

**220. Emil Abderhalden und Markus Guggenheim:  
Synthese von Polypeptiden. XXIV. <sup>1)</sup> Derivate des  
2.5-Dijod-*l*-tyrosins.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. März 1908.)

Bei der Hydrolyse der Grundsubstanz des Achsenskelettes der Koralle *Gorgonia Cavolini* erhielt Drechsel<sup>2)</sup> ein jodhaltiges Spaltprodukt, das er Jodgorgosäure nannte. In neuerer Zeit ist von Henry C. Wheeler und George S. Jamieson<sup>3)</sup>, sowie von M. Henze<sup>4)</sup> der Nachweis geführt worden, daß die Jodgorgosäure identisch mit 2.5-Dijodtyrosin ist. Unzweifelhaft sind ähnliche Verbindungen in der Natur sehr verbreitet und zwar vor allem in der organischen Grundsubstanz des Skeletts der Anthozoen<sup>5)</sup>. Einen beträchtlichen Jodgehalt weist u. a. das Sponggin auf, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, festzustellen, in welcher Bindung das Jod vorhanden ist. Auffallend ist, daß bei der Hydrolyse von Sponggin mit kochender rauchender Salzsäure weder Tyrosin noch Phenylalanin nachgewiesen werden konnten<sup>6)</sup>. Wir haben uns in der folgenden Untersuchung die Aufgabe gestellt, eine größere Zahl von Polypeptiden darzustellen, an deren Aufbau halogenhaltiges Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan beteiligt sind, um einmal die Eigenschaften dieser Verbindungen kennen zu lernen und zugleich Mittel und Wege zu finden, die halogenhaltige Aminosäure beim Abbau derartiger Polypeptide unverändert zu gewinnen. Wir hoffen, daß es gelingen wird, mit Hilfe der so gewonnenen Erfahrungen durch partielle Hydrolyse aus den Proteinen der erwähnten Herkunft komplizierter gebaute Spaltprodukte zu iso-

<sup>1)</sup> Die aus dem Chemischen Institut Berlin hervorgehenden Arbeiten über die synthetischen Polypeptide sind fortlaufend numeriert.

<sup>2)</sup> E. Drechsel: Beiträge zur Chemie einiger Seetiere. II. Über das Achsenskelett von *Gorgonia Cavolini*. III. Über das Jod im Gorgonin. Ztschr. für Biol. **33**, 90 [1896].

<sup>3)</sup> Henry C. Wheeler und George S. Jamieson: Synthesis of Jodgorgic acid. Amer. Chem. Journ. **33**, 365 [1905].

<sup>4)</sup> M. Henze: Zur Kenntnis der jodbindenden Gruppe der natürlich vorkommenden Jodeiweißkörper. Die Konstitution der Jodgorgosäure. Ztschr. für physiol. Chem. **51**, 64 [1907].

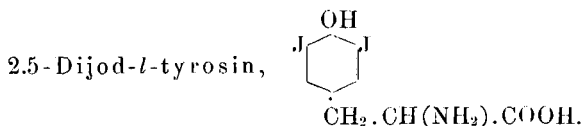
<sup>5)</sup> Carl Th. Mörner: Zur Kenntnis der organischen Grundsubstanz des Anthozoenskeletts. Ztschr. für physiol. Chem. **51**, 33 [1907]. II. Mitteilung. Ebenda **55**, 77 [1908].

<sup>6)</sup> Emil Abderhalden und E. Strauss: Die Spaltungsprodukte des Spongins mit Säuren. Ztschr. für physiol. Chem. **48**, 49 [1906].

hierin und zu identifizieren und ferner außer Dijodtyrosin noch andere halogenhaltige Aminosäuren aufzufinden. Das letztere Problem interessiert uns vor allem in Hinsicht auf das jodhaltige Abbauprodukt des Jodothyris aus Schilddrüsen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir das Glycyl-dijod-*l*-tyrosin dargestellt, und zwar auf zwei Arten. Das eine Mal gingen wir von kristallisiertem Glycyl-*l*-tyrosin aus und führten in dieses Jod ein, und das andere Mal kuppelten wir 2,5-Dijod-*l*-tyrosin in bekannter Weise mit Chloracetylchlorid und ließen auf das gewonnene Chloracetyl-dijod-*l*-tyrosin wäßriges Ammoniak einwirken. Die auf diesen beiden Wegen erhaltenen Präparate von Glycyl-dijod-*l*-tyrosin erwiesen sich als identisch.

#### Experimenteller Teil.



Das zur Jodierung verwendete *l*-Tyrosin war durch Hydrolyse von Seidenfibroin erhalten worden. Es wurde nach der Vorschrift von Jamieson und Wheeler<sup>1)</sup> in 2 Äquivalenten Normal-Natronlauge gelöst und unter tüchtigem Schütteln so lange feingepulvertes Jod zugegeben, als dieses farblos in Lösung ging. Hierzu sind ungefähr 2 Äquivalente Jod erforderlich statt der berechneten 4 Äquivalente. Ein weiterer Jodzusatz verursacht die Bildung harziger, brauner Nebenprodukte, wodurch die Ausbeute verschlechtert wird. Sie beträgt im günstigsten Falle 50 % der berechneten. Das mehrfach aus heißem Wasser umkristallisierte, farblose Produkt schmilzt gegen 213° (korr.) unter lebhaftem Aufschäumen und unter Bräunung.

Die optische Bestimmung wurde in ammoniakalischer und salzsaurer Lösung vorgenommen.

I. 0.2270 g wurden in 4.8050 g 25-prozentigem wäßrigem Ammoniak gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 5.0320 g. Spez. Gewicht 0.9779.  $\alpha$  im 1-dm-Rohr bei Natriumlicht und 20° = 0.10° nach rechts, somit

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.27^{\circ}$$

II. Eine Lösung von 0.2456 g Substanz in 4-prozentiger Salzsäure, die das Gesamtgewicht 5.0794 g und das spez. Gewicht 1.05 hatte, zeigte im 1-dm-Rohr bei 20° bei Natriumlicht eine Drehung von +0.15°, somit

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.89^{\circ}$$

<sup>1)</sup> loc. cit.

Dijod-tyrosinmethylester-chlorhydrat,  
 $C_6H_3OJ_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOCH_3, HCl$ .

Diese Verbindung wurde auf die übliche Weise dargestellt durch Einleiten eines lebhaften Salzsäure-Gasstromes in eine Suspension von 6 g Dijodtyrosin in 40 ccm absolutem Methylalkohol. Das Dijodtyrosin löst sich hierbei mit schwach gelblicher Farbe. Nach dem Erkalten krystallisiert der größte Teil (5 g) des Esterchlorhydrats aus. Der Rest (1.5 g) wird durch Eindunsten der Mutterlauge gewonnen. Das Produkt wird in wenig heißem Methylalkohol gelöst und auf Zusatz von Äther in farblosen Nadeln abgeschieden. Diese sind löslich in Wasser und Alkohol und zersetzen sich gegen  $210.9^\circ$  (korr.) unter lebhaftem Aufschäumen, nachdem sie bereits bei  $207.9^\circ$  angefangen haben, sich zu bräunen.

Zur Analyse wurde die Substanz bei  $100^\circ$  im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.2323 g Sbst.: 4.7 ccm  $\frac{1}{10}$ -n.  $AgNO_3$ . — 0.2187 g Sbst.: 0.2007 g  $CO_2$ , 0.0526 g  $H_2O$ . — 0.2100 g Sbst.: 4.6 ccm N ( $17^\circ$ , 748 mm).

$C_{10}H_{12}O_3ClJ_2N$  (483.45). Ber. C 24.82, H 2.48, Cl 7.33, N 2.90.  
 Gef. » 25.03, » 2.69, » 7.17, » 2.54.

Versetzt man die wäßrige Lösung des Hydrochlorids mit wenig verdünnter Salpetersäure, so krystallisiert das Nitrat des Dijodtyrosinesters in langen Nadeln.

Dijod-tyrosinmethylester,  $C_6H_3OJ_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOCH_3$ .

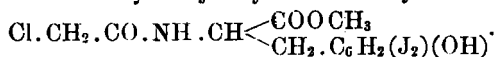
Das salzsaure Salz des Dijodtyrosinmethylesters (2 g) wird in wäßriger Lösung mit einem Äquivalent (4.1 ccm) Normalnatronlauge versetzt. Der freie Ester fällt sofort als mikrokristallines Krystallpulver aus. Er ist sehr wenig löslich in heißem Wasser und heißem Alkohol und krystallisiert aus letzterem in glänzenden Plättchen. Unlöslich in Äther, Benzol, Aceton, leicht löslich in Eisessig. In verdünnter Natronlauge löst sich der Ester unter Verseifung in der Kälte langsam, in der Wärme rasch. Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr beginnt die Substanz bei  $186.5^\circ$  sich zu bräunen. Sie zersetzt sich gegen  $192^\circ$  (korr.) unter lebhaftem Schäumen.

Zur Analyse wurde im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei  $100^\circ$  getrocknet.

0.1586 g Sbst.: 0.1671 g  $AgJ$ . — 0.2162 g Sbst.: 0.2118 g  $CO_2$ , 0.0502 g  $H_2O$ . — 0.3044 g Sbst.: 8.5 ccm N ( $18^\circ$ , 747 mm).

$C_{10}H_{11}O_3J_2N$  (447). Ber. C 26.85, H 2.46, J 56.82, N 3.13.  
 Gef. » 26.72, » 2.60, » 57.02, » 3.22.

## Chloracetyl-dijodtyrosinmethylester.



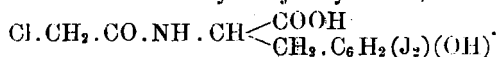
Die Kupplung erfolgte in bekannter Weise in Chloroformlösung. 2.4 g des Dijodtyrosinesterchlorhydrats werden in 30 ccm Chloroform suspendiert und im Kältegemisch mit der äquivalenten Menge (5 ccm) Normal-Natronlauge versetzt. Dabei scheidet sich der unlösliche Dijodtyrosinmethylester ab. Von dem zur Kupplung nötigen Chloracetylchlorid (1.5 g in 15 ccm Chloroform) gibt man allmählich die Hälfte zu. Dabei wird ein Teil des Dijodtyrosinesters gekuppelt und das Kondensationsprodukt vom Chloroform aufgenommen. Der andere Teil geht als Esterchlorhydrat in das Wasser über. Wird durch 0.9 g Natriumbicarbonat die Salzsäure gebunden, so kann mit der anderen Hälfte des Chloracetylchlorids die Kupplung vervollständigt werden. Die klare Chloroformlösung wird vom Wasser getrennt, mit trockenem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die stark konzentrierte Lösung erstarrt bald zu einer Kristallmasse. Die Ausbeute (2.8 g) ist nahezu quantitativ. Durch Umkrystallisieren aus wenig heißem Benzol wird die Substanz gereinigt. Sie krystallisiert in kleinen, prismatischen Nadelchen. Sie ist leicht löslich in heißem Benzol, ziemlich leicht löslich in Chloroform und Alkohol, unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther. Beim raschen Erhitzen im Capillarrohr sintert die Substanz bei 146°, und bei 149° (korr.) schmilzt sie zu einem farblosen Öl.

Analyse der bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrockneten Substanz.

0.1615 g Sbst.: 0.1641 g CO<sub>2</sub>, 0.0357 g H<sub>2</sub>O. — 0.1586 g Sbst.: 3.2 ccm N (18°, 746 mm). — 0.1948 g Sbst.: 0.2294 g AgCl + AgJ (0.1742 g AgJ und 0.0552 g AgCl).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>NClJ<sub>2</sub> (523.45). Ber. C 27.51, H 2.30, N 2.68, J 48.52, Cl 6.77.  
Gef. » 27.71, » 2.47, » 2.32, » 48.31, » 7.01.

## Chloracetyl-dijodtyrosin,



5 g Chloracetyl-dijodtyrosinester werden in 20 ccm Normal-Natronlauge (2 Äq.) gelöst und nach kurzem Stehen mit der äquivalenten Menge normaler Salzsäure versetzt. Dabei scheidet sich das Chloracetyl-dijodtyrosin quantitativ als sehr voluminöser Niederschlag ab. Er wird in wenig Alkohol gelöst und die Lösung mit heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das Chloracetyl-dijodtyrosin krystallisiert dann in prismatischen Nadeln. Sie sind leicht löslich in

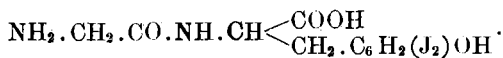
Alkohol und Aceton, sehr schwer löslich in heißem Wasser, woraus sternförmig angeordnete Nadelbüschel krystallisieren. Gegen 218° erfolgt Bräunung und gegen 221° (korr.) völlige Zersetzung.

Substanz bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1848 g Sbst.: 0.2260 g AgCl + AgJ (0.1695 g AgJ + 0.0565 g AgCl). — 0.1716 g Sbst.: 0.1639 g CO<sub>2</sub>, 0.0230 g H<sub>2</sub>O. — 0.2217 g Sbst.: 4.8 ccm N (18°, 747 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>NCl<sub>2</sub> (509.45). Ber. C 25.92, H 1.96, N 2.75, Cl 6.96, J 49.86. Gef. » 26.05, » 1.50, » 2.50, » 7.56, » 49.57.

Glycyl-2.5-dijod-*l*-tyrosin,



Glycyl-2.5-dijodtyrosin wurde aus Chloracetyl-dijodtyrosin durch Einwirkung von Ammoniak und aus Glycyl-*l*-tyrosin durch Jodierung erhalten.

Darstellung aus Chloracetyl-dijodtyrosin. 1.8 g Chloracetyl-dijodtyrosin werden 3 Tage lang der Einwirkung von wäbrigem 25-prozentigem Ammoniak bei 35° überlassen. Beim langsamen Verdunsten der Lösung krystallisiert das Glycyl-dijodtyrosin neben Ammoniumchlorid in rhombischen Nadeln. Zur Reinigung wäscht man mit Wasser aus, bis das Filtrat chlorfrei ist, und krystallisiert dann aus ammoniakalischer Lösung um. Beim starken Erhitzen im Capillarrohr zersetzt sich die Substanz gegen 232° (korr.) unter Aufschäumen. Das Drehungsvermögen von 0.1962 g in 25-prozentigem wäbrigem Ammoniak betrug + 2.3°. Gesamtgewicht der Lösung 4.0710 g, Dichte der Lösung 0.9773, somit

$$[\alpha]_D^{20} = + 51.20^\circ.$$

Darstellung aus Glycyl-*l*-tyrosin. 5.2 g Glycyl-*l*-tyrosin werden in 20 ccm Normal-Natronlauge (1 Äquivalent) gelöst und in kleinen Portionen unter energischem Schütteln 10 g feingepulvertes Jod (4 Äquivalent) zugegeben. Wenn die Hälfte des Jods zugesetzt ist, beginnt die Abscheidung des Glycyl-dijodtyrosins. Der Niederschlag wird nach der vollständigen Jodierung sofort abgesaugt und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Das so erhaltene Produkt (8 g) ist ziemlich rein und farblos. Durch Ansäuern der Mutterlauge mit Essigsäure wurde noch ca. 1 g gelbgefärbtes Produkt erhalten.

Zur Reinigung wurde in wenig 25-prozentigem Ammoniak gelöst, die Lösung nach Zugabe von wenig Tierkohle filtriert und über konzentrierter Schwefelsäure im Exsiccator zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Alkohol gewaschen. Zersetzungspunkt 232° (korr.).

Optische Bestimmung. I. 0.2020 g Substanz in 25-prozentigem wäßrigem Ammoniak gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 4.020 g. Die Lösung drehte im 1-dm-Rohr das polarisierte Natriumlicht um  $2.40^\circ$  nach rechts. Dichte der Lösung 0.9775.

$$[\alpha]_D^{20} = + 51.32^\circ.$$

II. 0.2454 g Substanz. Gesamtgewicht der Lösung 4.8424,  $d = 0.9775$ ,  $\alpha = + 2.61^\circ$  im 1-dm-Rohr.

$$[\alpha]_D^{20} + 52.69^\circ.$$

Analyse der bei  $110^\circ$  im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrockneten Substanz.

0.1513 g Sbst.: 0.1446 g AgJ. — 0.1947 g Sbst.: 0.1916 g  $\text{CO}_2$ , 0.0461 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2178 g Sbst.: 10.7 ccm N ( $18^\circ$ , 743 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{J}_2\text{N}_2$  (490). Ber. C 26.94, H 2.45, J 51.84, N 5.71.

Gef. » 26.84, » 2.65, » 51.64, » 5.63.

Die Übereinstimmung des Drehungsvermögens und des Zersetzungspunktes beider Präparate beweist die Identität des nach den beiden verschiedenen Methoden dargestellten Glycyl-dijodtyrosins. Es ist in allen indifferenten Lösungsmitteln praktisch unlöslich, leichtlöslich in Eisessig, verdünnten Alkalien und Säuren. In 25-prozentiger Schwefelsäure löst es sich farblos. Die Lösung scheidet beim Stehen, rascher nach gelindem Erwärmen, einen blauen, flockigen Niederschlag ab, der in der Hitze sich farblos löst und beim Abkühlen wieder erscheint. An anderer Stelle wird über Spaltungsversuche des Glycyl-dijodtyrosins mit Säuren und Alkalien und über dessen Verhalten im tierischen Organismus berichtet werden.

Glycyl-dijodtyrosinmethylester-chlorhydrat,



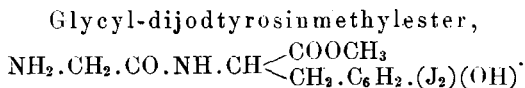
4 g Glycyl-dijodtyrosin werden in 40 ccm absolutem Methylalkohol durch rasches Einleiten von Salzsäuregas in Lösung gebracht und bei  $40^\circ$  im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in wenig Methylalkohol aufgenommen. Nach Zusatz von Äther scheidet sich bei längerem Stehen das Esterchlorhydrat in einer schwach gelblich gefärbten Krystallkruste ab. Feine Nadelchen. Löslich in Wasser und Alkohol. Gegen  $166.5^\circ$  beginnende Bräunung, gegen  $185^\circ$  (korr.) Zersetzung unter lebhaftem Aufschäumen.

Analyse der bei  $100^\circ$  im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrockneten Substanz.

0.1897 g Sbst.: 0.1840 g  $\text{CO}_2$ , 0.0529 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2029 g Sbst.: 8.5 ccm N ( $15^\circ$ , 761 mm). — 0.1678 g Sbst.: 2.9 ccm  $\frac{1}{10}$ -n.  $\text{AgNO}_3$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{ClJ}_2$ . Ber. C 26.64, H 2.78, Cl 6.56, N 5.18.

Gef. » 26.45, » 3.12, » 6.13, » 4.97.



Wird die wäßrige Lösung von 1 g Glycyl-dijodtyrosinesterchlorhydrat mit 1.8 ccm Normal-Natronlauge (1 Äquivalent) versetzt, so scheidet sich der freie Ester sofort als flockiger, schwerer Niederschlag ab. Dieser ist leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, Aceton und Benzol. Mit Wasser verseift er sich beim Kochen, mit Alkali schon in der Kälte. Gegen 85.5° beginnt die Substanz zu sintern, und gegen 130° (korr.) zersetzt sie sich unter Aufschäumen; gegen 156.5° tritt Braunfärbung ein.

Zur Analyse wurde im Vakuum bei 50° über Phosphorperoxyd getrocknet.

0.1772 g Sbst.: 0.1824 g CO<sub>2</sub>, 0.0433 g H<sub>2</sub>O. — 0.2003 g Sbst.: 9 ccm N (19°, 755 mm). — 0.1695 g Sbst.: 0.1592 g AgJ.

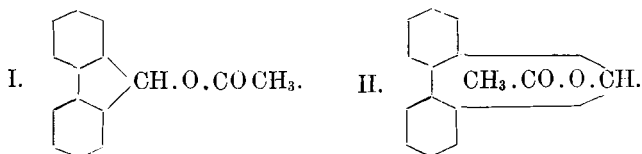
C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>J<sub>2</sub> (504). Ber. C 28.57, H 2.78, N 5.55, J 50.40.

Gef. » 28.03, » 2.73, » 5.22, » 50.75.

## 221. Julius Schmidt und Hermann Stützel: Über 9-Amino-fluoren.

(Eingegangen am 4. April 1908.)

Vor kurzem haben J. Schmidt und R. Mezger<sup>1)</sup> zwei isomere Acetylđerivate des 9-Oxyfluorens (Fluorenalkohols) beschrieben. Nach dem gesamten Verhalten derselben ist anzunehmen, daß sie stereoisomer sind, wie dies die Formeln I und II zum Ausdruck bringen sollen.



Da bisher nur wenige Beispiele von solcher *cis-trans*-Isomerie bekannt geworden sind, war es von Interesse, nach weiteren derartigen Fällen zu suchen.

Wir haben deshalb das 9-Amino-fluoren einem genauen Studium in dieser Richtung unterzogen. Es war verlockend, sich gerade dieser Verbindung zuzuwenden, weil man bei Durchsicht der über dieselbe vorliegenden Literatur den Eindruck gewinnt, daß Andeutungen von

<sup>1)</sup> J. Schmidt und R. Mezger, diese Berichte **39**, 3895 [1906].