden unter geringem Erwärmen in 25 ml wasserfreier Ameisensäure gelöst und unter Eiskühlung mit HBr gesättigt. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemp. wurde im Vak. zur Trockene gedampft, mit Wasser Br^- -frei gewaschen und schließlich aus Äthanol-Äther umgefällt. Ausbeute 0,24 g braunes Pulver, das sich von 190 bis 200° zersetzt. Die Ninhydrinreaktion war negativ. Der Fehl-

betrag ist wahrscheinlich auf niedermolekulare lösliche Anteile zurückzuführen, die beim Waschen entfernt wurden.

Gef. N_{NH_2} 1,97 (Molgew. = 710), Br 38,4.

b) *Aus Poly-Allylglycin mit Br₂*: Eine Lösung von 0,4 g IV in 30 ml absol. Ameisensäure wurde mit einer Lösung von Brom in Eisessig bis zur bleibenden Rotfärbung bei Zimmertemp. versetzt. Verbrauch: 0,65 g Brom (Theorie 0,66 g). Der Abdampfdruckstand (Vak.) wog nach scharfem Trocknen über KOH 1,0 g (94% d. Th.) und stellte ein rotbraunes Pulver dar, das von 175 bis 200° (Zers.) schmolz. Es war von den üblichen Lösungsmitteln in Dioxan in der Kälte und in Aceton und Eisessig in der Hitze löslich.

(C₅H₇ONBr₂)_n. Ber. Br 62,23. Gef. Br 54,0, N_{NH_2} 0,28 (M = 5000).

c) *Aus γ,δ-Dibrom-norvalin-N-carbonsäureanhydrid*: 4,2 g Allylglycin-N-carbonsäureanhydrid (III) lösten wir in 150 ml absol. Chloroform unter geringem Erwärmen und versetzten die Lösung unter Kühlung portionenweise mit 4,8 g Brom (1 Mol) in 30 ml absol. Chloroform. Die schwach rötlich gefärbte Lösung wurde bei 50° im Vak. abgedampft und lieferte 9,0 g (100% d. Th.) eines zähen, schwach gelb gefärbten Öls, das stürmische CO₂-Entwicklung mit Anilin gab und sich nicht zur Kristallisation bringen ließ.

Zur Polymerisation wurde das Anhydrid in 50 ml absol. Pyridin gelöst und 48 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die klare bräunliche Lösung wurde im Vak. abgedampft, der halb feste Rückstand in Wasser aufgenommen, wobei alles fest wurde und schließlich mehrfach mit Wasser (Br⁻-Reaktion positiv), Äthanol und Äther gewaschen. Zur Reinigung wurde im Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Ausbeute 6,1 g (94% d. Th. ber. für XII und bezogen auf III) helles Pulver vom Schmp. 145 bis 175° (Zers.), das sich in Aceton und Dioxan in der Kälte, in Eisessig und n-Butanol in der Hitze löst.

XII: (C₁₀H₁₃O₂N₂Br₃)₂₀. Ber. Br 55,37, N_{NH_2} 0,16. Gef. Br 53,60, N_{NH_2} 0,16.

Poly-,Aminonorvalin“ (XIV).

1,0 g Poly-Bromnorvalin (c) wurde mit 10 ml flüssigem Ammoniak eingeschmolzen und 7 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die klare hellbraune Lösung wurde zur Trockene verdampft und der Rückstand mit absol. Äthanol (etwa 6 mal 10 ml) ausgekocht, worauf das Produkt Br⁻-frei war. Ausbeute 0,20 g (30% d. Th.) helles Pulver, das bis 350° verkohlt und glatt in Wasser löslich ist. Baeyer-Probe positiv.

(C₅H₇N_{1,66}OBr_{0,5})₄₀. Ber. Br 27,3, N_{NH_2} 3,18.
Gef. Br 27,08, N_{NH_2} 3,15.

Hydrierung von XIV.

0,07 g XIV wurden in wäbr.-äthanol. Lösung unter Zusatz von 1 ml 1 n NaOH mit Pd-CaCO₃ (10%ig) und Pd-Tierkohle (10%ig) hydriert. Nach 20 Stdn. waren 10,6 ccm Wasserstoff gegenüber der berechneten Menge von 11,5 ccm aufgenommen. Nach Filtrieren des Katalysators wurde der Abdampfdruckstand mit konz. HCl 5 Stdn. bei 140° hydrolysiert. Im Hydrolysat lag laut Papierchromatogramm eine beträchtliche Menge Norvalin vor, das auch präparativ durch Umsetzung mit Phenylisocyanat in der üblichen Weise und Ringschluß des intermediär gebildeten Phenylureidoderivates

zum 3-Phenyl-5-n-propyl-hydantoin mittels HCl^{11} gefaßt und durch Mischschmp. identifiziert werden konnte.

Poly-S-Norvalin.

a) *Umsetzung von Poly-Bromnorvalin (c) mit Na_2S :* 0,5 g Poly-Brompeptid wurden in 8 ml heißem n-Butanol gelöst, mit einer Lösung von 0,9 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 8 ml absol. Äthanol versetzt und 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, wobei sich rasch ein Niederschlag abschied. Es wurde im Vak. zur Trockene gedampft und das orangegelbe Pulver mit Wasser Br^- -frei gewaschen. Ausbeute 0,14 g hellbraunes Pulver, das von 250 bis 330° verkohlt.

Gef. S 9,78, Br 5,93, N_{NH_2} 0,50.

Aus der wäbr. Mutterlauge fiel beim Ansäuern ein leichter flockiger Niederschlag aus, der wie oben behandelt wurde. Ausbeute 0,04 g hellbraunes Pulver, das in Lauge unlöslich war.

Gef. S 14,95, Br 14,87, N_{NH_2} 0,79.

Die schlechte Ausbeute ist wahrscheinlich auf den Verlust niedermolekularer löslicher Anteile zurückzuführen.

b) *Umsetzung mit Na_2S_2 :* Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie unter a für Na_2S beschrieben. Ausbeute 0,25 g hellbraunes Pulver (aus 0,5 g Poly-Brompeptid), das von 250 bis 350° verkohlt.

Gef. S 28,19. N_{NH_2} 0,50 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{ONS}_{1,2}$). Ber. S 28,37.

Poly-Norvalin-sulfonsäure.

0,15 g des mit Na_2S_2 erhaltenen Produktes wurden in 10 ml Ameisensäure suspendiert und mit 4,5 ml Perhydrol bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach 30 Min. war völlige Lösung eingetreten, worauf im Vak. bei 30 bis 40° zur Trockene gedampft wurde. Der Rückstand wurde noch 2mal mit Wasser und Äthanol abgedampft und stellte dann ein farbloses hygroskopisches Pulver dar. Ausbeute 0,20 g. Nach gutem Trocknen im Vakuumexsikkator über KOH wurde das Äquiv.-Gew. durch Titration zu 166 bestimmt.

$[\text{C}_5\text{H}_7\text{ON}(\text{SO}_3\text{H})_{1,2}]_n$. Ber. Äquiv.-Gew. 162.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Dem Vorstand unseres Institutes, Herrn Prof. Dr. F. Wessely, sind wir für sein förderndes Interesse zu großem Dank verpflichtet.