

Einiges über 3-5-Dijodtyrosin und seine Darstellung.

Von

Adolf Oswald.

(Aus dem agrikultur-chemischen Laboratorium des Polytechnikums in Zürich.)
(Der Redaktion zugegangen am 23. März 1909.)

Im Jahre 1905 beschrieben Wheeler und Jamieson¹⁾ ein krystallisiertes Dijodtyrosin. Die Methode, mittels deren sie das Produkt erhielten, war die, welche in den 80er Jahren Messinger und Vortmann²⁾ für die Einführung von Jod in Phenole angewandt hatten, mit der Modifikation, daß sie, anstatt das Jod in einer wässerigen Jodkaliumlösung, als solches in fein pulverisiertem Zustande zusetzten. Der zu jodierende Körper wird in wässriger Lösung in Gegenwart der berechneten Menge Ätzkali oder -natron bei Zimmertemperatur der Einwirkung des Jods in genannter Form ausgesetzt. Über die Ausbeute der von ihnen dargestellten Produkte berichten Messinger und Vortmann nichts, dagegen erhielten Wheeler und Jamieson bei ihren Versuchen bloß 48 % der berechneten 3-5-Dijodtyrosinmenge. Was daneben noch entstand, welcher Jodkörper sich bildete, darüber fehlen Angaben. Da bei der Jodierung von Phenol, Kresol, Thymol usw. neben Di- auch Trijodverbindungen entstehen, so war es angezeigt, zu untersuchen, ob ähnliche Verhältnisse auch für das Tyrosin gelten. In erster Linie waren aber die Bedingungen ausfindig zu machen, welche die maximale Ausbeute der schon bekannten Dijodverbindung des Tyrosins gestatten. Wheeler und Jamieson sprechen von harzigen, braunen Produkten, die sie in einer Menge von einem halben Gramm beim Ausgang von 3 g Tyrosin erhielten. Dieses Produkt enthielt nach ihrer Analyse 55 % Jod, während das krystallisierte Dijodtyrosin 58,66 % Jod einschließt.

Die Bildung dieser harzigen, amorphen Nebenprodukte

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

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

ist für die Gewinnung des Jodtyrosins sehr hindernd. Sie ist auch unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen oft eine viel größere, als Wheeler und Jamieson angeben, und mitunter gelang es mir, ohne daß ich anfangs über die Ursache dieses Verhaltens klar wurde, nur eine sehr geringe Ausbeute an dem gesuchten krystallisierten Körper zu erzielen. Ähnliches deutet Henze¹⁾ an. Auch Abderhalden und Guggenheim²⁾ betonen den hindernden Einfluß dieser Nebenproduktbildung und empfehlen, zwecks ihrer Vermeidung bloß die Hälfte der berechneten Jodmenge anzuwenden, wobei allerdings natürlich auch die Ausbeute auf die Hälfte sank. Als maximale Ausbeute geben die Autoren 50% der theoretischen Menge an.

Ich habe eine kleine Modifikation an der Methode angebracht, die es gestattet, eine quantitative Ausbeute an Dijodtyrosin zu erhalten. Bei der Vornahme der Jodierung nach der Vorschrift von Wheeler und Jamieson bei etwas niedriger als Zimmertemperatur, bei 10°, war die Bildung der amorphen Körper beträchtlich vermindert. Nimmt man sie bei 0° vor, so bleibt sie ganz aus und die Ausbeute an krystallisiertem Dijodtyrosin entspricht dem theoretisch geforderten Ausmaß.

Der nähere Vorgang und die Einzelheiten, die sich dabei ergeben, sind folgende.

3—5 g Tyrosin — die Angaben beziehen sich zunächst auf l-Tyrosin³⁾ — werden in 50 bzw. 70 ccm Normalkalilauge gelöst — etwas mehr als die berechneten 2 Moleküle, um das Tyrosin bei der niederen Temperatur in Lösung zu halten — und darauf auf 0° abgekühlt. Hernach wird unter

¹⁾ M. Henze. Zur Kenntnis der jodbindenden Gruppe der natürlich vorkommenden Jodeiweißkörper. Diese Zeitschrift, Bd. LI, S. 64 (1907).

²⁾ E. Abderhalden und M. Guggenheim, Synthese von Polypeptiden. 24. Mitteil. Derivate des 3-5-Dijod-l-tyrosins. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XLI, S. 1237 (1908).

³⁾ Das zu meinen Versuchen verwendete Tyrosin war durch Hydrolyse von Casein mittels Salzsäure gewonnen worden. Das Rohprodukt verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Winterstein. Die Reindarstellung erfolgte in der üblichen Weise aus ammoniakalischem Wasser, sowie nach Habermann und Ehrenfeld [Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 18 (1902)] durch Kochen in einem Gemische aus Eisessig und Alkohol. Schmelzpunkt = 305° C.

Einhaltung dieser Temperatur in kleinen Dosen und unter kräftigem Schütteln gepulvertes Jod (4 Moleküle) hinzugefügt. Letztere Prozedur braucht nicht ängstlich zu geschehen, da sich kein amorpher Körper bildet. Bei einem gewissen Jodzusatz erstarrt die ganze Masse zu einer festen Gallerte,¹⁾ so daß das Glas umgedreht werden kann, ohne daß etwas ausfließt. Unter dem Mikroskop ist die Masse homogen, durchsichtig und amorph. Auf weiteren Jodzusatz und ferneres Schütteln wird sie mikrokrySTALLINISCH, es scheiden sich Drusen aus feinen Nadeln aus. Bei diesem Zeitpunkt ist Jod im Überschuß vorhanden, das jedoch allmählich wieder verschwindet.

Man setzt weiter Jod hinzu, bis es dauernd frei bleibt. Dies ist erst dann der Fall, wenn die theoretisch geforderte Menge verwendet worden ist. Zweckmäßig ist es, den Niederschlag auf einer Nutsche abzusaugen, sobald er krySTALLINISCH geworden ist, und mit auf 0° abgekühltem Wasser zu waschen, bis es klar abläuft. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und, wie eben geschildert, mit Jod weiter behandelt, wobei dann weitere KrySTALLMengen sich abscheiden.

Der hellgraugelbe Niederschlag wird in verdünnter Kali- oder Natronlauge gelöst und mit Essigsäure gefällt, wobei, wenn der Säurezusatz langsam erfolgt, bezw. die Lösung mit Säure überschiehtet wird, bis 1½ cm lange Nadeln sich ausscheiden. Anstatt aus verdünnter Lauge kann die UmkrySTALLISIERUNG aus heißem Wasser geschehen. Es bilden sich dann beim Abkühlen mehrere Millimeter lange, zu Büscheln angeordnete Nadeln, und wenn die Abscheidung aus verdünnter Lösung erfolgt, große, bis 4 cm im Durchmesser messende, auf einem zentralen Stiele sitzende, halbkugelförmige Rasen von baumförmig verzweigten Büscheln. Da das Präparat auf diese Weise nie ganz farblos wird, sondern immer graugelblich bleibt, so wird es in heißem 70° igem Alkohol gelöst. Beim Abkühlen scheidet es sich in schneeweißen, ca. 1 mm langen Nadeln aus.

An Stelle von Ätznatron oder -kali läßt sich beim Jodierungsprozeß auch kohlen-saures Alkali verwenden. Doch ist es auch dann notwendig, in der Kälte zu operieren, da sonst sich

¹⁾ Bei raschem Jodzusatz bleibt die Gallertbildung aus.

ebenfalls die amorphen Nebenprodukte bilden. Das doppelt-kohlensaure Salz leistet keine brauchbaren Dienste, da Tyrosin sich darin zu wenig löst.

Der Schmelzpunkt des gereinigten, schneeweißen Präparates liegt bei 204° C. (unkorr.). Wheeler und Jamieson geben $196-205^{\circ}$ an, Abderhalden und Guggenheim 213° .¹⁾ Die Schmelzung erfolgt unter lebhafter Effervescenz und Bräunung.

Der Jodgehalt stimmte auf Dijodtyrosin.

0,2015 g Substanz gaben 0,2183 g AgJ, entsprechend 0,1179 g J.
Demnach 58,51% J.

0,0662 g Substanz gaben 0,0717 g AgJ = 0,0387 g J = 58,48% J.
Berechnet für $C_9H_9O_3N_2$: 58,66% J.

Das Präparat ist lichtbeständig.

Seine Löslichkeit in Wasser bei 15° C. beträgt einen Teil in 347 Teilen.

10,4483 g einer bei 20° C. gesättigten, auf 15° C. abgekühlten Lösung gaben beim Eindunsten 0,0301 g Rückstand. Demnach lösen 100 Teile Wasser 0,2880 g Substanz oder 1 Teil Substanz löst sich in 347 Teilen Wasser.

Die bräunliche Farbe der Krystalle beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser rührt daher, daß beim Erhitzen in Wasser immer etwas Jod (wenn auch nur in Spuren) abgespalten wird, eine Beobachtung, die übrigens schon Henze gemacht und die ich bestätigen kann. Auch bilden sich dabei in geringer Menge harzige Produkte, die allerdings erst deutlich zum Vorschein kommen beim Eindampfen der Mutterlauge. Sie scheiden sich, wenn man sie in alkalischer Lösung aufnimmt, beim Ausäuern mit Essigsäure in braunen Flocken aus. Dies ist noch der Fall beim Erwärmen in 50%igem Alkohol, in starkem Alkohol dagegen nicht. Der Körper ist also nicht ganz indifferent gegen siedendes Wasser. Konzentrierte Salpetersäure und salpetrige Säure (letztere auch in Spuren) machen Jod aus der Verbindung frei. Es genügt ein Tropfen einer 1%igen Lösung von salpetrigsaurem Alkali, um (in saurem Medium) Jod in großer Menge

¹⁾ Ob der von diesen Autoren gefundene höhere Schmelzpunkt daher rührt, daß ihr Präparat mit unverändertem Tyrosin vermischt war, vermag ich nicht zu sagen. Ein nach ihrer Vorschrift dargestelltes Präparat gab mir wenigstens Millonsche Reaktion.

in Freiheit zu setzen. Stärkelösung nimmt nach wenigen Minuten eine intensive Blaufärbung an.

Löst man l-Dijodtyrosin unter Erhitzen in 70%igem Alkohol, so scheidet es sich, wie Henze schon angibt, beim Abkühlen in Form einer Gallerte aus und behält diese Form bei. Auf Wasserzusatz nimmt die Gallerte krystallinisches Gefüge an und verwandelt sich in ein dichtes Filzwerk aus feinen Nadeln.

Die bisherigen Angaben beziehen sich in ihrer Gesamtheit nur auf das l-Tyrosinderivat. Das 3-5-Dijod-r-tyrosin verhält sich insofern anders, als es bei seiner Darstellung zunächst nicht gallertig wird, sondern sogleich in Krystallform erscheint.¹⁾ Der in Form feiner mikroskopischer Nadeln, ohne Nebenproduktbildung ausfallende Körper unterscheidet sich von dem l-Derivat zunächst nur dadurch, daß er einen helleren Farbenton besitzt und beim einmaligen Umkrystallisieren aus Alkali beinahe farblos erscheint. Völlig farblos wird er aber auch erst nach Umkrystallisieren aus heißem 70%igem Alkohol. Die Krystalle haben zum Unterschied vom erst beschriebenen Produkt Wetzsteinform und bilden bei der Ausscheidung aus Wasser und Alkohol nie größere Agglomerate. Bei wiederholtem Umkrystallisieren aus heißem Wasser wandeln sie sich in rechtwinkelige Platten um, während sie aus Alkohol in Form hexagonaler Tafeln erscheinen. Beim Abkühlen der alkoholischen Lösung tritt keine Gallertbildung auf, auch gibt der Körper beim Erhitzen in Wasser weniger Jod ab als die l-Form, doch ist eine Abspaltung auch wahrnehmbar. Vermutlich rührt die Differenz nur von der geringeren Löslichkeit der Racemverbindung in Wasser her. Ein Teil derselben braucht für seine Auflösung bei 15° C. 2164 Teile Wasser.

9,9470 g bei 20° C. gesättigter, auf 15° C. abgekühlter Lösung gaben beim Eindunsten 0,0046 g Rückstand. Demnach lösen 100 Teile Wasser 0,0462 g Substanz oder 1 Teil Substanz löst sich in 2164 Teilen Wasser.

¹⁾ Das zu meinen Versuchen dienende Tyrosinpräparat war durch hydrolytische Spaltung von Casein mittels Barytwasser unter Druck erhalten worden und hatte sich als optisch inaktiv erwiesen. Ich verdanke es der Freundlichkeit des Herrn Prof. Winterstein.