Mitteilungen aus dem chemischen Institut der Universität Heidelberg.

104. 5. Mitteilung über lactonähnliche Anhydride acylierter Aminosäuren;¹⁾

von

Ernst Mohr.

Über das Lacton des racemischen Benzoylphenyl- alanins;

von

Fr. Stroschein.²⁾

Theoretischer Teil.

Da Benzoylalanin durch Essigsäureanhydrid bei 100° leicht in sein Lacton übergeführt werden kann (vergl. 3. Mitteilung), versuchten wir, diese Reaktion auch auf das leicht zugängliche Benzoylphenylalanin (Benzylhippursäure) zu übertragen:

Das Ausgangsmaterial (Benzoylphenylalanin) wurde aus Hippursäure und Benzaldehyd synthetisch bereitet, war also

¹⁾ 3. u. 4. Mitteilung s. dies. Journ. [2] 81, 473; 82, 60 (1910). Die in dieser 5. Mitteilung beschriebenen Versuche sind, ebenso wie ein Teil der in der 3. und 4. beschriebenen, unter Leitung des Herrn A. Darapsky ausgeführt worden, da ich durch Krankheit an der Arbeit im Laboratorium verhindert war. Mein Anteil an der vorliegenden Arbeit beschränkt sich daher im wesentlichen auf die Aufstellung des Planes und auf die hauptsächlichsten Direktiven. Herrn A. Darapsky danke ich auch hier nochmals bestens für seine freundliche Hilfe. Mohr.

²⁾ Dissertation, Heidelberg 1909; vorläufige Mitteilung Ber. 42, 2521 (1909).

racemisch; daher sind auch alle hieraus gewonnenen Derivate racemisch. Die Lactonbildung verläuft hier gerade so schnell und glatt, wie beim Benzoylalanin. Da das Lacton des Benzoylphenylalanins mit unseren Hilfsmitteln nicht destilliert werden konnte, und da beim Umkristallisieren allzuviel Substanz verloren geht, reinigten wir das rohe Lacton nur durch Trocknen im Vakuumexsikkator über Natronkalk. Das so von Essigsäure und ihrem Anhydrid befreite Lacton ist für fast alle Zwecke rein genug. Es addiert Wasser, Ätznatron, Alkohol, Chlorwasserstoff, Ammoniak, Anilin und Glykokoll genau so, wie die in den früheren Mitteilungen beschriebenen Lactone von Acylaminosäuren. Viele dieser Reaktionen spielen sich so schnell und so glatt ab, daß sie für präparative Zwecke empfohlen werden können. Zu Vergleichszwecken wurde auch die wenig glatt verlaufende Einwirkung von Thionylchlorid auf Benzoylphenylalanin untersucht.

Einige der von uns dargestellten Substanzen (Chlorid, Äthylester und Amid des Benzoylphenylalanins) haben vor kurzem E. Fischer und J. Max beschrieben.¹⁾ Sie gewannen das Chlorid aus Benzoylphenylalanin und Phosphorpentachlorid in Acetylchloridlösung, den Ester und das Amid aus dem Chlorid nach den üblichen Methoden; ihre Mitteilung erschien erst nach dem Abschluß unserer Versuche.

Experimenteller Teil.

Lacton des racemischen Benzoylphenylalanins:

20 M.-M.²⁾ fein gepulvertes Benzoylphenylalanin³⁾ (5,38 g) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß mit 35 M.-M. Essigsäureanhydrid (3,57 g) auf dem Dampfbad am Steigrohr unter Umschütteln erwärmt; im Verlauf von ungefähr 18 Minuten

¹⁾ E. Fischer u. J. Max, Ann. Chem. 369, 281 (1909).

²⁾ M.-M. Abkürzung für Millimol.

³⁾ Dargestellt nach der Vorschrift von E. Erlenmeyer jun., Ann. Chem. 275, 3 (1893) unter Berücksichtigung der Verbesserungen von E. Müller, Dissertation, Heidelberg 1904, S. 43.

entstand eine klare, hellgelbe Lösung. Nachdem diese noch 10 Minuten lang erhitzt war, wurde Essigsäure und ihr Anhydrid unter einem Druck von 11–15 mm bei einer Badtemperatur von 60° mittels eines langsamen, mit Chlorcalcium getrockneten Luftstromes im Laufe einer Stunde möglichst vollständig abdestilliert. Der hierbei zurückbleibende, zähe, hellgelbe Sirup (fast reines Lacton, verunreinigt durch etwas Farbstoff, Essigsäure und ihr Anhydrid) konnte in dem früher beschriebenen Apparate¹⁾ nicht einmal bei einem Druck von 0,3 mm unzersetzt destilliert werden: bei einer Badtemperatur von 170° stieg der Druck infolge Zersetzung (vergl. Schmelzpunkt des Lactons) von etwa 0,3 mm auf ungefähr 17 mm, ohne daß erhebliche Mengen überdestilliert wären. Daher wurde bei allen späteren Versuchen das zähflüssige, rohe Lacton in eine Schale gegossen und in den Exsikkator gestellt. Wenn (nach etwa einer halben Stunde) Kristalle sich abzuscheiden begannen, wurde der Sirup kräftig durchgerührt; er erstarrte hierbei sehr schnell zu einer weißen oder schwach gelblich gefärbten, steinharten Kristallmasse. Wurde er nicht umgerührt, so schritt die Kristallisation nur äußerst langsam voran; selbst nach 24-stündigem Stehen war der Schaleninhalt dann noch größtenteils eine zähe Flüssigkeit.

Das rohe, feste Lacton verlor seinen stechenden Essigsäureanhydridgeruch fast ganz, wenn es pulverisiert 24 Stunden lang im Vakuumexsikkator über Natronkalk stand; es zeigte jetzt selbst im geschmolzenen Zustand einen nur noch ganz schwachen, stechenden Geruch, der jedoch dem umkristallisierten Lacton (s. u.) völlig fehlt.

Von den hier folgenden Analysen wurde nur die Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung mit umkristallisiertem Lacton (s. u.) ausgeführt. Zu jeder Analyse und zu jeder Titration diente Material von einem besonderen Versuch.

0,2907 g Substanz gaben 0,8132 g CO_2 und 0,1385 g H_2O .

0,1655 g Substanz gaben 8,2 ccm N bei $20,5^{\circ}$ und 755,6 mm.

0,5865 g Substanz verbrauchten 23,30 ccm 0,1-fach normale Natronlauge.

0,5036 g Substanz verbrauchten 20,26 ccm 0,1-fach normale Natronlauge.

¹⁾ Dies. Journ. [2] 81, 479 (1910).

0,5107 g Substanz verbrauchten 20,49 ccm 0,1-fach normale Natronlauge. (Indikator: Phenolphthalein.)

Berechnet für		Gefunden:				
$C_{16}H_{15}O_2N$:						
C	76,46	76,29	—	—	—	%
H	5,22	5,33	—	—	—	„
N	5,59	—	5,59	—	—	„
Mol.-Gew.:	251,1	—	—	251,7	248,6	249,2.

Wenn bei der Titration das Lacton mit der überschüssigen (etwa 50 Prozent) Natronlauge versetzt wurde, zeigte die Lösung genau wie bei der Titration des Lactons des Benzoylalanins¹⁾ starke blauviolette Fluorescenz, obwohl unter diesen Umständen nur äußerst wenig Substanz in Lösung geht. Auch hier ist der Grund der Fluorescenz noch unbekannt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad verschwand die Fluorescenz sehr schnell und das Lacton schmolz zu einem schwach gelblich gefärbten Öle. Nach etwa 5 Minuten langem Erwärmen schieden sich einige weiße Flocken aus, die beim Umschütteln leicht in Lösung gingen; das Öl löste sich jedoch nur sehr langsam auf. Nach einstündigem Erwärmen auf 100° war etwa noch die Hälfte ungelöst. Daher wurde nun die Lösung abgekühlt und das zu einem weißen Kristallklumpen erstarrte Öl in einer Reibschale zerdrückt. Nachdem alles wieder ohne Verlust zur natronalkalischen Lösung zurückgespült worden war, wurde auf etwa 400 ccm verdünnt und etwa 1/2 Stunde lang auf 100° erwärmt; so entstand schließlich eine klare Lösung, deren Alkaliüberschuß zurücktitriert wurde.

Das Lacton löst sich in Äther, Benzol, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff schon in der Kälte sehr leicht auf, ziemlich leicht in warmem Ligroin und Petroläther und scheidet sich aus den erkaltenden Lösungen in farblosen, feinen, oft büschelig zusammengewachsenen Nadeln wieder aus. Indessen sind diese Lösungsmittel zum Umkristallisieren nicht sehr geeignet, da sich das Lacton beim Auflösen häufig gelb färbt und schmierig wird; auch scheiden sich aus den erkaltenden Lösungen außer den weißen Nadeln oft gelbe, schmierige Klümpchen ab. Die beste, aber immer noch recht

¹⁾ Dies. Journ. [2] 81, 481 (1910).

verlustbringende Reinigungsmethode besteht in der Auflösung des Lactons in möglichst wenig natriumtrockenem Äther und Zusatz von Ligroin bis zur beginnenden Trübung; unter Chlorcalciumverschluß verdunstet in 24 Stunden ziemlich viel Äther unter gleichzeitiger Ausscheidung eines Teils des Lactons in Form feiner, büschelig verwachsener Nadelchen. Den Rest des Äthers entfernt man aus der Ligroinlösung durch Abdunsten im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure. Das so umkristallisierte und über Paraffinschnitzeln und Schwefelsäure getrocknete Lacton zeigte weder im festen, noch im geschmolzenen Zustande stechenden Geruch; erst beim Erhitzen bis zur Zersetzung traten stechende, zum Husten reizende Dämpfe auf. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß der stechende Geruch, der an den Lactonen der Benzoylaminoisobuttersäure¹⁾ und des Benzoylalanins²⁾ beobachtet wurde, von Essigsäureanhydridspuren herrühren. Da diese Lactone aber verhältnismäßig flüchtig sind, sind noch mehr Versuche zur Prüfung der hier ausgesprochenen Vermutung nötig. Das umkristallisierte Lacton des Benzoylphenylalanins wird bei etwa 67° weich, und schmilzt bei 71° zu einer klaren, farblosen Flüssigkeit; bei etwa 170° beginnt Gasentwicklung, ohne daß die Schmelze sich färbt. Das nicht umkristallisierte, aber nach Ausweis der Analysen und Titrationsen recht reine Lacton schmolz bei 66°.

Aus den bei den oben angeführten Titrationsen gewonnenen Lösungen von benzylhippursäurem Natrium wurde durch überschüssige Salzsäure das Benzoylphenylalanin ausgefällt: zuerst entstand eine milchige Trübung, die in mehreren Stunden sich in große, farblose, rhombische Tafeln verwandelte, deren spitze Ecken gerade abgestumpft waren; Schmelzp.: 181°—182°; Schmelzpunkt des Gemisches mit reinem Benzoylphenylalanin: 182°—183°.

Auch reines Wasser verwandelt das Lacton wieder in Benzoylphenylalanin: 10 M.-M. Lacton (2,5 g) wurde in einer Reibschale mit 10 ccm Wasser verrieben und 10 Minuten lang auf dem Dampfbad erwärmt. Nach 24-stündigem Stehen wurde das so regenerierte Benzoylphenyl-

¹⁾ Dies. Journ. [2] 81, 60 (1910).

²⁾ Das. S. 482.

alanin aus der wäßrigen Suspension abfiltriert. Das Rohprodukt ist weiß; Ausbeute: 2,5 g = 93 % der theoretischen Menge. Schmelzp.: 181°—182°, nach dem Umkristallisieren aus 10 ccm siedendem Alkohol: 182°—183°; farblose, rhombische Täfelchen, deren spitze Ecken gerade abgestumpft waren.

Äthylester des racemischen Benzoylphenylalanins¹⁾,

Die Lösung von 20 M-M. Benzoylphenylalaninlacton (5,02 g) in 50 ccm absolutem Alkohol wurde 2½ Stunden lang zum Sieden erwärmt. Nach eintägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der Alkohol auf dem Wasserbad unter Atmosphärendruck abdestilliert; der sirupöse Rückstand wurde noch warm in ein Schälchen gegossen und die letzten Reste mit möglichst wenig warmem Alkohol nachgespült. Nach zwölfstündigem Stehen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure begann der Sirup langsam fest zu werden; erst nach fünftägigem Stehen im Exsikkator über mehrmals erneuerter Schwefelsäure war die Masse fest, aber noch nicht so fest, daß sie hätte pulverisiert werden können. Ausbeute: 5,3 g = 89 % der theoretischen Menge. 4,6 g des rohen Esters wurde aus 26 ccm siedendem, 55-volumenprozentigem Alkohol umkristallisiert. Die Hauptmenge des Esters schied sich zunächst als Öl ab, das sich am Boden sammelte und später zu einem festen Kristallklumpen erstarrte; nur ein kleiner Teil schied sich in feinen, weißen Nadeln aus. Der zweimal umkristallisierte Ester wird etwa bei 75° weich; die Hauptmenge schmilzt bei 89°; bei 90°—91° ist die Schmelze klar; bei etwa 210° beginnt die immer noch farblose Schmelze Gas zu entwickeln (Schmelzpunkt nach E. Fischer und J. Max 94°—94,5° unkorrigiert). Der Ester löst sich sehr leicht in Äther und Benzol, leicht in Alkohol, ziemlich schwer in Ligroin und sehr schwer in Wasser.

0,3058 g Substanz gaben 0,8169 g CO₂ und 0,1786 g H₂O.

0,1733 g Substanz gaben 7,45 ccm N bei 20,5° und 755,6 mm.

¹⁾ Vergl. E. Fischer u. J. Max, Ann. Chem. 369, 281 (1909).

	Berechnet für $C_{18}H_{16}O_3N$:	Gefunden:
C	72,68	72,86 %
H	6,44	6,53 „
N	4,72	4,85 „.

Amid des racemischen Benzoylphenylalanins¹⁾,

Eine Lösung von 20 M.-M. Benzoylphenylalaninlacton (5,02 g) in 75 ccm natriumtrockenem Äther wurde unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß mit trockenem Ammoniak gesättigt. Das Amid schied sich sofort als weißes Kristallpulver ab, welches nach mehrstündigem Stehen abfiltriert wurde. Ausbeute: 5,1 g = 95 % der theoretischen Menge. Schmelzpunkt des Rohproduktes: 183°—184°. Das Amid löst sich in Alkohol leicht, in Benzol ziemlich schwer, in Äther noch schwerer, in Ligroin und Wasser fast gar nicht. 5 g Rohprodukt wurde aus 70 ccm siedendem, verdünntem Alkohol (1:1) umkristallisiert; beim Erkalten fiel das Amid in feinen, weißen Nadeln wieder aus. Das zweimal umkristallisierte Amid wird bei etwa 193° weich, schmilzt bei 196° zu einer farblosen klaren Flüssigkeit, die bei etwa 235°—240° sich hellbraun färbt und Gas zu entwickeln beginnt (Schmelzpunkt nach E. Fischer und J. Max 195° unkorrigiert).

0,2599 g Substanz gaben 0,6840 g CO, und 0,1406 g H₂O.

0,2078 g Substanz gaben 19,5 ccm N bei 22,0° und 744,9 mm.

	Berechnet für $C_{16}H_{16}O_2N_2$:	Gefunden:
C	71,59	71,78 %
H	6,01	6,05 „
N	10,47	10,36 „.

Auch beim Schütteln einer Ligroinlösung des Lactons mit wäßrigem Ammoniak entsteht bei Zimmertemperatur das Amid schnell in reichlicher Menge.

Während das Amid des Benzoylalanins durch siedende, verdünnte Natronlauge schnell und weitgehend verseift wird, wird das Amid des Benzoylphenylalanins offenbar infolge seiner geringen Löslichkeit von siedender Natronlauge viel langsamer angegriffen; geringe Ammoniakentwicklung während

¹⁾ Vergl. E. Fischer u. J. Max, Ann. Chem. 369, 282 (1909).

des Kochens beweist geringe Verseifung des Amids; die Bildung eines cyclischen, schwach sauren Imids erfolgt, wenn überhaupt, dann sicher nur in ganz untergeordnetem Umfange oder sehr langsam. 2,0 M.-M. Benzoylphenylalanylamid (0,54 g) wurde mit 5 ccm normaler Natronlauge 10 Minuten lang zum schwachen Sieden erhitzt. Geringe Ammoniakentwicklung war bemerkbar, ohne daß erhebliche Mengen Amid in Lösung gingen. Nach dem Abfiltrieren vom Ungelösten, das sich durch seinen Schmelzpunkt und den seiner Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial (Amid) erwies, wurde das Filtrat mit Eisessig schwach angesäuert; es schieden sich nur ganz geringe Mengen schwach gelblich gefärbter Nadelchen ab. Dasselbe Resultat erhält man, wenn man 2,0 M.-M. Amid (0,54 g) mit 5 ccm 2-fach oder 6-fach normaler Natronlauge 10 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Auch bei Anwendung der vierfachen Menge 6-fach normaler Natronlauge bleibt die Hauptmenge des Amids unverändert, wenigstens bei der oben angegebenen kurzen Kochdauer (10 Minuten), die absichtlich mit Rücksicht auf die analogen Versuche mit Benzoylalanylamid¹⁾ und Benzoyl- α -aminoisobutyrylamid¹⁾ eingehalten wurde. Imidbildung war auch hier nicht nachweisbar. Auch beim Kochen mit Essigsäureanhydrid erfolgt keine Imidbildung: 4,0 M.-M. Amid (1,07 g) wurde mit 10 M.-M. Essigsäureanhydrid (1,02 g) gekocht; nach 3 Minuten entstand eine klare, hellgelbe Lösung, welche noch eine Stunde lang weiter gekocht wurde, wobei sie sich hellbraun färbte. Bei längerem Abkühlen mit Eiswasser erstarrte die ganze Lösung zu einem Kristallkuchen (zu Warzen zusammengewachsene, feine, weiße Nadelchen). Der abfiltrierte und mit natriumtrockenem Äther gewaschene Niederschlag erwies sich als unverändertes Amid (Schmelzpunkt: 194°; Schmelzpunkt der Mischprobe 194°—195°).

Anilid des racemischen Benzoylphenylalanins,

20 M.-M. Benzoylphenylalaninlacton (5,02 g) wurde in 30 ccm natriumtrockenem Äther gelöst und mit 25 M.-M.

¹⁾ Dies. Journ. [2] 81, 62, 486 (1910).

frisch destilliertem Anilin (2,33 g) versetzt. Schon nach etwa einer Minute begann die Abscheidung des Anilids (feines, weißes Kristallpulver) aus der ursprünglich klaren Lösung. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde der Kolbeninhalt kurze Zeit bis zum Sieden des Äthers erwärmt. Nach mehrstündigem Stehen wurde das ausgeschiedene Anilid abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausbeute: 6,65 g = 96% der theoretischen; Schmelzpunkt des offenbar schon sehr reinen Rohproduktes: 231°—232°. Das Anilid löst sich in siedendem Alkohol nur schwierig, in siedendem Benzol noch schwerer, in siedendem Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff nur in Spuren; in Äther ist es fast unlöslich, in Wasser völlig unlöslich. 1 g Anilid braucht zur klaren Lösung etwa 190 ccm siedenden, 94-prozent. Alkohol. Das zweimal aus Alkohol umkristallisierte Anilid (feine, weiße Nadelchen) schmilzt bei 233°—234° zu einer farblosen Flüssigkeit, die bei etwa 280° Gas zu entwickeln beginnt, ohne sich hierbei dunkel zu färben.

0,2898 g Substanz gaben 0,8151 g CO₂ und 0,1562 g H₂O.

0,1484 g Substanz gaben 10,78 ccm N bei 18,0° und 755,6 mm.

Berechnet für C ₂₂ H ₂₀ O ₂ N ₂ :		Gefunden:
C	76,70	76,71 %
H	5,86	6,03 „
N	8,16	8,30 „

Chlorid des racemischen Benzoylphenylalanins¹⁾,

I. Darstellung durch Anlagerung von Chlorwasserstoff an das Lacton.

Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine wasserfreie ätherische Lösung des Benzoylphenylalaninlactons scheidet sich das Chlorid trotz energischer Kühlung mit Kältegemisch zunächst oft als weißes Öl oder in salbenförmigen Klumpen ab. Zufriedenstellende Resultate ergaben sich nur, wenn zunächst nur eine minimale Menge Chlorwasserstoff auf die Oberfläche der stark gekühlten ätherischen Lösung (10 M.-M. Lacton (2,5 g) in 70 ccm natriumtrocknem

¹⁾ Vergl. E. Fischer u. J. Max, Ann. Chem. 369, 281 (1909).

Äther) geleitet wurde, bis diese sich trübte. Erst dann, wenn die sofort ausfallenden salbenweichen Flocken kristallinisch erstarrt waren, wurde zunächst noch langsam, später etwas schneller Chlorwasserstoff eingeleitet (im ganzen etwa zwei Stunden lang). Das in Form eines weißen, sehr feinen Pulvers auskristallisierte Chlorid wurde von der gelben, ätherischen Lösung abfiltriert und über Natronkalk getrocknet. Ausbeute: 1,66 g = 57% der theoretischen Menge. Durch Einengen der gelben ätherischen Mutterlauge im Vakuumexsikkator konnte noch etwa 0,7 g gelblich gefärbtes Chlorid gewonnen werden.

0,2873 g Substanz gaben 13,6 ccm N bei 22,0° und 736,4 mm.

0,2734 g Substanz gaben 0,1233 g AgCl.

	Berechnet für $C_{16}H_{14}O_2NCl$:	Gefunden:
N	4,88	5,17 %
Cl	12,33	11,15 „.

Die Chlorbestimmung wurde in derselben Weise ausgeführt, wie beim Chlorid des Benzoylalanins¹⁾; das Benzoylphenylalanylchlorid löste sich in der verdünnten, überschüssigen Alkalilauge auf dem Wasserbade erst im Verlauf von etwa 2 $\frac{1}{2}$ Stunden vollkommen klar auf.

Das Chlorid ist in siedendem Ligroin und Benzol unlöslich oder schwer löslich, in Aceton sehr leicht löslich, in Äther etwas löslich. Es fiel immer in unregelmäßig ausgebildeten Kristallen aus, deren Form nicht mit Sicherheit erkannt werden konnte. Nach E. Fischer und J. Max bildet das aus Benzol umkristallisierte Chlorid rhombenähnliche Tafeln. Unser Chlorid begann bei etwa 125° weich zu werden und stark zusammenzusintern; bei etwa 150° begann lebhafte Gasentwicklung; bei etwa 165° wurde die gelbliche Schmelze klar. Nach E. Fischer und J. Max schmilzt es, schnell erhitzt, unter Zersetzung gegen 123°—125°.

Das Chlorid des Benzoylphenylalanins ist ebenso wie das des Benzoylalanins gegen Feuchtigkeit, Wasser, wäßrige Alkalilauge usw. sehr empfindlich. Es riecht an der Luft stechend und färbt ein darüber gehaltenes Lackmuspapier fast sofort rot. Das bei der Umsetzung mit heißer, verdünnter Natron-

¹⁾ Dies. Journ. [2] 81, 488 (1910).

lange entstehende Benzoylphenylalanin kann leicht als solches identifiziert werden. Mit kaltgesättigter, ätherischer Ammoniaklösung¹⁾ liefert das Chlorid das Amid des Benzoylphenylalanins; Schmelzpunkt des weißen Rohproduktes: 161°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus 25-volumprozent. Alkohol (farblose Nadelchen): 195°—196°, nach der Mischung mit reinem Amid anderer Herkunft: 195°—196°.

II. Darstellung des Chlorids aus Benzoylphenylalanin und Thionylchlorid.

Die Umsetzung erfolgt noch weniger glatt als beim Benzoylalanin²⁾, so daß nur stark verunreinigtes Chlorid erhalten wurde. 5 M.-M. pulverisiertes Benzoylphenylalanin (1,35 g) wurde mit 7,5 M.-M. Thionylchlorid (0,89 g) versetzt; als der mit einem Chlorcalciumrohr verschlossene Kolben in 25° warmes Wasser getaucht wurde, begann die Umsetzung sofort. Die Masse färbte sich erst rotgelb und wurde schließlich braunrot. Die ungelösten Klumpen wurden mit dem Glasstab zerdrückt. Etwa 4 Minuten nach Versuchsbeginn schien alles klar gelöst zu sein, soweit die lebhaft Gasentwicklung dies überhaupt erkennen ließ. Beim Abkühlen in einer Kältemischung verschwand der Schaum und es entstand eine braungelbe, zähe Flüssigkeit, die beim Reiben mit dem Glasstab nur sehr geringe Mengen undeutlich ausgebildeter Kristalle abschied. Da die Kristallisation im Laufe einer halben Stunde nicht merklich voranschritt, wurde die Masse im Vakuum-exsikkator über Natronkalk von Thionylchlorid, Schwefeldioxyd und Chlorwasserstoff befreit. Die hierbei zurückbleibende rotbraune, schmierige Masse erhärtete im Lauf von 24 Stunden kristallinisch.

0,8514 g Substanz gaben 0,1291 g AgCl.

Berechnet für $C_{16}H_{14}O_4NCl$:	Gefunden:
Cl 12,33	9,08 %.

Ausführung der Chlorbestimmung genau wie oben (S. 331) angegeben. Beim Erhitzen verhielt sich das Chlorid infolge

¹⁾ Versuchsausführung wie beim Benzoylalaninylchlorid: dies. Journ. [2] 1, 491 (1910).

²⁾ Dies. Journ. [2] 81, 489 (1910).

seiner geringeren Reinheit etwas anders, als das aus dem Lacton bereite und das von E. Fischer und J. Max beschriebene. Es begann bei etwa 70° zu sintern, färbte sich rot und begann bei 140° unter lebhafter Gasentwicklung zu zerfließen; bei 170° ließ die Gasentwicklung (nicht völlig) nach und es entstand eine klare, dunkelrotbraune Schmelze.

Zur Charakterisierung wurde das mittels Thionylchlorid bereitete Chlorid in den Ester und das Anilid übergeführt.

Als das aus 5 M.-M. Benzoylphenylalanin (1,35 g) bereitete Chlorid mit 10 ccm absolutem Alkohol übergossen wurde, erwärmte sich die Masse stark. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde die alkoholische Lösung auf dem Dampfbad kurze Zeit gekocht und dann wie bei der Darstellung des Benzoylalaninesters¹⁾ aufgearbeitet. Der rohe Ester schmolz bei 85° bis 86,5°; nach dem Umkristallisieren aus 40-volumprozent. Alkohol schmolz der Ester (feine, weiße Nadeln) bei 89,5°, sein Gemisch mit reinem Benzoylphenylalaninester anderer Herkunft bei 90°.

Zur Überführung ins Anilid wurde das aus 5 M.-M. Benzoylphenylalanin (1,35 g) bereitete Chlorid mit einer Lösung von 15 M.-M. Anilin (1,4 g) in 10 ccm natriumtrockenem Äther versetzt und 20 Minuten lang auf dem Wasserbad erwärmt. Aufarbeitung wie beim analogen Versuch mit Benzoylalanylchlorid.²⁾ Das rohe, citronengelbe Anilid schmolz bei 209° bis 211° zu einer rotbraunen, klaren Flüssigkeit; nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz es (weiße Nadeln) bei 232°—233° zu einer klaren, farblosen Flüssigkeit; sein Gemisch mit reinem Benzoylphenylalanylanilid anderer Herkunft zeigte denselben Schmelzpunkt.

Benzoylphenylalanylglycin,

1. Darstellung durch Zusammenschmelzen von Glykokoll mit dem Lacton des Benzoylphenylalanins.

13,9 M.-M. Benzoylphenylalaninlacton (3,5 g) wurde mit 17,4 M.-M. Glykokoll (1,31 g; 25 % Überschuß) innig verrieben,

¹⁾ Dies. Journ. [2] 81, 487 (1910).

²⁾ Das. 81, 492 (1910).

in dünner Schicht in einem Erlenmeyerkolben ausgebreitet und unter Chlorcalciumverschluß im Ölbad erwärmt. Bei etwa 130° (Badtemperatur) löste sich der größte Teil des Glykokolls im geschmolzenen Lacton auf. Nach 20 Minuten erstarrte die Schmelze zu gelblich braunen Kristallkrusten. Da die Masse sich allmählich immer dunkler färbte, so wurde das Erhitzen nach 30 Minuten unterbrochen. Der zerkleinerte Kolbeninhalt wurde zur Entfernung des etwa noch unveränderten Lactons und Glykokolls zweimal mit trockenem Äther ausgekocht und dann mit 40° warmem Wasser in der Reibschale verrieben und filtriert. Der ungelöste Rückstand, das rohe Benzoylphenylalanylglycin, wog nach dem Trocknen 2,13 g; d. i. 46 % der theoretischen Menge. Dieses Rohprodukt vom Schmelzpunkt 225° gab bei zweimaligem Umkristallisieren aus 50-volumprozent. Alkohol wetzsteinförmige, farblose Kristalle, die bei 220° weich wurden; bei 230° wurde die Masse unter Gasentwicklung gelb und bei 239°—242° klar (tiefgelb).

0,5632 g Substanz verbrauchten 17,53 ccm 0,1-fach normaler Natronlauge (Indikator: Phenolphthaleïn).

	Berechnet für $C_{18}H_{18}O_4N_2$:	Gefunden:
Mol.-Gew.:	326,2	321,3.

Bessere Ausbeuten liefert die folgende Darstellungsmethode.

2. Darstellung durch Kuppelung des Benzoylphenylalaninlactons mit Glykokoll in alkalischer Wasser-Aceton-Lösung.

Eine Lösung von 13,9 M.-M. Benzoylphenylalaninlacton (3,5 g) in 5 ccm Aceton wurde in eine Lösung von 17,4 M.-M. Glykokoll (25 % Überschuß; 1,31 g) und 26,1 M.-M. Natriumhydroxyd (50 % Überschuß; 1,05 g) in 20 ccm Wasser eingetragen. Die Lösung blieb beim Schütteln zunächst klar, trübte sich aber bald infolge schnell zunehmender Ausscheidung eines Niederschlages. Nach 45 Minuten erstarrte die ganze Masse zu einem gelblichen, wasserlöslichen, aschehaltigen Kristallbrei (vielleicht das Natriumsalz des Benzoylphenylalanylglycins). Daher wurde der Kristallbrei mit 50 ccm warmem Wasser geschüttelt und die vom Ungelösten (etwa 0,25 g aschefreie Substanz) abfiltrierte Lösung bei 0° unter Schütteln mit 6 ccm etwa 5-fach normaler Salzsäure angesäuert.

Das Benzoyldipeptid schied sich zum größten Teil in weißen, teigigen Klumpen aus, die erst im Lauf von etwa 12 Stunden vollständig hart wurden; ein kleiner Teil fiel in schneeweißen, feinen Kristallen aus. Ausbeute: 3,8 g = 83 % der theoretischen Menge. Das Rohprodukt schmolz bei 204° zu einer trüben, gelblichen Flüssigkeit, in der die Gasbläschen nur langsam emporstiegen; bei 215° entstand eine klare, rotbraune Schmelze ohne Gasentwicklung.

Benzoylphenylalanylglycin löst sich in heißem Alkohol ziemlich leicht, in Aceton recht schwer, in siedendem Benzol, Xylol und Wasser nur in Spuren, in Äther und Ligroin gar nicht. Daher wurde 3 g des Benzoyldipeptids aus 85 ccm 50-volumprozentigem Alkohol umkristallisiert: farblose, zweispitzige, schlanke, wetzsteinähnliche Kristalle, die bei etwa 185° weich wurden; bei 230° begann in der Masse lebhafte Gasentwicklung, aber erst bei 240°—242° entstand eine klare, hellgelbe Schmelze. Bei weiterem Umkristallisieren änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr.

0,3126 g Substanz gaben 0,7644 g CO₂ und 0,1574 g H₂O.

0,2671 g Substanz gaben 20,08 ccm N bei 21,4° und 736,4 mm.

0,5176 g Substanz verbrauchten 16,17 ccm 0,1-fach normale Natronlauge (Indikator: Phenolphthaleïn).

	Berechnet für C ₁₈ H ₁₈ O ₄ N ₂ :	Gefunden:
C	66,22	66,69 %
H	5,56	5,63 „
N	8,61	8,23 „
Mol.-Gew.:	326,2	320,1.

Daß diese Analysenergebnisse nicht so ganz nach Wunsch mit den berechneten Werten übereinstimmen, hat seinen Grund vielleicht in einer wahrscheinlich schwer entfernbaren Verunreinigung der analysierten Substanz mit wenig Benzoylphenylalanin.