

Beitrag zur Kenntnis der Einführung von Jod in den Benzolring.

Von
Adolf Oswald.

(Aus dem agrikultur-chemischen Laboratorium des Polytechnikums in Zürich.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. Dezember 1908.)

Es ist eine bekannte Eigenschaft der Eiweißkörper, daß sie Jod leicht intramolekular zu binden vermögen. Versetzt man eine Eiweißlösung mit einer wässerigen Lösung von Jod (in Jodkalium), so entsteht allmählich ein dunkelbrauner Niederschlag, ein Jodderivat des Eiweißes. Die Reaktion verläuft am komplettesten, d. h. die Jodierung ist die ausgiebigste bei Vornahme derselben in Gegenwart eines die dabei entstehende Jodwasserstoffsäure bindenden Körpers, und zwar ist das gegebene für die Eiweißstoffe ein Alkali (Ätznatron oder Ätzkali, Natriumcarbonat oder -bicarbonat, Magnesiumcarbonat usw.). Das resultierende Produkt stellt ein Perjodid des Eiweißes dar, das einen Teil seines Jodes sehr leicht wieder abgibt. Durch Behandeln mit Thiosulfat und Waschen mit Wasser geht es in einen farblosen oder doch nur hellgelb gefärbten Körper über, der je nach der Eiweißart, von der man ausging, rund 10 bis 14⁰/₁₀ Jod in fester Bindung hält.¹⁾

Solche jodierte Eiweißstoffe geben im Gegensatz zu den nicht jodierten die Millonsche Reaktion nicht mehr, woraus man auf einen Eintritt des Jods in das Tyrosin und zwar in dessen Ringsystem geschlossen hat. Nachdem ich gezeigt hatte,²⁾ daß in der Tat Tyrosin unter denselben Bedingungen, unter welchen das gesamte Eiweißmolekül Jod zu binden vermag,

¹⁾ Nur Leim weist einen beträchtlich niedrigeren Jodgehalt auf (1,3—2⁰/₁₀).

²⁾ A. Oswald, Über die jodbindende Gruppe der Proteinstoffe. Hofmeisters Beiträge, Bd. III, S. 514 (1903).

sich jodieren läßt, haben Wheeler und Jamieson,¹⁾ nach einem früher schon von Messinger und Vortmann²⁾ zur Jodierung von Phenolen angewandten Verfahren, ein Dijodtyrosin in krystallisiertem Zustande erhalten. Wie sich aus meinen früheren Beobachtungen³⁾ ergeben hat, stellt jedoch das Tyrosin nicht den einzigen jodbindenden Komplex des Eiweißmoleküls dar, denn einmal sind, wenn auch nur in geringem Maße, auch solche Proteine der Jodbindung fähig, welche frei von Tyrosin sind, wie Leim, und andererseits nimmt auch ein von Tyrosin befreites Gemisch von Eiweißspaltprodukten Jod auf. Ich hatte seinerzeit an die Möglichkeit der Jodbindung durch Phenylalanin gedacht, obschon in der chemischen Literatur nichts bekannt war, das für eine solche Eigenschaft sprach. Später zeigten Rhode,⁴⁾ Neuberg⁵⁾ und Nürnberg,⁶⁾ daß Tryptophan sie besitzt, ohne jedoch zu reinen krystallisationsfähigen Substanzen gelangt zu sein.

Die hier zu berichtenden Untersuchungen hatten den Zweck, das Verhalten des Phenylalanins dem Jod gegenüber zu prüfen, und zwar speziell unter Anwendung des mit Erfolg auf das Tyrosin angewandten Messinger-Vortmannschen Verfahrens.

Ein Gramm Phenylalanin⁷⁾ wurde mit 0,7 g (2 Moleküle) Ätzkali in 30 ccm Wasser gelöst, und langsam unter kräftigem und anhaltendem Schütteln eine Auflösung von 3 g (4 Moleküle) Jod in einer wässerigen Lösung von Jodkalium hinzugefügt. Es stellte sich jedoch heraus, daß Phenylalanin unter diesen

¹⁾ H. L. Wheeler und G. S. Jamieson, Synthesis of jodgorgoic acid. *Americ. chem. Journ.*, Bd. XXXIII, S. 365 (1905).

²⁾ J. Messinger und G. Vortmann, Über eine neue Körperklasse von jodierten Phenolen. *Ber. d. d. chem. Ges.*, Bd. XXII, S. 2312 (1889).

³⁾ loc. cit.

⁴⁾ E. Rhode, Die Farbenreaktionen der Eiweißkörper mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden. *Diese Zeitschrift*, Bd. XLIV, S. 161 (1905).

⁵⁾ C. Neuberg, Verschiedenes über Tryptophan. *Biochem. Zeitschrift*, Bd. VI, S. 276 (1907).

⁶⁾ A. Nürnberg, Zur Kenntnis des Jodothyris. *Hofmeisters Beiträge*, Bd. X, S. 125 (1907).

⁷⁾ Das Präparat verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Winterstein.

Bedingungen kein Jod zu binden vermag. Freies Jod trat bald im Überschuß auf und es schied sich nichts aus, auch beim Ansäuern mit Essigsäure nicht.

Nachdem meine Untersuchungen schon längst beendet waren, erschien eine Arbeit von v. Fürth und Schwarz,¹⁾ welche angaben, auf die geschilderte Weise ein jodiertes Phenylalanin erhalten zu haben, welches sie zum Zwecke des Studiums der Einwirkung jodierter aromatischer Produkte auf den Blutkreislauf darzustellen beabsichtigt hatten. Mit Rücksicht auf unsere gegensätzlichen Resultate und insbesondere wegen der Bestimmtheit ihrer Angaben hielt ich es für angebracht, den Versuch nochmals zu wiederholen, und zwar hielt ich mich ganz genau an die von den genannten Autoren angegebenen Versuchsbedingungen und insbesondere an die von ihnen innegehaltenen Mengenverhältnisse. Ich ging dabei gleich ihnen von käuflichem Phenylalanin (Kahlbaum) aus. 3 g Phenylalanin wurden in einer Auflösung von 2 g Ätzkali in 50 ccm Wasser gelöst und 7 g Jod in Jodkalium gelöst unter Umschütteln allmählich hinzugefügt. Ich kam jedoch abermals zu dem gleichen, schon früher erzielten, negativen Resultate. Aus der freies Jod in großem Überschuß enthaltenden Lösung schied sich nach dem Ansäuern mit Essigsäure beim Stehen ein gelbbraunes krystallinisches Produkt aus, das jedoch nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und Alkohol oder aus verdünntem Ammoniak und nachfolgendem Ansäuern mit Essigsäure in blendend weißen, asbestglänzenden Schuppen (Tafeln) sich absonderte, die sich als unverändertes Phenylalanin erwiesen. Das Produkt war völlig jodfrei, schmolz bei 271° (unkorr.),²⁾ ließ sich in die typische Kupferverbindung überführen und wies einen Stickstoffgehalt von 8,49% auf.

0,1635 g Substanz ergaben 12,4 ccm Stickstoff bei 17° und 734 mm Bar.-D. = 8,49% N. Berechnet für $C_9H_{11}O_2N$: 8,48% N.

Beim trockenen Erhitzen im Reagenzglas verbreitete es einen Geruch nach Phenyläthylamin. Nach diesen Feststellungen

¹⁾ O. v. Fürth und C. Schwarz, Über die Einwirkung des Jodothyryns auf den Zirkulationsapparat. Pflügers Arch., Bd. CXXIV, S. 113 (1908).

²⁾ Das Ausgangsmaterial schmolz bei 268° (unkorr.).

konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um unverändertes Phenylalanin handelte.

Ganz ähnlich verhielten sich auch andere Phenyl-derivate, und zwar wurden geprüft Phenyllessigsäure und Phenylpropionsäure. Keines von ihnen nahm unter den angegebenen Versuchsbedingungen Jod auf.

Dieser Reaktionslosigkeit ist die leichte Jodbindungsfähigkeit des eine Hydroxylgruppe im Kern enthaltenden Tyrosins entgegenzuhalten. Wie aus Messingers und Vortmanns¹⁾ schon älteren Untersuchungen hervorgeht, ist nun diese auch andern aromatischen Phenolen eigen. Sie haben dies außer dem Phenol für die 3 Kresole, das Thymol, Resorcin, Guajakol, die 3 Oxybenzoesäuren und beide Naphthole dargetan, und zweifellos läßt sich die Reihe dieser Körper noch vermehren.

Sie erhielten aus Phenol ein Trijodphenol und einen Körper, den sie als Diphenyljodid ansprachen, aus den Kresolen Di- und Trijodverbindungen, desgleichen aus Thymol, aus Resorcin ein Dijodresorcinjodid, aus den Oxybenzoesäuren Di- und Tetrajodkörper und ebenso Dijodverbindungen aus beiden Naphtholen. Auch Guajakol und das dem Thymol isomere Carvacrol nahmen Jod auf.²⁾

Es ergibt sich aus dem Mitgeteilten als allgemeine Regel, daß die Gegenwart eines Hydroxyls im Benzolkern diesem eine leichte Bindungsfähigkeit für Jod verleiht, und daß hydroxylfreie Benzolderivate diese Eigenschaft nicht besitzen.

Als jodbindende Gruppe im Eiweiß kommt mithin das Phenylalanin nicht in Betracht. Um Jod in diesen Körper einzuführen, ist jedenfalls ein anderer Weg einzuschlagen.

Die Jodierung dieses Körpers und das Verhalten des Jodproduktes im tierischen Organismus möchte ich mir gerne vorbehalten.

¹⁾ loc. cit.

²⁾ Die leichte Oxydierbarkeit des Brenzkatechins in alkalischem Medium hindert die Anwendung des Verfahrens auf diese Substanz. Ich habe bei eigens daraufhin angestellten Versuchen einen amorphen, «melaninartigen» Körper erhalten, der nur 8,2 % Jod enthielt.

Auf ähnliche Verhältnisse wie bei den Phenolen ist möglicherweise die leichte Jodbindungsfähigkeit des Tryptophans zurückzuführen, da bekanntlich Pyrrol in mancher Hinsicht wie Phenole sich verhält und auch das im Indolkern enthaltene, also gebundene Pyrrol in dieser Richtung dem freien Pyrrol gleichkommt. Dies hat Ellinger¹⁾ mit Rücksicht auf das Verhalten bei der Tiemann-Reimerschen Reaktion dargetan. — Das Pyrrol geht bei der Einwirkung von Jod in alkalischer Lösung in Tetrajodpyrrol über.

Ob nun das Jod bei der Jodierung des Tryptophans in den Pyrrolring eintritt oder ob durch die Angliederung des Pyrrolringes auch der Benzolkern das leichte Jodbindungsvermögen erlangt, ist noch nicht untersucht, da die bisherigen Jodierungsprodukte nicht in reinem Zustande erhalten wurden. Neuberg²⁾ spricht mit Reserve von einer Mono- und Dijodverbindung, die er erhalten hat. Nach demselben Verfahren habe ich aus α -Methylindol auch nur ein amorphes Produkt erhalten, das einen Jodgehalt von 50,09 % aufwies. (Monojodderivat?)³⁾ Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Schulze und Herrn Prof. Winterstein zu danken für die mir gütigst erteilte Erlaubnis, diese Untersuchungen in ihrem Laboratorium ausführen zu dürfen.

Zürich, im Dezember 1908.

¹⁾ A. Ellinger, Über die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß. III. Mitteilung. Oxydation des Tryptophans zu β -Indolaldehyd. Ber. d. D. chem. Gesellsch., Bd. XXXIX, S. 2515 (1906).

²⁾ loc. cit.

³⁾ Ein Monojodmethylindol erfordert 49,41 % J. Die Jodbestimmung wurde durch Schmelzen im offenen Tiegel und Titrierung mit Thiosulfatlösung vorgenommen.
