

Über neue Verbindungen von Aminosäuren und Ammoniak.

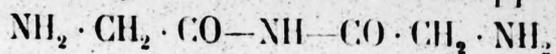
Von
Peter Bergell.

Der Redaktion zugegangen am 11. Februar 1907.)

Von Verbindungen zwischen Aminosäuren und Ammoniak, den Bausteinen der Eiweißkörper, sind mehrere Typen bekannt. Die Amide einfacher Aminosäuren, wie Glycinamid, Leucinamid u. a. sind Verbindungen von einer Aminosäure mit Ammoniak. Verbindungen von mehreren Aminosäuren mit Ammoniak haben wir durch die Synthesen der Peptide durch Emil Fischer kennen gelernt, so Derivate des Glycylglycinamids und dessen Homologe.

Dagegen sind bisher keine Verbindungen beschrieben, in denen zwei Aminosäuren mit ihren Carboxylgruppen durch eine Ammoniakgruppe anhydridartig verknüpft sind.

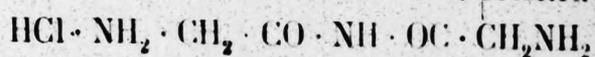
Der einfachste Repräsentant dieser Gruppe wäre der Körper



Die Synthese eines solchen Stoffes gelingt durch folgende Reaktionen:

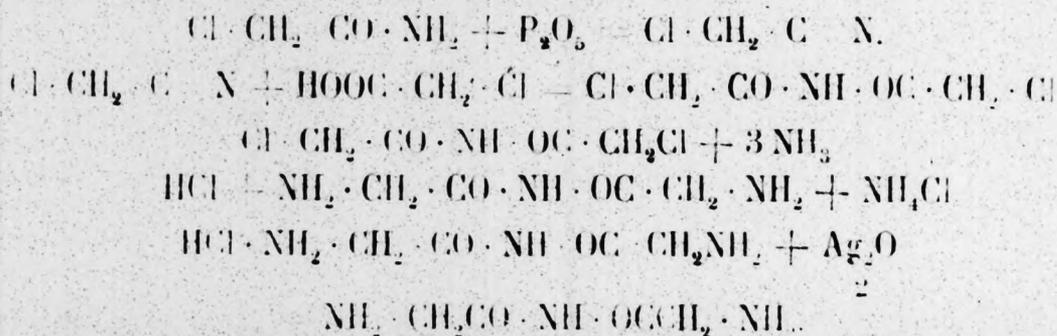
Das Chloracetamid, das bekanntlich leicht aus dem chlor-essigsäuren Äthyl zu bereiten ist, liefert durch Erhitzen mit Phosphorsäureanhydrid das entsprechende Nitril. Dies Chloracetnitril reagiert mit der Monochloressigsäure in der Weise, daß ein Körper resultiert, in dem zwei Chloressigsäuren durch eine Imidgruppe gebunden sind. Es ist dies das Dichlordiacetimid, ein Abkömmling des Diacetimids.

Dieser Chlorkörper liefert nun bei der Behandlung mit Ammoniak unter bestimmten Kautelen das Hydrochlorat der oben erwähnten Verbindung, welches sich nach einiger Mühe analysenrein isolieren ließ. Die neue Verbindung



krystallisiert gut und liefert bei vorsichtiger Behandlung mit

Silberoxyd die gleichfalls gut krystallisierende freie Base. Den Vorgang zeigen folgende Formeln.



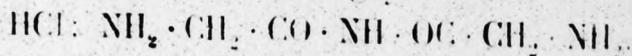
Dichlordiacetimid.



Die Verbindung wurde gelegentlich beschrieben von König und Tröger. Molekulare Mengen Chloracetonitril vom Siedepunkt 124° und trockne Monochloressigsäure werden im Einschlußrohr erhitzt. Man verfährt in der Weise, daß man zunächst auf ca. 80° erhitzt, wobei die Säure völlig geschmolzen ist. Darauf wird die Flüssigkeit zur Vermeidung von Schichtenbildung gut durchgeschüttelt und dann das Rohr im Glycerinbade genau auf 135° gehalten. Meist nach 3 Stunden beginnt eine Gelbfärbung. Ehe diese noch einen bräunlichen Ton annimmt, unterbricht man das Erhitzen. Da der im Rohr herrschende Druck nur gering ist, bietet die Operation keine Gefahr. Die Ausbeute betrug anfangs 10–15% des Ausgangsmaterials. Durch Variation der Bedingungen gelang es mir indes, zunächst eine Ausbeute von 30–34% zu erzielen. Man verfährt dann so, daß man zunächst eine Stunde auf 150° erhitzt und dann bis zur beginnenden Braunfärbung, die nach 1–1½ Stunden eintritt, die Temperatur auf ca. 130 – 135° hält. Weitere Ausbeuteversuche führten schließlich zu folgendem Resultat: Das Gemisch wird 48 Stunden auf genau 110° im Schüttelofen erhitzt; hierdurch stieg die Ausbeute auf 67% der Theorie. Erhitzt man länger, drei Tage, so tritt wieder Braunfärbung und Zersetzung ein. Nach dem Erkalten erstarrt der Rohrinhalt krystallin und wird 1- oder 2mal mit Äther gewaschen. Wurde genau nach den Angaben verfahren, ist der Körper sofort fast rein. Schmelzpunkt 195° . Aus Aceton umkrystal-

Isiert erhält man ihn bei langsamem Erkalten in millimeterlangen Nadeln. Solange die Verbindung nicht völlig gereinigt ist, reizt sie die Nasenschleimheit in auffälliger Weise.

Salzsaures Diglycinimid.



Das zur Reaktion verwandte Dichlordiacetimid war durch Schmelzpunkt und Analyse als völlig rein erwiesen.

Berechnet:	Gefunden nach Kjeldahl:
N = 8,89%	8,925%

0,2000 g Substanz 5,95 ccm H_2SO_4 von der 1 ccm 3 mg N entspricht 17,85 mg N.

7,4 g Substanz wurden mit 50 ccm 25% igem Ammoniak am Rückfluß 3 Stunden gesiedet, darauf im Vakuum eingedampft. 5 g des Rückstandes in 5 ccm Wasser gelöst, filtriert und mit 10 ccm Alk. abs. versetzt, nach kurzer Zeit beginnt Abscheidung eines krystallinen Niederschlages; es wird nochmals 10 ccm Alk. abs. unter Rühren hinzugefügt und nach einigem Stehen abgesaugt. Die Menge betrug nur 0,9 g. Die wässrige Lösung gibt eine violette Biuretreaktion und spaltet beim Kochen mit Alkali Ammoniak ab. Im Kapillarröhrchen erhitzt, bräunt sich die Substanz oberhalb 200°, sintert stark gegen 210°, schmilzt unter Zersetzung bei 232°. In 2 ccm Wasser gelöst und mit 10 ccm Alk. abs. gefällt, schmilzt die Substanz unter Zersetzung bei 240--242°. Erhalten noch 0,6 g reine Substanz.

0,2231 g Substanz gaben 0,1747 g AgCl	Cl = 19,3%
0,1322 " " " 28,4 ccm N (17°, 757 mm)	N = 24,83%
0,1712 " " " 0,1982 g CO_2	C = 31,5%
und 0,0944 " H_2O	H = 6,13%

Die Werte nähern sich der angenommenen Formel, doch war die Substanz noch unrein.

Bei einer zweiten Darstellung wurden 7,2 g Dichlordiacetimid nur eine halbe Stunde mit 50 ccm Ammoniak (25% ig) gekocht, im Vakuum zur Trockne verdampft. Die 9,5 g Rückstand wurden mit 15 ccm Wasser aufgenommen und mit 125 ccm Alk. abs. gefällt, abgesaugt. Aus dem Filtrat schieden sich nach 12-stündigem Stehen noch weitere Krystalle aus. Die vereinigten Niederschläge = 3,5 g werden in 15 ccm Wasser gelöst und 35 ccm

Alk. abs. heiß hinzugefügt und sofort filtriert. Beim Abkühlen schied sich der Körper krystallin ab. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wird filtriert und im Vakuumexsikkator über H_2SO_4 getrocknet. Schmelzpunkt $234-238^\circ$. Die Substanz ist krystallwasserfrei, verändert sich nicht im Trockenschrank bei 100° , wobei sie zur Analyse getrocknet wurde. Reine Substanz = 0,8 g

0,1720 g Substanz	gaben 0,1829 g CO_2 und 0,0943 g H_2O
0,1305 „	28,00 ccm N (15° ; 745 mm)
0,1790 „	0,1452 g AgCl

Berechnet für $C_4H_9O_2N_3 \cdot HCl$:	Gefunden:
C = 28,66%	29,06%
H = 5,97%	6,09%
N = 25,08%	24,62%
Cl = 21,17%	20,06%

Nach dieser Methode erhält man demnach die Substanz rein, wenn auch vorläufig in geringer Ausbeute. Letzterer Umstand scheint doch durch eine gleichlaufende Zersetzung bedingt zu sein. Die Verwendung von flüssigem, wasserfreiem Ammoniak statt wässrigen Ammoniaks bot keine Vorteile, sondern gab eine noch geringere Ausbeute. Im allgemeinen werden anfangs aus 10 g Dichlordiacetimid 1,5 g ganz reine Substanz erhalten. Wurde nach der ersten Fällung zweimal aus verdünntem Alkohol statt, wie beschrieben, einmal umkrystallisiert, so gab auch die Verbrennung genaue Werte.

0,1305 g Substanz (bei 100° getrocknet) gaben 0,1366 g CO_2 und 0,0689 g H_2O

Berechnet:	Gefunden:
C = 28,66%	28,55%
H = 5,97%	5,85%

Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, schwerer löslich in Alkohol, unlöslich in Aceton, Äther, Chloroform.

Diglycinimid.



0,5 g des reinen Hydrochlorates (Analysensubstanz) wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit der berechneten Menge frisch gefälltem Silberoxyd umgesetzt, filtriert, frisch ausgewaschen. Filtrat ist silber- und chlorfrei, kein Ammoniakgeruch, reagiert stark alkalisch. Im Vakuum bei $40-45^\circ$ eingedampft, mit

wenig Wasser und Alkohol aufgenommen. Im Exsikkator über Schwefelsäure erstarrt der Rückstand zu strahligen Krystallen. Dieselben sind krystallwasserfrei und schmelzen im Kapillarrohrchen erhitzt bei 138° (unkorr.).

Die nicht umkrystallisierte, im Vakuumexsikkator bei gewöhnlicher Temperatur getrocknete Masse gab in der Analyse folgende Zahlen.

0.1626 g Substanz gaben 0.2130 g CO_2 und 0.0988 g H_2O
 0.1818 „ „ „ 48.8 ccm N (16° ; 746 mm)

Berechnet für $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$:	Gefunden:
C = 36.64%	35.73%
H = 6.87%	6.75%
N = 32.06%	30.71%

Die freie Base ist zersetzlicher als das Hydrochlorat. Beim Eindampfen der wässerigen wie der alkoholischen Lösung auf dem Wasserbade statt im Vakuum tritt vollständige Zersetzung ein.

Die freie Base ist etwas leichter löslich in Wasser und Alkohol als das Hydrochlorat, gleichfalls schwerlöslich in Aceton und Äther.

Phosphorwolframsäure erzeugt in den Lösungen der Base und des Hydrochlorates einen voluminösen Niederschlag, der jedoch im Überschuß des Fällungsmittels sich wieder löst. Cadmiumchlorid fällt nicht.

Es ist zur Darstellung nötig, daß das Hydrochlorat völlig rein ist. Entsteht bei der Umsetzung auch nur geringe Ammoniakentwicklung, mißlingt meist die Darstellung der freien Base vollständig. Weitere Präparate ergaben in der Analyse folgende Zahlen.

0.1232 g verbrauchten nach Kjeldahl 12,75 ccm einer
 3 mg N entsprechenden Schwefelsäure = 31,05% N. Berechnet: 32,06%
 0.1916 g Substanz gaben 0,2554 g CO_2 = 36,35% C. „ „ 36,64%
 und 0,1188 g H_2O = 6,95% H. „ „ 6,87%

Wie man sieht, ist die Reaktion allerdings in der gewünschten Richtung durchführbar, jedoch anfangs durchaus nicht in glatter Weise und mit guten Ausbeuten. Um die Verbindung rein zu erhalten, mußte man vielmehr mit großen Verlusten rechnen. Weitere Versuche, die Ausbeute zu steigern, werden fortgesetzt. Der Ersatz des Cl durch die primäre Amingruppe

scheint ungleich ungünstiger und schwieriger wie z. B. die Synthese des Dipeptids aus einer chloracetylierten Aminosäure oder gar die Synthese des Glykokolls. Da jedoch die Ausgangsmaterialien, das Nitril und auch das Dichlordiacetimid in großen Mengen zugänglich, war es immerhin keine Schwierigkeit, die für die Erforschung der Eigenschaften notwendigen Mengen zu bereiten.

Nach den letzten Versuchen gaben 60 g Nitril + 78 g Chloressigsäure, 2 Tage bei 110° geschüttelt, nach der Reinigung mit Äther und Aceton 121 g = 87,7% der Theorie an fast reinem Dichlordiacetimid.

Bei der Umsetzung mit NH_3 wurde nach vielen Versuchen durch Variation der Temperatur folgendes Resultat erzielt: 28 g Dichlordiacetimid gaben 8,7 g des Hydrochlorates = 31,6% des Ausgangsmaterials.

Die übrigen Ausbeuten sind: aus 1 kg chloressigsäures Äthyl werden erhalten 550 g Chloracetamid, diese geben bei normalem Verlauf 262 g Chloracetonitril.

So wurden bereits ca. 100 g des Diglycinimidhydrochlorates gewonnen.

Die neue Verbindung ist gegen Säuren recht widerstandsfähig, gegen Alkalien sehr empfindlich. Die Aufspaltung führte zu neuen Schwierigkeiten und zu neuen Ergebnissen. Hierüber wie über weitere Eigenschaften hoffe ich bald berichten zu können.

Meinem Assistenten, Herrn Dr. phil. Alstleben, bin ich für seine geschickte und fleißige Hilfe bei diesen Versuchen zu Dank verpflichtet.