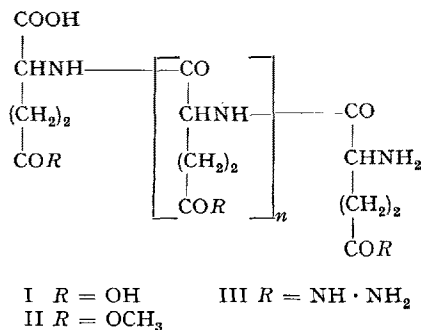


## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Eine vereinfachte Synthese optisch reiner $\alpha$ -Polyglutaminsäure der L- und der D-Reihe

Nachdem NYILASI und KOVÁTS<sup>1</sup> vor kurzem gefunden haben, dass die partielle Racemisierung der Gelatine und des Edestins in alkalischer Lösung durch Zusatz von Kupfer(II)-sulfat gänzlich aufgehoben werden kann und diesen Befund mit der Konstitution der Eiweiss-Biuret-Komplexe annehmbar begründen konnten, zeigte sich die Möglichkeit einer vereinfachten Synthese optisch reiner  $\alpha$ -Polyglutaminsäuren (I) durch Hydrolyse der aus den  $\gamma$ -Estern der Glutaminsäure über das Leuchssche Anhydrid leicht zugänglichen<sup>2</sup> Polyester (zum Beispiel II).



Erwartungsgemäss wurde nun gefunden, dass der Methylester (II) der L- bzw. D- $\alpha$ -Polyglutaminsäure ohne Racemisierung verseift werden kann, wenn man ihn bei Raumtemperatur einige Stunden mit einem Überschuss von 0,5N-Natronlauge schüttelt, die frisch gefälltes Kupfer(II)-hydroxyd enthält. Aus dem Filtrat scheidet sich nach dem Ansäuern die in Wasser sehr schwer lösliche  $\alpha$ -Polyglutaminsäure aus. Ihre optische Reinheit liess sich durch hydrolytischen Abbau mit 44%iger Bromwasserstoffsäure zur L- bzw. D-Glutaminsäure beweisen. - Aus dem Wert des Aminostickstoffes, ferner durch kolorimetrische Untersuchungen des Säurehydrolysats der mittels 2,4-Dinitrofluorbenzol dinitrophenylierten  $\alpha$ -Polyglutaminsäuren liess sich ein durchschnittliches Molekulargewicht von rund 13 000 berechnen. Die neue Darstellungsart hat somit ausser ihrer Einfachheit auch noch den Vorteil, dass sie  $\alpha$ -Polyglutaminsäuren bedeutend höheren Molekulargewichtes liefert als das frühere Verfahren der Verseifung des Polyhydrazids (III)<sup>3</sup>. Es ist naheliegend, anzunehmen, dass das geringere Molekulargewicht der über das Polyhydrazid

bereiteten  $\alpha$ -Polyglutaminsäure auf eine partielle Hydrolyse<sup>1</sup> der Peptidbindungen des Polyesters während seiner Umsetzung zum Polyhydrazid zurückzuführen ist. Ausserdem besteht noch die Möglichkeit, dass bei der Säurehydrolyse des Polyhydrazids auch schon einige Peptidbindungen aufgespalten werden.

Eine ausführliche Mitteilung erscheint demnächst in den Acta Chim. Hung.

V. BRUCKNER, K. KOVÁCS,  
J. KOVÁCS und A. KÓTAI

Organisch-Chemisches Institut der Universität Budapest, den 30. Oktober 1953.

### Summary

Methyl poly- $\alpha$ -glutamate, either of the L or D series, can be saponified with 0.5N sodium hydroxide in the presence of freshly precipitated copper-II-hydroxide. It was observed that in this procedure not even partial racemisation takes place, while the average molecular weight of the optically pure acids is of the order 13,000.

<sup>1</sup> S. AKABORI, K. OIINO und K. NARITA, Bull. Chem. Soc. Japan 25, 214 (1952).

### Hydrogenolysis Reactions with Lithium Aluminium Hydride

CONOVER und TARBELL haben gezeigt, dass eine aromatische Säure oder ein Carbonylverbindungsgruppe, die eine Aminogruppe ortho oder para zur Kohlenstoff-Sauerstoff-Gruppierung enthält, Hydrogenolyse zu einer Methyl- oder Methylengruppe, wenn mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid (LAH)<sup>1</sup> behandelt wird.

Die Reduktion von Amidverbindungen mit LAH führt zur Umwandlung des Amidcarbonyls in eine Methylengruppe<sup>2</sup>. N-Formyl-Verbindungen<sup>3</sup> und Carbamate<sup>4</sup> werden zu N-Methyl-Verbindungen reduziert. Wenn die o- und p-Aminosäuren und Carbonylverbindungen als Vinylloge von Amidverbindungen betrachtet werden, sind die Hydrogenolyse-Reaktionen mit Amidverhalten auf LAH-Reduktion. Es hat sich gezeigt, dass  $\beta$ -Amino- $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Ketone chemisch mehr wie Amide, von denen sie Vinylloge sind, als wie Ketone oder Vinylamine, und die Infrarotspektren solcher Verbindungen deuten auf eine Absenkung des Carbonylbandes<sup>5</sup>.

Es hat sich vorgeschlagen, dass die LAH-Reduktion mit rascher Bildung von Benzylalkohol verläuft, welcher dann Hydrogenolyse<sup>1</sup> erfährt. o-Aminobenzylalkohol wird zu o-Toluidin<sup>1</sup> umgewandelt. Die Reduktion von Amidverbindungen

<sup>1</sup> J. NYILASI und Z. KOVÁTS, Acta Chim. Hung. 2, 451 (1952); Magyar Kémiai Folyóirat 59, 129 (1953).

<sup>2</sup> V. BRUCKNER, J. KOVÁCS und K. KOVÁCS, Naturwissenschaften 39, 380 (1952); 40, 243 (1953); Acta Chim. Hung. 3, 361 (1953). - A. C. FARTHING, J. Chem. Soc. 1950, 3213. - D. COLEMAN, J. Chem. Soc. 1950, 3222. - W. E. HANBY, S. G. WALEY und J. WATSON, J. Chem. Soc. 1950, 3239. - J. KOVÁCS, V. BRUCKNER und K. KOVÁCS, J. Chem. Soc. 1953, 145. - M. GREEN und M. A. STAHHMANN, J. Biol. Chem. 197, 771 (1952).

<sup>3</sup> V. BRUCKNER, J. KOVÁCS und K. KOVÁCS, Naturwissenschaften 39, 380 (1952); 40, 243 (1953); Acta Chim. Hung. 3, 361 (1953).

<sup>1</sup> L. H. CONOVER und D. S. TARBELL, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3586 (1950).

<sup>2</sup> A. UFFER und E. SCHLITTLER, Helv. chim. Acta 31, 1397 (1948).

<sup>3</sup> F. WESSELY und W. SWOBODA, Mh. Chemie 82, 621 (1951). - F. F. BLICKE und CHI-JUNG LU, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3933 (1952).

<sup>4</sup> F. WESSELY und W. SWOBODA, Mh. Chemie 82, 621 (1951).

<sup>5</sup> N. F. ALBERTSON, J. Amer. Chem. Soc. 74, 249 (1952). - N. H. CROMWELL, F. A. MILLER, A. R. JOHNSON, R. L. FRANK, und D. J. WALLACE, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3337 (1949).

appears to proceed via a carbinol-amine stage<sup>1</sup>. GAYLORD<sup>2</sup> has recently shown that the reaction of a compound containing an  $\begin{array}{c} | \\ -N-C-O- \\ | \end{array}$  grouping with LAH results

in a cleavage of the carbon-oxygen bond. The structures under consideration here are vinyllogs of this grouping.

These considerations can be applied to reported hydrogenolysis reactions in other than the benzene series. Thus, benz[a]acridin-12-one<sup>3</sup>, 4-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline<sup>4</sup>, spiro-[cyclopentane-1,2'- $\psi$ -indoxyl]<sup>5</sup>, 2-methyl-2,3'-[2'-methylindyl]- $\psi$ -indoxyl<sup>6</sup>, dioxindole<sup>7</sup>, 1-methyldioxindole<sup>7</sup>, 2,4-dimethyl-3-acetylpyrrole<sup>8</sup>, 2-methyl-3-carbethoxypyrrole<sup>8</sup>, 2,4-dimethyl-3,5-dicarbethoxypyrrole<sup>8</sup>, 2-amino-4,5-dicarbethoxythiazole<sup>9</sup>, 2-amino-4-hydroxymethyl-5-carbethoxythiazole<sup>9</sup>, and 2-amino-4-methyl-5-carbethoxythiazole<sup>9</sup> as well as MICHLER's thioketone<sup>10</sup> are reduced to the corresponding oxygen-free compounds in the position vinyllogous to the nitrogen atom.

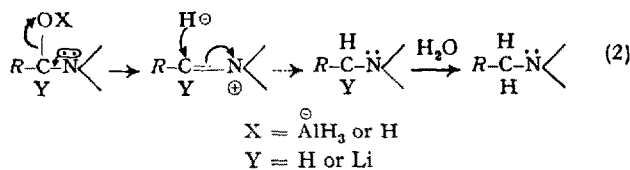
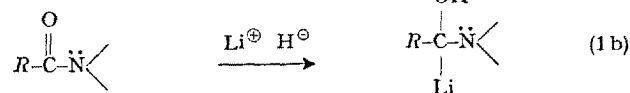
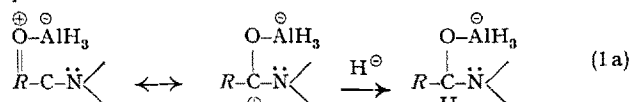
It has been shown that m-aminobenzoic acid is reduced only to the benzyl alcohol under conditions which reduce the ortho and para derivatives to the corresponding toluidines<sup>11</sup>. Similarly, 2-amino-4-carbethoxythiazole is reduced only to the hydroxymethyl derivative even with 540 % excess LAH<sup>9</sup>. This coupled with the examples of successful hydrogenolysis reactions indicates the vinyllogy requirements of such reactions. JONES and KORNFIELD<sup>12</sup> reported that diethyl 2,6-dimethyl-3,4-pyridinedicarboxylate was reduced with LAH to the 3,4-bis-(hydroxymethyl) derivative. The product obtained under more vigorous conditions was assigned the 2,4,6-trimethyl-3-hydroxymethylpyridine structure by analogy with desoxypyridoxin which is formed by catalytic hydrogenolysis of vitamin B<sub>6</sub>. However, application of the amide vinyllogy considerations indicates that the product should have the 2,3,6-trimethyl structure.

The hydrogenolysis reaction appears to require the presence of a strongly electron-donating group in the ortho or para position. Thus, hydrogenolysis, governed by the vinyllogy principle, occurs in the presence of the oxygen atom as well as nitrogen. p,p'-Dimethoxybenzophenone<sup>11</sup>, xanthone<sup>10</sup>, 3,4-benzoxanthone<sup>10</sup>, 1,2-benzoxanthone<sup>10</sup>, xanthione<sup>10</sup>, 3,4-benzoxanth-9-thione<sup>10</sup>, and methyl  $\beta$ -(2-methoxy-4-propylphenoxy)-3,4-dimethoxycinnamate<sup>13</sup> are reduced to the methylene derivatives analogous to the reduction of the carbonyl group to methylene in acids and esters.

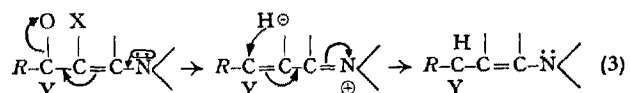
The electron pair on sulfur results in its participation in similar hydrogenolysis reactions.  $\beta$ -Hydroxythiophen<sup>1</sup>, thioxanthone<sup>2</sup>, and thioxanthione<sup>2</sup> are reduced to the methylene derivatives.

BERGMANN *et al.* have shown that LAH will reduce the polar double bonds in the fulvenes<sup>3</sup>. If the negative end of the dipole in such polar bonds is considered as a potential source of electrons, reported hydrogenolysis reactions in the LAH reduction of 2,3,4,5-tetraphenylcyclopentadienone<sup>4</sup> and 2,3-diphenylindone<sup>5</sup> fall within the scope of the present discussion.

*Mechanism.*—TREVOY and BROWN<sup>6</sup> have postulated that the effective reducing agent in LAH reductions is the aluminumhydride anion  $AlH_4^-$  or  $AlH_3$  and  $H^-$ . LAVIE and BERGMANN<sup>7</sup> have proposed that the reducing agent is  $Li^+H^-$  and that a carbon-lithium bond is formed. The reduction of amides with LAH would then possibly proceed as follows:



Extension of this scheme to the hydrogenolysis reactions occurring in amide vinyllogs yields:



The same situation would hold when oxygen or sulfur are present as electrons donors. The forcing reaction conditions as well as the sometimes isolation of carbinol in the reported hydrogenolysis reactions indicates the effect of vinyllogy on reaction (2)<sup>8</sup>.

N. G. GAYLORD

Yerkes Research Laboratory, Film Department, E. I. du Pont de Nemours & Co., Inc., Buffalo 7, New York, August 10, 1953.

<sup>1</sup> F. GALINOVSKY and R. WEISER, Exper. 6, 377 (1950). – J. A. KING, V. HOFMANN, and F. H. Mc MILLAN, J. Org. Chem. 16, 1100 (1951). – F. GALINOVSKY, A. WAGNER, and R. WEISER, Mh. Chemie 82, 551 (1951). – F. GALINOVSKY, O. VOGL, and R. WEISER, Mh. Chemie 83, 114 (1952).

<sup>2</sup> N. G. GAYLORD, Exper. (in press).

<sup>3</sup> G. M. BADGER, J. H. SEIDLER, and B. THOMSON, J. Chem. Soc. 3207 (1951).

<sup>4</sup> W. S. JOHNSON and B. G. BUELL, J. Chem. Soc. 74, 4517 (1952).

<sup>5</sup> B. WITKOP and J. B. PATRICK, Exper. 6, 183 (1950). – B. WITKOP, J. Amer. Chem. Soc. 72, 614 (1950).

<sup>6</sup> B. WITKOP and J. B. PATRICK, J. Amer. Chem. Soc. 73, 713 (1951).

<sup>7</sup> P. L. JULIAN and H. C. PRINTY, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3206 (1949).

<sup>8</sup> A. TREIBS and H. SCHERER, Ann. Chem. 577, 139 (1952).

<sup>9</sup> L. H. CONOVER and D. S. TARBELL, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5221 (1950).

<sup>10</sup> A. MUSTAFA and M. K. HILMY, J. Chem. Soc. 1343 (1952).

<sup>11</sup> L. H. CONOVER and D. S. TARBELL, J. Chem. Soc. 72, 3586 (1950).

<sup>12</sup> R. G. JONES and E. C. KORNFIELD, J. Chem. Soc. 73, 107 (1951).

<sup>13</sup> K. FREUDENBERG and G. WILKE, Chem. Ber. 85, 78 (1952).

<sup>1</sup> F. CHALLENGER, B. FISHWICK, and J. L. HOLMES, Chemistry and Industry 519 (1952).

<sup>2</sup> A. MUSTAFA and M. K. HILMY, J. Chem. Soc. 1343 (1952).

<sup>3</sup> D. LAVIE and E. D. BERGMANN, Bull. Soc. Chim. France [5] 18, 250 (1951). – E. D. BERGMANN, E. FISCHER, D. GINSBURG, Y. HIRSHBERG, D. LAVIE, M. MAYOT, A. PULLMAN, and B. PULLMAN, Bull. Soc. Chim. France [5] 18, 684 (1951). – E. D. BERGMANN and D. LAVIE, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3173 (1952).

<sup>4</sup> E. D. BERGMANN, G. BERTHIER, D. GINSBURG, Y. HIRSHBERG, D. LAVIE, S. PINCHAS, B. PULLMAN, and A. PULLMAN, Bull. Soc. Chim. France [5] 18, 661 (1951). – E. D. BERGMANN, Bull. Soc. Chim. France [5] 19, 703 (1952). – N. O. V. SONNTAG, S. LINDER, E. I. BECKER, and P. E. SPOERRI, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2283 (1953).

<sup>5</sup> E. D. BERGMANN, G. BERTHIER, D. GINSBURG, Y. HIRSHBERG, D. LAVIE, S. PINCHAS, B. PULLMAN, and A. PULLMAN, Bull. Soc. Chim. France [5] 18, 661 (1951).

<sup>6</sup> L. W. TREVOY and W. G. BROWN, J. Amer. Chem. Soc., 71, 1675 (1949).

<sup>7</sup> D. LAVIE and E. D. BERGMANN, Bull. Soc. Chim. France [5] 18, 250 (1951).

<sup>8</sup> L. H. CONOVER and D. S. TARBELL, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3586 (1950).

### Zusammenfassung

Hydrogenolyse von Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen unter dem Einfluss von LAH wurde in der Benzol-, Pyridin-, Pyrrol-, Thiazol-, Indol-, Chinolin- und Benzacridinreihe beobachtet. Die Verbindungen, bei denen eine solche Hydrogenolyse eintritt, können als vinyloge Amide aufgefasst werden.

Es wird ein Mechanismus vorgeschlagen, in dem das Stickstoffatom als Elektronendonator wirkt. Im gleichen Sinne können auch Sauerstoff- und Schwefelatome dienen.

### Sur la teneur en composés polyphosphoriques de l'oxychlorure de phosphore hydraté et des esters amides polyphosphoriques de la thiamine

Nous avons précédemment rapporté<sup>1</sup> comment nous avons pu fixer sur la molécule de thiamine deux chaînes polyphosphoriques, l'une sur l'alcool du noyau thiazol et l'autre sur l'amine du noyau pyrimidique réalisant ainsi des esters amides polyphosphoriques de la thiamine (E.A.P.P.). Notre méthode de préparation consiste à faire réagir le dichlorhydrate de thiamine avec de l'oxychlorure de phosphore hydraté d'une manière ménagée au moins à 18% d'eau. Le nombre des radicaux orthophosphoriques libérés à l'hydrolyse acide s'élève pour certains de ces E.A.P.P. à 11; tandis que leur nombre total est trouvé égal à 13.

Nous nous proposons ici de montrer que les radicaux orthophosphoriques ainsi mis en évidence font exclusivement partie des chaînes fixées sur la thiamine, ceci dans le but d'établir définitivement que nous avons bien réalisé la synthèse d'esters phosphoriques polycondensés à chaînes supérieures à 3 maillons. Il convenait pour cela:

1° de mettre en évidence dans notre réactif phosphorique des chaînes minérales phosphoriques de condensation supérieure à 5 maillons orthophosphoriques.

2° d'établir qu'aucun ion ortho- ou polyphosphorique ne neutralisait l'azote quaternaire du noyau thiazol.

Nous avons utilisé la méthode de chromatographie sur papier adaptée à la séparation des composés phosphoriques minéraux par EBEL<sup>2</sup>.

Nous avons étudié d'abord un réactif phosphorique constitué par de l'oxychlorure de phosphore hydraté à 19% d'eau.

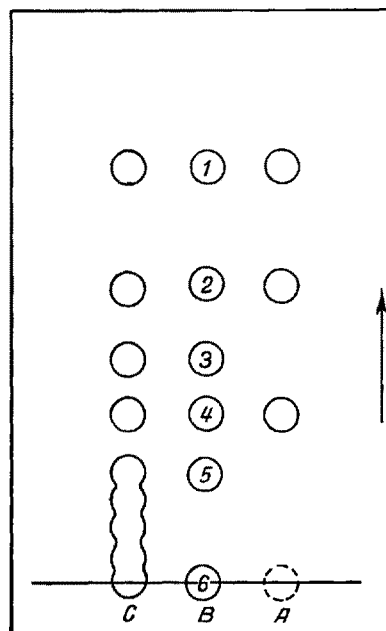
On réalise une première préparation en dissolvant simplement une prise d'essai du réactif phosphorique dans de l'eau distillée glacée et on neutralise avec une solution de carbonate de sodium à demi-saturation en glaçant constamment.

Une seconde préparation est réalisée en dissolvant à -4°C une prise d'essai du même réactif phosphorique dans un mélange constitué de deux parties d'acétone et d'une partie d'eau. On neutralise avec une solution de carbonate de sodium à demi-saturation, centrifuge, décante et reprend la phase visqueuse avec de l'eau distillée glacée. On additionne d'un tiers de volume d'acétone. On centrifuge, décante et reprend la phase visqueuse avec de l'eau distillée glacée.

Après dosage du phosphore total on ajuste la concentration en phosphore total de chacune de ces pré-

parations à 2 mg par cm<sup>3</sup>. La prise d'essai chromatographiée est de 0,007 cm<sup>3</sup>.

Le chromatogramme de ces préparations est fourni par la Figure.



Chromatographie avec solvant acide. A Réactif phosphorique dissout directement dans l'eau et neutralisé. B Témoin avec ortho-(1); pyro-(2); tripoly-(3); triméta-(4); tétraméta-(5)-phosphates de sodium et sel de Graham (6). C Réactif phosphorique dissout dans l'acétone aqueuse neutralisé et fractionné à nouveau dans l'acétone à 33%.

Le résultat obtenu établit bien l'existence au sein de notre réactif phosphorique de chaînes polyphosphoriques cycliques à 3 et 4 maillons et de chaînes linéaires, ces dernières pour la plupart fortement condensées. Le nombre de radicaux phosphoriques composant les chaînes qui n'ont pas migré doit donc être supérieur à 5 (colonne C).

La comparaison des chromatogrammes A et C établit également l'extrême labilité de ces chaînes. Elles s'hydrolysent complètement en ortho- et pyrophosphate par dissolution et neutralisation aqueuse. Le trimétaphosphate résiste, en partie au moins, à l'hydrolyse (colonne A).

Pour établir qu'aucun ion ortho- ou polyphosphorique ne neutralisait l'azote quaternaire des E.A.P.P., il convenait de montrer que la chromatographie de préparations pures d'E.A.P.P. ne mettait pas en évidence la présence de ces ions. Nous avons pour cela chromatographié un grand nombre de préparations d'E.A.P.P.: quel que soit le nombre de radicaux phosphoriques fixés sur la molécule de thiamine, la prise d'essai déposée sur le papier chromatographié n'a jamais migré. Seule une traînée d'hydrolyse s'élève au-dessus de la tache sans jamais dépasser le niveau de migration du tétramétaphosphate. Il en résulte que tous les ions phosphoriques mis en évidence après hydrolyse acide ou minéralisation de la molécule d'E.A.P.P. font exclusivement partie de l'une des deux chaînes polyphosphoriques fixées sur la molécule de thiamine.

H. ROUX et ANNICK COUZINIE

Laboratoire de Physique, Faculté de Médecine de Marseille et Institut national d'Hygiène, Paris, le 11 novembre 1953.

<sup>1</sup> H. ROUX, Thèse Doctorat ès Sci. (Marseille 1946). – H. ROUX, Y. TEYSSEIRE et G. DUCHESNE, C. r. Soc. Biol. 142, 368 (1948); Bull. Soc. Chim. Biol. 30, 592 et 600 (1948).

<sup>2</sup> J. P. EBEL, Thèse Doctorat ès Sci. (Strasbourg 1951). – J. P. EBEL et Y. VOLMAR, C. r. Acad. Sci. 233, 415 (1951).