

**484. Emil Abderhalden und Markus Guggenheim:
Weiterer Beitrag zur Kenntnis von Derivaten des 3.5-Dijod-*l*-tyrosins¹⁾.**

[Aus dem Chem. Institut der Universität und dem Physiol. Institut der Tierärztl. Hochschule, Berlin.]

(Eingegangen am 11. August 1908).

Es waren zwei Fragestellungen, die zu den unten mitgeteilten Versuchen geführt haben. Einmal schien es uns von Interesse, eine größere Anzahl von Derivaten des 3.5-Dijod-*l*-tyrosins kennen zu lernen, um auf Grund ihrer Eigenschaften Methoden zur Isolierung gleicher oder doch analoger Produkte aus dem Gemisch von Abbauprodukten, das bei der partiellen Hydrolyse von halogenhaltigen Proteinen entsteht, auszuarbeiten. Wir werden auch das Phenylalanin und das Tryptophan in den Kreis unserer Untersuchungen ziehen. In zweiter Linie versuchten wir festzustellen, ob die jodhaltigen Säurechloride beim Kuppeln mit Aminosäuren in manchen Fällen besser krystallisierende Produkte liefern als die entsprechenden Bromkörper. Dies ist nun in der Tat der Fall, und es dürfte sich in vielen Fällen lohnen, falls die Krystallisation und Reinigung der Bromkörper bei der Darstellung von Polypeptiden Schwierigkeiten bereitet, statt der bromhaltigen jodhaltige Säurechloride zu benutzen. Vorläufig scheidet allerdings die allgemeine Anwendung von jodhaltigen Säurechloriden an dem Umstande, daß z. B. beim Behandeln der *d*-Brompropionsäure mit Jodkalium in der Kälte Racemisierung eintritt. Die entstehende Jodpropionsäure ist optisch vollständig inaktiv und das aus ihr dargestellte Alanin ebenfalls. Diese Beobachtung scheint uns von Interesse zu sein. Sie gibt vielleicht einen Hinweis auf die Art des Austausches der Halogene. Will man optisch-aktive jodhaltige Säurechloride darstellen, so wird man einen ganz anderen Weg einschlagen müssen. Wir setzen unsere Versuche nach dieser Richtung fort.

Wir haben die folgenden Verbindungen dargestellt: Jodessigsäure, Jodacetylchlorid, Jodessigsäureanhydrid, Jodacetyl-*l*-tyrosinäthylester, Jodacetyl-3.5-dijod-*l*-tyrosin, *d, l*- α -Jodpropionsäure, *d, l*- α -Jodpropionylchlorid, *d, l*- α -Jodpropionyltyrosinäthylester, *d, l*- α -Jodpropionyl-3.5-dijod-*l*-tyrosin, *d, l*-Alanyl-3.5-dijod-*l*-tyrosin.

¹⁾ Emil Abderhalden und Markus Guggenheim: Synthese von Polypeptiden; Derivate des 3.5-Dijod-*l*-tyrosins. Diese Berichte **41**, 1237 [1908].

Experimenteller Teil.

Jod-essigsäure, $J.CH_2.CO.OH$, wurde in guter Ausbeute nach dem von V. Meyer¹⁾ angegebenen Verfahren dargestellt. Monochlor-essigsäure wird mit einem Äquivalent Kaliumjodid in wäßriger Lösung ca. 2 Stunden auf 50° erwärmt, die durch ausgeschiedenes Jod braun-gefärbte Lösung mit schwefliger Säure entfärbt, ausgeäthert und der Ätherextrakt eine halbe Stunde mit Calciumchlorid geschüttelt. Längeres Aufbewahren der ätherischen Lösung empfiehlt sich nicht. Nach dem Abdunsten des Äthers erstarrt der Rückstand zu einer gelbbraunen Krystallmasse. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus sehr wenig Wasser oder aus viel Petroläther erhält man die Jodessigsäure in farblosen Blättern. Schmp. 83° . Beim Arbeiten mit Jodessigsäure empfiehlt sich mehr als bei anderen Halogenfettsäuren äußerste Vorsicht, da sehr geringe Mengen ziemlich schmerzhaft und tiefgehende Ätzwirkungen zur Folge haben.

Jod-acetylchlorid, $J.CH_2.CO.Cl$.

5 g Jodessigsäure werden etwa 2 Stunden mit der gleichen Gewichtsmenge Thionylchlorid auf $45-50^\circ$ erwärmt, wobei lebhafte Reaktion unter Chlorwasserstoff-Entwicklung stattfindet. Längeres und höheres Erhitzen ist zu vermeiden, da sich dabei das Reaktionsprodukt unter Jodbildung etwas zersetzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird bei 25° unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Jodacetylchlorid siedet bei $49-52^\circ$ bei einem Druck von 15 mm. Es ist ein schweres, durch wenig freies Jod gelbbraun gefärbtes Öl. Es raucht an der Luft stark. Bei längerem Stehen wird es tief rotbraun. $d_{25}^{25} = 2.25$.

0.2660 g Sbst.: 0.1159 g CO_2 , 0.0245 g H_2O . — 0.3046 g Sbst.: 0.5611 g $AgJ + AgCl = 0.2110$ g $AgCl + 0.3501$ g AgJ .

C_2H_2OClJ . (204.44.) Ber. C 11.74, H 0.98, Cl 17.34, J 62.14.
Gef. » 11.88, » 1.03, » 17.13, » 62.10.

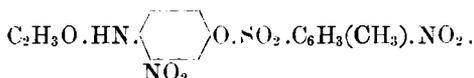
Jodessigsäure-anhydrid, $\begin{matrix} J.CH_2.CO \\ J.CH_2.CO \end{matrix} > O$.

Es entsteht als Nebenprodukt bei der Darstellung des Jodacetylchlorids und scheidet sich als braungefärbte Krystallmasse ab, wenn das Chlorid in lose verschlossener Flasche aufbewahrt wird. Nach dem Waschen mit wenig eiskaltem Wasser und Alkohol bildet es durchsichtige, farblose Krystalle vom Schmp. 46° . In Chloroform, Essig-

¹⁾ Kurze Mitteilung in Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie, 1. Auflage, S. 716.

säure (D. 1.4) nitrierten, erhielten wir ein in der Kälte in Natriumcarbonatlösung unlösliches Produkt, das in der Wärme in verdünnter Natronlauge mit starker violetter Färbung löslich war. Diese Substanz ist sehr löslich in heißem Alkohol, wenig löslich in kaltem, löslich in Essigsäure und Benzol, unlöslich in Ligroin; sie krystallisiert aus Alkohol in goldgelben, glänzenden Blättchen vom Schmp. 146°.

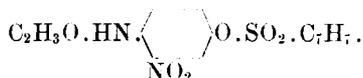
Dieses Produkt entspricht, wie die Resultate der Analyse und die Prüfung der mit Schwefelsäure gebildeten Verseifungsprodukte zeigen (Mononitroaminophenol, $\text{OH}:\text{NO}_2:\text{NH}_2 = 1:3:4$, und Nitrotoluol-*p*-sulfosäure), einem Dinitroderivat, das eine Nitrogruppe im Kern enthält und die zweite Nitrogruppe im Sulfotoluolrest. Es besitzt also die Formel:



0.2036 g Sbst.: 19 ccm N (15°, 728 mm). — 0.2382 g Sbst.: 23.6 ccm N (17°, 715 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_8\text{N}_3\text{S}$. Ber. N 10.63. Gef. N 10.41, 10.75.

Bei der Nitrierung der in Essigsäureanhydrid gelösten Substanz mit der Mischung von Schwefelsäure und Salpetersäure (D. 1.4) erhielt man auch eine im Kern mononitrierte Verbindung, die aber keine Nitrogruppe in dem Sulfotoluolrest enthielt; dieses Produkt krystallisierte aus Alkohol in schwach gelben, glänzenden Blättchen vom Schmp. 134°. Es ist in der Kälte in Natriumcarbonatlösung unlöslich, ebenso in verdünnter Natronlauge, löst sich aber in dieser in der Wärme. Bei der Verseifung mit Schwefelsäure lieferte es Mononitro-amino-phenol und entspricht folglich der Formel:



0.1315 g Sbst.: 9.7 ccm N (9°, 720 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$. Ber. N 8.0. Gef. N 8.35.

Die Mutterlaugen der Krystallisation ergaben nur eine kleine Menge von Produkten, welche, der Verseifung unterworfen, neben Mononitro-amino-phenol nur wenig Dinitroderivat lieferten.

Indem wir endlich in der Säuremischung die Salpetersäure vom spez. Gew. 1.4 durch eine solche vom spez. Gew. 1.52 ersetzten und mit einem Überschuß operierten, erhielten wir ein Reaktionsprodukt, das, direkt der Verseifung unterworfen, hauptsächlich Mononitro-amino-phenol und nur Spuren eines Dinitroderivats lieferte.

Wenn man indessen, nach der in der Kälte erfolgten Zugabe der Schwefelsäure und Salpetersäure, die Temperatur des Gemisches bis ungefähr auf 20° steigen ließ, so fand man in dem Reaktionsprodukte

häufigem Umkrystallisieren verliert die Substanz Jod. Farblose, prismatische Nadeln, häufig zu Drusen vereinigt. In Wasser sehr wenig, in Aceton, Alkohol, Benzol sehr leicht löslich. Die Substanz bräunt sich im Capillarrohr bei 190° (korr.) und schmilzt unter Zersetzung bei 209° (korr.).

0.2152 g Sbst.: 0.1752 g CO₂, 0.0393 g H₂O. — 0.2074 g Sbst.: 4.4 ccm N (24°, 763 mm). — 0.2544 g Sbst.: 0.2967 g AgJ.

C₁₁H₁₀O₄NJ₃. (601.03). Ber. C 21.96, H 1.68, J 63.38, N 2.34.
Gef. » 22.20, » 2.04, » 63.01, » 2.48.

1.5 g Jodacetyl-dijod-*l*-tyrosin wurden mit 15 ccm 15-prozentigem wäßrigem Ammoniak 3 Tage bei 37° stehen gelassen. Nach dem Abdunsten des Ammoniaks hinterblieb Glycyl-3.5-dijod-*l*-tyrosin, das durch seinen Schmp. 228.5° (korr.) mit dem auf andere Weise¹⁾ dargestellten Glycyl-dijod-*l*-tyrosin identifiziert wurde.

d,l- α -Jod-propionsäure, CH₃.CH₂J.CO.OH.

α -Jodpropionsäure ist von Wichelhaus²⁾ aus Milchsäure und Phosphorjodid in unreinem Zustande als Öl, von Sernow³⁾ durch Jodierung von Propionsäure mit Jodchlorid krystallisiert erhalten worden. Sie läßt sich sehr leicht auf analoge Weise, wie die Jodessigsäure, durch Umsetzung der *d,l*- α -Brompropionsäure mit Kaliumjodid in wäßriger Lösung darstellen. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 50° hatte sich die Jodpropionsäure als braunes Öl abgeschieden. Sie wurde mit schwefliger Säure geschüttelt und in Äther aufgenommen. Die mit Calciumchlorid getrocknete ätherische Lösung hinterließ nach dem Abdestillieren des Äthers ein dunkelbraun gefärbtes Öl, das bei einem Druck von 0.3 mm destilliert wurde. Zuerst sublimierte etwas Jod. Bei 105° ging die Jodpropionsäure als schwach gelblich gefärbtes Öl über. Es erstarrte in der Kälte fast vollständig und wurde durch Abpressen auf Tonplatten in fast farblosen Krystallen erhalten. Schmp. 45.5° (korr.). Leicht löslich in allen Lösungsmitteln außer Petroläther.

d,l- α -Jod-propionylechlorid, CH₃.CH₂J.CO.Cl.

Die Chlorierung mit Thionylechlorid erfolgte ganz analog wie bei der Jodessigsäure. Nach dem Abdunsten des überschüssigen Thionyl-

¹⁾ Emil Abderhalden und Markus Guggenheim: Synthese von Polypeptiden; Derivate des 3.5-Dijod-*l*-tyrosins. Diese Berichte 41, 1237 [1908].

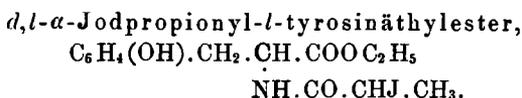
²⁾ Wichelhaus, Ann. d. Chem. 144, 352.

³⁾ Sernow, Journ. d. Russ. Phys.-chem. Ges. 35, 962—964. Diese Berichte 36, 4392—4395 [1903].

chlorids destilliert das Jodpropionylchlorid bei 13 mm Druck zwischen 51—53°. Es ist ein schwach braun gefärbtes, stechend riechendes Öl, das an der Luft raucht. Beim Aufbewahren färbt es sich dunkelbraunrot unter Jodabscheidung. In Wasser sinkt es unter und zersetzt sich allmählich zu Jodpropionsäure. $d^{25} = 1.989$.

0.2593 g Sbst.: 0.1578 g CO₂, 0.0391 g H₂O. — 0.3534 g Sbst.: 0.6090 g AgJ + AgCl = 0.3765 g AgJ + 0.2325 g AgCl.

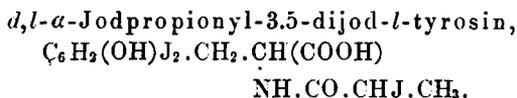
C₈H₉OClJ (219.45). Ber. C 16.40, H 2.28, J 57.87, Cl 16.15.
Gef. » 16.60, » 1.68, » 57.56, » 16.27.



Die Kupplung erfolgte in gleicher Weise, wie beim Jodacetyltyrosinester. Aus 2.6 g Tyrosinester-chlorhydrat wurden 3.85 g Jodpropionyltyrosinester (93% der auf den Tyrosinester berechneten Ausbeute) erhalten. Aus heißem Benzol krystallisiert der Ester in farblosen Platten, die bei 126° zu einem farblosen Öl schmelzen. Am Lichte färben sich die Krystalle gelb.

0.1997 g Sbst.: 6.6 ccm N (23°, 763 mm). — 0.2518 g Sbst.: 0.1089 g H₂O, 0.4003 g CO₂. — 0.3102 g Sbst.: 0.1874 g AgJ.

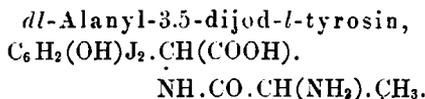
C₁₄H₁₈O₄NJ (391.15). Ber. C 42.95, H 4.64, N 3.6, J 32.46.
Gef. » 43.39, » 4.84, » 3.8, » 32.64.



Die Verseifung des Esters und die Jodierung wurden in ganz gleicher Weise vorgenommen, wie bei dem eben beschriebenen Jodacetylderivat. Ausbeute 96%. Es krystallisiert aus Alkohol und Wasser in feinen Nadeln. In Wasser sehr wenig, in Alkohol, Äther, Aceton, Benzol sehr leicht löslich. Die Substanz bräunt sich bei 190° und schmilzt unter Zersetzung bei 210.5° (korr.).

0.2091 g Sbst.: 0.1800 g CO₂, 0.0427 g H₂O. — 0.1796 g Sbst.: 0.2051 g AgJ. — 0.2301 g Sbst.: 4.8 ccm N (24°, 762 mm).

C₁₂H₁₂NO₄J₃ (615.03). Ber. C 23.41, H 1.97, N 2.3, J 61.93.
Gef. » 23.48, » 2.28, » 2.4, » 61.70.



2 g Jodpropionyl-dijod-*l*-tyrosin wurden mit 20 ccm 25-prozentigem Ammoniak 3 Tage bei 37° stehen gelassen. Der beim Verdunsten im

Vakuumexsiccator über Schwefelsäure verbleibende Rückstand wurde mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Es hinterblieb ein schwach gelblich gefärbtes Pulver, das in allen indifferenten Lösungsmitteln sehr wenig löslich ist. Der Schmp. 217–219° stimmt mit dem für *d*-Alanyl-3.5-dijod-*l*-tyrosin gefundenen überein¹⁾. Hingegen konnte die Substanz nicht in krystallisiertem Zustand erhalten werden, was vielleicht damit zusammenhängt, daß hier im Gegensatz zu dem von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Hirszowski dargestellten Produkt ein Gemenge von *d*-Alanyl-*l*-tyrosin und *l*-Alanyl-*l*-tyrosin vorliegt.

Optische Bestimmung. 0.2508 g in 25-prozentigem wäßrigem Ammoniak gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 3.8714 g. $d = 0.9596$. $\alpha = +2.95^\circ$ im 1-dm-Rohr bei Natriumlicht. Folglich

$$[\alpha]_D^{20} = +47.23^\circ [\pm 0.32^\circ].$$

485. Emil Abderhalden und Louis Baumann: Weiterer Beitrag zur Kenntnis von *l*-Tryptophan enthaltenden Polypeptiden¹⁾.

[Aus dem Chem. Institut der Universität und dem Physiol. Institut der Tierärztl. Hochschule, Berlin.]

(Eingegangen am 11. August 1908.)

Der eine von uns hat kürzlich gemeinschaftlich mit Martin Kempe²⁾ über einige optisch-aktive Polypeptide berichtet, an deren Aufbau *l*-Tryptophan beteiligt ist. Wir haben diese Versuche fortgesetzt und folgende Verbindungen neu dargestellt: Jodacetyl-*l*-tryptophan, *d,l*- α -Jodpropionyl-*l*-tryptophanmethylester und *d,l*-Alanyl-*l*-tryptophananhydrid. Wir haben ferner Jodpropionyl-*l*-tryptophan und Jodacetyl-glycyl-*l*-tryptophan gewonnen. Es ist uns jedoch vorläufig nicht geglückt, diese Verbindungen in den krystallinischen Zustand überzuführen. Wir wollen aus diesem Grunde vorläufig ihre Eigenschaften noch nicht beschreiben.

1. Jodacetyl-*l*-tryptophan.

2.04 g *l*-Tryptophan wurden in 10 ccm *n*-Natronlauge gelöst und in der üblichen Weise mit 2.04 g Jodacetylchlorid unter Anwendung

¹⁾ Emil Abderhalden und Alfred Hirszowski: Synthesen von Polypeptiden. Diese Berichte **41**, 2845 [1908].

²⁾ Emil Abderhalden und Martin Kempe, Synthese von Polypeptiden. XX. Mitteilung: Derivate des Tryptophans. Diese Berichte **40**, 2737 [1907].