

schiedenartiger Polypeptide zur Verfügung zu haben. Es sollen die gewonnenen Produkte nicht nur das Aufsuchen entsprechender Verbindungen unter den Spaltprodukten von stufenweis abgebauten Proteinen erleichtern, sondern sie sollen auch auf ihr Verhalten gegenüber peptolytischen Fermenten geprüft werden.

**499. Emil Abderhalden und G. Alessandro Brossa:
Synthese von Polypeptiden. Derivate des *p*-Jodphenyl-alanins.**

[Aus dem Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule, Berlin.]

(Eingegangen am 15. August 1909.)

Polypeptide, an deren Aufbau halogenhaltige, aromatische Aminosäuren beteiligt sind, haben mit der Entdeckung, daß die Jodgorgosäure 3.5-Dijod-*l*-tyrosin ist, größeres Interesse erlangt. Es ist wohl möglich, daß man beim stufenweisen Abbau von Proteinen, die halogenhaltige Bausteine enthalten, zu Polypeptiden gelangen wird, die derartige Aminosäuren aufweisen. Es sind bereits Polypeptide dargestellt worden, an deren Aufbau 3.5-Dijod-*l*-tyrosin beteiligt ist¹⁾. Es schien uns von Interesse, auch Polypeptide kennen zu lernen, die Jodphenyl-alanin enthalten. *p*-Jodphenyl-alanin ist neuerdings von Wheeler und Clapp²⁾ dargestellt worden. Die Autoren gingen von *p*-Jodbenzylbromid und Phthalimidmalonester aus. Wir haben die gleiche Verbindung auf zwei andere Arten gewonnen.

Die eine Methode lehnt sich an die von E. Fischer³⁾ gegebene Darstellung von Phenylalanin an. Wir kuppelten *p*-Nitrobenzylchlorid mit Natrium-malonester. Den entstandenen *p*-Nitrobenzyl-malonester reduzierten und verseiften wir. Die gebildete *p*-Aminobenzyl-malonsäure wurde diazotiert und nun Jod eingeführt. Die *p*-Jodbenzyl-malonsäure führten wir dann in *p*-Jodbenzyl-brom-malonsäure, diese in *p*-Jodphenyl-brom-

¹⁾ Emil Abderhalden und Markus Guggenheim: Synthese von Polypeptiden. XXIV. Derivate des 3.5-Dijod-*l*-tyrosins, diese Berichte **41**, 1237 [1908] und Weiterer Beitrag zur Kenntnis von Derivaten des 3.5-Dijod-*l*-tyrosins, ebenda **41**, 2852 [1908].

²⁾ Henry L. Wheeler und Samuel H. Clapp: Untersuchungen über Halogenaminosäuren: *p*-Jodphenyl-alanin, Amer. Chem. Journ. **40**, 458 [1908]; vergl. auch: 3.5-Dibromphenyl-alanin, ebenda **40**, 337 [1908].

³⁾ Emil Fischer, Synthese von Polypeptiden. IV. Derivate des Phenylalanins, diese Berichte **37**, 3062 [1904].

propionsäure und diese Verbindung endlich in *p*-Jodphenylalanin über.

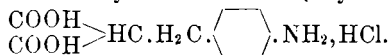
p-Jodphenylalanin gewannen wir auch ausgehend von synthetisch dargestelltem Phenylalanin. Wir führten dieses über das *p*-Nitrophenylalanin in *p*-Aminophenylalanin über und ersetzten dann die Aminogruppe durch Jod.

Das nach diesen Methoden gewonnene *p*-Jodphenylalanin diente zur Darstellung des Dipeptids Glycyl-*p*-jodphenylalanin und des Tripeptids Diglycyl-*p*-jodphenylalanin. Ein Versuch, das *p*-Jod-*dl*-phenylalanin in seine beiden optischen Komponenten mit Hilfe seiner Formylverbindung zu zerlegen, scheiterte vorläufig an den Löslichkeitsverhältnissen der Derivate des *p*-Jodphenylalanins.

Experimenteller Teil.

1. Darstellung von *p*-Jodphenylalanin aus *p*-Nitrobenzylchlorid und Natriummalonester.

a) *p*-Aminobenzylmalonsäure(-hydrochlorid):



Der nach Reissert¹⁾ dargestellte *p*-Nitrobenzylmalonester wurde portionenweise unter Umschütteln in eine schwach erwärmte Lösung von Stannochlorid in konzentrierter Salzsäure eingetragen. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Zinn mit Schwefelwasserstoff entfernt. Die vom Zinnsulfid abfiltrierte Lösung dampften wir nun im Leuchtgasstrom auf ein kleines Volumen eir. Nach Einleiten von Salzsäure-Gas erfolgte bald Abscheidung des salzsauren Salzes der *p*-Aminobenzylmalonsäure. Wir erhielten aus 48 g Nitrobenzylmalonester 33 g salzsaure *p*-Aminobenzylmalonsäure. Das salzsaure Salz krystallisiert in farblosen Prismen und schmilzt unter Zersetzung gegen 178.4° (korr.). Es löst sich leicht in Wasser und in Alkohol.

0.1790 g Sbst. brauchten 7.9 ccm $\frac{1}{10}$ -n. AgNO₃. — 0.1804 g Sbst.: 0.3213 g CO₂, 0.0834 g H₂O. — 0.4560 g Sbst. brauchten nach Kjeldahl 20 ccm $\frac{1}{10}$ -n. H₂SO₄.

C₁₀H₁₂O₄NCl (245.45). Ber. C 48.89, H 4.89, N 5.70, Cl 14.44.

Gef. » 48.57, » 5.13, » 6.14, » 14.51.

Wird die Salzsäure des salzsauren Salzes durch Natronlauge neutralisiert, so scheiden sich zu Drusen vereinigte, rhombische Platten ab. Sie lösen sich ziemlich schwer in Wasser und lassen sich aus diesem

¹⁾ Arnold Reissert: Über die Einwirkung von *o*- und *p*-Nitrobenzylchlorid auf Natriummalonester usw., diese Berichte 29, 633 [1896].

umkrystallisieren. Schmp. 213.5° (korr.). Wir haben die freie Säure nicht weiter untersucht.

b) *p*-Jodbenzyl-malonsäure, $J.C_6H_4.CH_2.CH \begin{matrix} \leftarrow COOH \\ \leftarrow COOH \end{matrix}$.

Das salzsaure Salz der *p*-Aminobenzylmalonsäure wurde in 3 Äquivalenten 5-fachnorm. Salzsäure gelöst und zu der in Eis gekühlten Lösung 1 Äquivalent Natriumnitrit — in wenig Wasser gelöst — zugegeben. Die schwach gelb gefärbte Lösung wurde sofort bei gewöhnlicher Temperatur allmählich in eine konzentrierte wäßrige Lösung von 1.5 Äquivalenten Jodkalium eingetragen. Die Lösung färbt sich hierbei gelbbraun. Wird sie auf 45—50° erwärmt, so tritt unter Dunkel-färbung lebhatte Stickstoffentwicklung auf. Sie ist nach ca. 1/2 Stunde beendet. Das überschüssige Jod wird nunmehr durch Schütteln der Lösung mit schwefliger Säure reduziert, die *p*-Jodbenzylmalonsäure ausgeäthert und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers verbleibt ein braunes Öl, das nach 12-stündigem Stehen im Exsiccator zu einem Krystallbrei erstarrt.

Erwähnt sei, daß die diazotierte, wäßrige Lösung mit einer alkalischen Lösung von β -Naphthol einen in Alkali löslichen, in Salzsäure dagegen unlöslichen, roten Azofarbstoff gibt. Wird ferner die diazotierte *p*-Aminobenzylmalonsäure in eine abgekühlte Lösung von Jodkalium eingetragen, so fällt in der Kälte ein blaugrüner, in Nadeln krystallisierender Körper aus. Er löst sich schwer in Wasser und enthält Jod. Schmp. 192°. Läßt man die wäßrige Lösung bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so erfolgt unter Stickstoffentwicklung Übergang in *p*-Jodbenzylmalonsäure.

Die *p*-Jodbenzylmalonsäure krystallisiert aus heißem Wasser in glänzenden, meist durch ausgeschiedenes Jod etwas gelb gefärbten Blättchen. Schmelzpunkt unter Bildung einer gelben Flüssigkeit bei 164.4° (korr.). Die Säure löst sich leicht in Äther, wenig in kaltem, leicht in heißem Wasser. Die einmal gelöste Substanz läßt sich nur schwer wieder abscheiden. In heißem Toluol und Benzol löst sich die Säure schwer, unlöslich ist sie in Petroläther.

Ausbeute: 10 g *p*-Aminobenzylmalonsäurehydrochlorid lieferten 10 g *p*-Jodbenzylmalonsäure.

0.2220 g Sbst.: 0.1615 g AgJ. — 0.1833 g Sbst.: 0.2548 g CO₂, 0.0514 g H₂O.

$C_{10}H_9O_4J$ (320). Ber. C 37.50, H 2.81, J 39.69.
Gef. » 37.91, » 3.13, » 39.32.

c) *p*-Jodphenyl-alanin, $J.C_6H_4.CH_2.CH(NH_2).COOH$.

Die Jodbenzylmalonsäure wurde in ätherischer Lösung nach Zugabe von 2 1/4 Äquivalenten Brom in Jodbenzyl-brom-malonsäure

übergeführt. Nach 12 Stunden wurde das überschüssige Brom durch schweflige Säure reduziert. Die ätherische Lösung wurde nunmehr eingedampft. Es hinterblieb ein braungefärbtes Öl; es gelang nicht, dieses in Krystallform überzuführen. Das gewonnene Produkt wurde deshalb direkt zur Gewinnung von *p*-Jodphenyl-brom-propion-säure verwendet. Die Überführung erfolgte durch Erwärmen auf 130—140° im Ölbad. Das erhaltene Produkt wurde nicht weiter untersucht, sondern sofort in der 6-fachen Menge 25-prozentigen Ammoniaks gelöst und drei Tage bei 37° aufbewahrt. Aus der eingegengten Lösung schied sich das *p*-Jodphenylalanin als gelbbraun gefärbtes, krystallinisches Pulver ab. Das aus heißem, wäßrigem Ammoniak umkrystallisierte Produkt zeigte die von Wheeler und Clapp (l. c.) beschriebenen Eigenschaften. Schmp. 270° (korr. 276°).

Ausbeute: 25 g *p*-Jodbenzylmalonsäure lieferten 20 g rohes *p*-Jodphenylalanin und 15 g reines Produkt.

0.1883 g Sbst.: 0.2577 g CO₂, 0.0530 g H₂O. — 0.4177 g Sbst. brauchten nach Kjeldahl 13.5 ccm $\frac{1}{10}$ -n. H₂SO₄. — 0.2264 g Sbst.: 0.1840 g AgJ.

C₉H₁₀O₂NJ (291). Ber. C 37.11, H 3.43, N 4.81, J 43.64.

Gef. » 37.32, » 3.15, » 4.53, » 43.93.

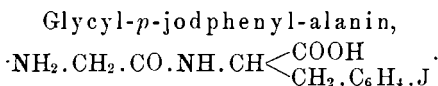
2. Darstellung von *p*-Jodphenyl-alanin aus Phenyl-alanin.

Synthetisch dargestelltes Phenylalanin wurde über die Nitroverbindung in *p*-Aminophenyl-alanin übergeführt¹⁾.

5.2 g *p*-Aminophenylalanin, in 25 ccm verdünnter Salzsäure gelöst, wurden in der Kälte mit 7.2 ccm einer 4-fachnorm. Natriumnitritlösung diazotiert. Die schwach gelb gefärbte Lösung wurde dann bei Zimmertemperatur in Jodkaliumlösung eingetragen. Beim Erwärmen auf 50° trat lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Es erfolgte Abscheidung des salzsauren *p*-Jodphenylalanins in glänzenden Blättchen. Wir verdampften das Reaktionsgemisch vollständig zur Trockne, machten mit Ammoniak schwach alkalisch und dampften nochmals ein. Den Rückstand zogen wir mit Wasser zur Entfernung des Chlorammoniums aus. Das gelbliche, krystallinische Pulver zeigte die Eigenschaften des *p*-Jodphenylalanins. Schmp. 270°.

Ausbeute: 5.2 g *p*-Aminophenylalanin lieferten 5.0 g *p*-Jodphenylalanin.

¹⁾ Vergl. hierzu Erlenmeyer und Lipp: Über einige bei den Versuchen zur Synthese des Tyrosins gewonnene Derivate der Zimtsäure. Ann. d. Chem. 219, 219 [1883].



Chloracetyl-*p*-jodphenyl-alanin: Die Kupplung des *p*-Jodphenylalanins mit Chloracetylchlorid erfolgte in der üblichen Weise durch Zugabe äquivalenter Mengen einer ätherischen Lösung des Säurechlorids und von Alkali zur Lösung des *p*-Jodphenylalanins in 1½ Äquivalenten *n*-Natronlauge. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Abdunsten des Äthers durch Zufügen von 1½ Äquivalenten *n*-Salzsäure als kristallinisches, gelblich gefärbtes Pulver abgeschieden. Es wurde durch Lösen in wenig heißem Alkohol unter Zusatz von Wasser bis zur beginnenden Trübung umkristallisiert. Glänzende, rhombenförmige Blättchen. Sie beginnen bei 142.2° zu sintern und bei 160.4° (korr.) zu einer klaren, gelben Flüssigkeit zu schmelzen. Bei 233.5° (korr.) Zersetzung unter Gasentwicklung. Schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, wenig löslich in Benzol und Toluol, schwer löslich in Äther, leichter in Essigäther.

Ausbeute: 2.9 g *p*-Jodphenylalanin gaben 2.5 g Chloracetyl-*p*-jodphenylalanin.

0.1410 g Sbst.: 0.1375 g AgCl + AgJ. Gewichtsverlust bei Überführung des AgJ in AgCl = 0.0342 g, entspricht 0.0888 g AgJ und 0.0487 g AgCl. — 0.4618 g Sbst. brauchten nach Kjeldahl 13.2 ccm 1/10-*n*. H₂SO₄. — 0.1584 g Sbst.: 0.2074 g CO₂, 0.0452 g H₂O.

C₁₁H₁₁O₃NJCl (367.45). Ber. C 35.92, H 2.99, J 34.56, Cl 9.65, N 3.77.
 Gef. » 35.70, » 3.19, » 34.50, » 8.54¹⁾, » 4.00.

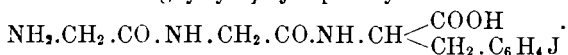
Glycyl-*p*-jodphenyl-alanin: Das Chloracetyl-*p*-jodphenylalanin wurde mit der 10-fachen Menge 25-prozentigen, wäßrigen Ammoniaks übergossen und 3 Tage bei 37° aufbewahrt. Beim Einengen der Lösung scheidet sich das Dipeptid als gelblich gefärbtes, kristallinisches Pulver ab. Zur Reinigung wurde es in heißem, wäßrigem Ammoniak gelöst. Es kristallisiert in zu kugeligen Aggregaten vereinigten Nadelchen. Es bräunt sich beim Erhitzen im Capillarröhrchen gegen 250° (korr.) und schmilzt gegen 283° (korr.). Es löst sich in wäßrigem Ammoniak und in Eisessig und ist in den gewöhnlichen indifferenten Lösungsmitteln schwer löslich.

Ausbeute: 1.5 g Chloracetyl-*p*-jodphenylalanin lieferten 0.8 g reines Dipeptid.

0.1555 g Sbst.: 0.2183 g CO₂, 0.0537 g H₂O. — 0.1718 g Sbst.: 0.1170 g AgJ. — 0.2015 g Sbst.: 11.15 ccm 1/10-*n*. H₂SO₄.

C₁₁H₁₃O₃N₂J (348). Ber. C 37.93, H 3.73, N 8.04, J 36.50.
 Gef. » 38.28, » 3.83, » 7.80, » 36.81.

¹⁾ Hier war ein Verlust eingetreten.

2. Diglycyl-*p*-jodphenyl-alanin.Chloracetyl-glycyl-*p*-jodphenyl-alanin.

Zu 2 g Glycyl-*p*-jodphenyl-alanin, gelöst in 9 ccm *n*-Natronlauge, wurden 1.1 g Chloracetylchlorid und 10 ccm *n*-Natronlauge gegeben. Nach dem Ansäuern scheidet sich das Kondensationsprodukt als bald erstarrendes Öl ab. Ausbeute 2.2 g. Schmp. 176.2° (korr.). Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol und in Essigäther, wenig löslich in Äther, sehr wenig löslich in Wasser.

0.1780 g Sbst.: 0.1600 g AgCl + AgJ = 0.0609 g AgCl, 0.0991 g AgJ.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2\text{ClJ}$ (424.45). Ber. Cl 8.35, J 29.92.

Gef. > 8.46, > 30.12.

Diglycyl-*p*-jodphenyl-alanin.

Die Amidierung erfolgte durch Erhitzen mit der 10-fachen Menge 25-prozentigem wäßrigem Ammoniak im geschlossenen Rohr.

2 g Chlorkörper gaben 1.3 g Tripeptid. Das Diglycyl-*p*-jodphenyl-alanin ist in kaltem Wasser sehr wenig löslich, in heißem ziemlich löslich und kristallisiert beim Erkalten nicht wieder aus. In Alkohol ist die Substanz unlöslich, in [Eisessig in der Wärme löslich. Aus ammoniakalischer Lösung scheidet sie sich beim Eindunsten in feinen Nadelchen ab. Schmp. 240.3° (korr.).

0.2018 g Sbst.: 0.1160 g AgJ. — 0.2370 g Sbst.: 17.1 ccm $\frac{1}{10}$ -*n*. H_2SO_4 .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_3\text{J}$ (405). Ber. N 10.36, J 31.35.

Gef. > 10.10, > 31.07.

500. Wilhelm Schneider: Zur Kenntnis des Cheirolins.

[Zweite vorläufige Mitteilung]¹⁾.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 14. August 1909.)

Das Cheirolin, ein schwefelhaltiger Bestandteil des Samens vom Goldlack, *Cheiranthus cheiri*, kommt, wie Ph. Wagner gefunden hat, auch im Samen einer Abart des Goldlacks, des *Erysimum nanum compactum aureum*, vor²⁾. Gelegentlich einer von mir unternommenen analytischen Prüfung der Identität dieses letzteren Produktes mit dem aus *Cheiranthus* gewonnenen, wurde der Schwefel-

¹⁾ Vergl. diese Berichte 41, 4466 [1908].

²⁾ loc. cit. vergl. Fußnote.