

fällt ein Öl aus, das beim Anreiben kristallisiert. Ausb. 1.62 g (91 % d. Th.). Umkristallisiert wird mehrmals aus Wasser unter Zugabe von Aktivkohle. Derbe Nadeln vom Schmp. 178 bis 179° (Lit.<sup>2)</sup>: 178.5°).

$C_{11}H_{14}O_5N_2S$  (286.3) Ber. C 46.14 H 4.93 N 9.79 Gef. C 46.01 H 5.08 N 9.77

*N-p-Tosyl-DL-alanyl-glycin (IVf)*: 1.50 g 3-*p*-Tosyl-4-methyl-oxazolidon-(5) und 1.77 ccm Glycin-äthylester werden in der Kälte zusammengegeben. Unter starker Erwärmung und beim Schütteln tritt vollständige Lösung ein. Das Reaktionsgemisch wird abschließend noch für 10 Min. auf 60° erhitzt. Der farblose Rückstand wird in 10.7 ccm Methanol gelöst, mit 10.7 ccm 2 *n* NaOH versetzt und die Lösung nach 1 Stde. mit Salzsäure neutralisiert. Dann wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und der Rückstand in der eben notwendigen Menge Wasser wieder aufgenommen. Beim Ansäuern mit Salzsäure zum  $p_H$  1–2 kristallisiert IVf nach kurzem Anreiben aus. Ausb. 1.62 g (91 % d. Th.). Zur Reinigung kristallisiert man das Rohprodukt mehrmals aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle um. Feine Nadeln vom Schmp. 148–149° (Lit.<sup>2)</sup>: 147°).

$C_{12}H_{16}O_5N_2S$  (300.3) Ber. C 47.98 H 5.37 N 9.33 Gef. C 47.96 H 5.48 N 9.50

Die Tosylreste können aus IVe und IVf in bekannter Weise abgespalten werden.

FRITZ MICHEEL und SIEGFRIED THOMAS

## SYNTHESE DES POLY-METHYLEN-TYROSINS

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 9. Oktober 1957)

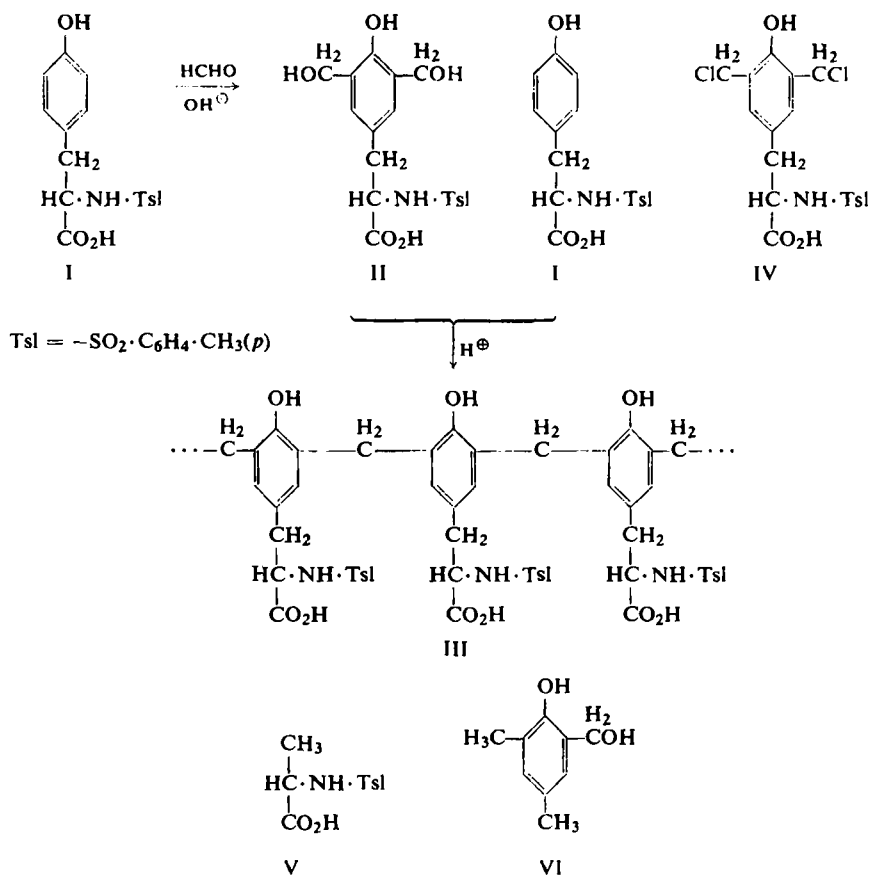
*N-p*-Tosyl-L-tyrosin (I) wird in seine 3.5-Dimethylol-Verbindung (II) übergeführt. Letztere wird mit *N-p*-Tosyl-L-tyrosin (1:1) zum Poly-methylen-*N-p*-tosyl-tyrosin (III) kondensiert. Dies ist entsprechend seiner Natur als Poly-C-Verbindung gegen Hydrolyse stabil.

Die übliche Polymerisation der  $\alpha$ -Aminosäuren führt zu Peptiden und synthetischen Proteinen, wobei die Carboxylgruppe des einen mit der Aminogruppe eines zweiten Moleküls durch Peptidbindung verbunden ist. Tyrosin ist jedoch infolge seiner phenolischen Natur auch in der Lage, sich mit Formaldehyd zu Makromolekülen zu kondensieren, die in ihrer Struktur den Phenol-Formaldehyd-Kondensaten (Phenoplasten) entsprechen.

Setzt man Tyrosin mit Formaldehyd um, *ohne* die Aminogruppe zu schützen, so erhält man makromolekulare Kondensationsprodukte sehr unübersichtlicher Struktur<sup>1)</sup>. Es reagieren dann nicht nur die aromatischen Ringe, sondern auch die Amino-

<sup>1)</sup> Im Alkalischen: A. E. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1011 [1946]; im Neutralen: H. F. HOLDEN und M. FREEMAN, Austral. J. exp. Biol. Med. Sci. **8**, 189 [1931]; im Sauren: A. PICTET und T. SPRENGLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2030 [1911]; H. FRAENKEL-CONRAT und H. S. OLCOTT, J. biol. Chemistry **174**, 827 [1948].

gruppen unter Ausbildung von Methylenbrücken. Wir haben deshalb die Amino-  
gruppe des L-Tyrosins durch den *p*-Tosylrest geschützt. Dies *N-p*-Tosyl-L-tyrosin  
läßt sich mit Formaldehyd bei Gegenwart von Alkali zum *N-p*-Tosyl-3,5-bis-hydroxy-  
methyl-L-tyrosin (II) kondensieren. Die Ermittlung der besten Bedingungen hierfür  
(möglichst wenig an Mono-methylol und an höhermolekularen Kondensations-  
produkten im Reaktionsgut) läßt sich mit Hilfe der papierchromatographischen  
Analyse der jeweiligen Kondensationsprodukte gut durchführen. Unter der Ein-  
wirkung des Alkalis tritt jedoch gleichzeitig sehr weitgehende Racemisierung des  
L-Tyrosins ein. Um die Konstitution des Dimethylols festzulegen, wurde es mit Salz-  
säure in das 3,5-Bis-chlormethyl-Derivat (IV) übergeführt. IV ist ebenfalls kristallin,



bindet aber von dem jeweiligen Lösungsmittel, das zur Umkristallisation verwendet  
wurde (Dioxan/Äther, Chloroform/Diisopropyläther, Chloroform), wechselnde Men-  
gen. Dies zeigt sich an der analytischen Zusammensetzung und den z. T. über  
den berechneten liegenden Ausbeuten der wohlkristallisierten Addukte. Mit Chloro-  
form erhält man wesentlich zu hohe Chlorwerte, mit den anderen Lösungsmitteln

tiefer als berechnet. Die Kristallisate können wechselseitig ineinander übergeführt werden. Die Lösungsmittel lassen sich durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt nicht entfernen, ohne daß IV verändert würde (es tritt wahrscheinlich Kondensation ein).

Bevor das Dimethylol (II) mit I kondensiert wurde, mußte festgestellt werden, daß dabei ausschließlich Methylenbrücken zwischen den aromatischen Ringen gebildet werden und nicht die tosylierten N-Atome an der Reaktion beteiligt sind. Da der unmittelbare Beweis an den unten beschriebenen Polykondensaten schwierig durchführbar wäre, wurden Analogieversuche ausgeführt. Zu diesem Zwecke wurde versucht, das *N-p*-Tosyl-DL-alanin (V), das lediglich am N-Atom reagieren könnte, mit dem Mono-methylol des 2.4-Xylenols-(1) (1-Hydroxy-2.4-dimethyl-6-hydroxymethyl-benzol (VI)) unter den Bedingungen der Polykondensation umzusetzen. VI setzt sich leicht mit 2.4-Xylenol-(1) um, jedoch nicht mit V. Letzteres kann aus den Ansätzen unverändert zurückgewonnen werden.

Die eigentliche Polykondensation des *N-p*-Tosyl-3.5-dimethylol-DL-tyrosins (II) mit *N-p*-Tosyl-L-tyrosin wurde eingehend geprüft, wobei auch hier die besten Bedingungen durch papierchromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte ermittelt wurden<sup>2)</sup>. Es zeigte sich: Schwefelsäure kondensiert wesentlich besser als gleichstarke Salzsäure; wasserfreie Essigsäure ist als Lösungsmittel besser als wasserhaltige; hohe Temperaturen bei geringeren Säurekonzentrationen sind günstiger als hohe Säurekonzentrationen bei niederen Temperaturen.

Wir bezeichnen das Polykondensat als „Poly-methylen-tyrosin“. Das Verhältnis D-:L-Form beträgt etwa 1:3. Die besten Präparate sind farblose Stoffe, die gegen 260° ohne zu schmelzen sich unter Dunkelfärbung zersetzen. Ihre analytische Zusammensetzung entspricht der angegebenen Formel III. Man kann in eine in Eisessig unlösliche Komponente und eine darin lösliche aufteilen. Erstere ist höhermolekular und wandert bei der papierchromatographischen Analyse nicht, letztere zeigt dabei 3 wenig verschiedene Komponenten. Die Polykondensate sind als Alkalisalze in Wasser löslich, besonders in warmem. In der Kälte erfolgt Gelbildung, wenn der  $p_H$ -Wert auf  $< 7$  gebracht wird. Das Rohprodukt besteht bis zu 90 % aus nicht durch Cellophan dialysierenden Molekülen.

Die Versuche, aus dem Polykondensat III die *N*-Tosylreste abzuspalten, führten bisher zu keinem Erfolge. Zwar machte es keine Schwierigkeiten, aus I mit Natrium in flüssigem Ammoniak<sup>3)</sup> die Tosylreste zu entfernen. III ist jedoch nur sehr wenig in fl. Ammoniak löslich, und das Lösliche fällt bei Zugabe von Natrium als Salz aus. Da sodann die Detosylierung in heterogener Phase zum Stillstand kommt, werden nur wenige freie Aminogruppen gebildet. Das partiell detosylierte Produkt löst sich erst bei  $p_H$  1 in Säuren.

Wir danken dem FONDS DER CHEMIE für die Gewährung eines Stipendiums an den einen von uns (S. TH.).

<sup>2)</sup> Einzelheiten siehe Dissertat. SIEGFRIED THOMAS, Universität Münster, 1957.

<sup>3)</sup> J. M. SWAN und V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. 76, 3110 [1954].

# BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*N-p-Tosyl-3.5-bis-hydroxymethyl-DL-tyrosin (II)*: Zu einer Lösung von 15.0 g *N-p-Tosyl-L-tyrosin (I)*<sup>4)</sup> und 5.4 g Natriumhydroxyd in 37.5 ccm Wasser gibt man 10.7 ccm einer 35-proz. Formaldehyd-Lösung (Merck p. a.) und läßt 7 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen. Zeigt die Lösung eine Trübung, so wird sie mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Beim Ansäuern mit 10-proz. Salzsäure ( $p_{\text{H}}$  2) scheidet sich II als Öl ab, das schnell kristallisiert. Es wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 14.7 g (83 % d. Th.). Umkristallisiert wird aus Isopropylalkohol-Wasser (1:1) (Zusatz von Aktivkohle). Sehr feine Nadeln, Schmp. 93—95° (Mikroskop). Leicht löslich in Dioxan, Essigester und Äthanol, schwer löslich in Chloroform und Benzol. Mit  $\text{FeCl}_3$  in Alkohol tiefblaue Färbung. II ist chromatographisch rein.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{NS}$  (395.4) Ber. C 54.67 H 5.35 N 3.54 Gef. C 54.02 H 5.82 N 3.02

*N-p-Tosyl-3.5-bis-chlormethyl-DL-tyrosin (IV)*: 1.00 g II wird unter leichtem Erwärmen in 6.0 ccm Essigsäure gelöst. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 14.0 ccm konz. Salzsäure und läßt die klare Lösung bei  $-10^\circ$  mehrere Tage stehen. Die abgeschiedenen Kristalle werden möglichst schnell abgesaugt, mehrmals mit Essigsäure-Salzsäure (1:10) gewaschen und in feuchtem Zustand in den Exsikkator gegeben. Ausb. 0.73 g (67 % d. Th.), Schmp. 61—63° (Mikroskop). Leicht löslich in Aceton, Essigester und Dioxan, schwer löslich in Benzol und Tetrachlorkohlenstoff. IV zersetzt sich langsam beim Aufbewahren.

## Verbindungen mit Lösungsmitteln

1. *Chloroform-Diisopropyläther*: Die Lösung von 1.034 g rohem IV in 4.2 ccm Chloroform wird mit 10.0 ccm Diisopropyläther versetzt und 1 Tag im Eisschrank stehengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Chloroform-Diisopropyläther (2:10) gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.138 g (Gewichtszunahme 10%). Schmp. 81—83° (Mikroskop).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_2\text{S}$  (432.3) Ber. C 50.01 H 4.43 N 3.24 Cl 16.40

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_2\text{S} \cdot ((\text{CH}_3)_2\text{CH})_2\text{O}$  (534.5) Ber. C 53.92 H 6.22 N 2.62 Cl 13.27

Gef. C 52.96 H 5.66 N 2.65 Cl 15.12

2. *Chloroform*: 2.20 g Rohprodukt IV werden bei Zimmertemperatur in 6.6 ccm Chloroform gelöst und die Lösung mehrere Tage bei  $-10^\circ$  gehalten. Das Kristallisat wird abgesaugt, 2mal mit wenig gekühltem Chloroform gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.92 g. Schmp. 70—72° (Mikroskop). Der Stoff läßt sich durch Umkristallisieren aus Chloroform-Diisopropyläther in I umwandeln.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_2\text{S}$  (432.3) Ber. C 50.01 H 4.43 N 3.24 Cl 16.40

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_2\text{S} \cdot \frac{1}{3} \text{CHCl}_3$  (472.1) Ber. C 46.62 H 4.13 N 2.97 Cl 22.54

Gef. C 46.83 H 4.00 N 3.10 Cl 20.03

3. *Dioxan-Diäthyläther*: Die Lösung von 1.20 g Rohprodukt IV in 2.4 ccm Dioxan wird mit 48.0 ccm Diäthyläther versetzt und zur Kristallisation für einen Tag in den Eisschrank gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, 2mal mit Dioxan-Diäthyläther (1:40) gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.92 g. Derbe Nadeln vom Schmp. 80—85° (Mikroskop).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_2\text{S}$  (432.3) Ber. C 50.01 H 4.43 N 3.24 Cl 16.40

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{NCl}_2\text{S} \cdot \text{I} (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  (506.4) Ber. C 52.17 H 5.77 N 2.77 Cl 14.00

Gef. C 51.88 H 5.96 N 3.22 Cl 14.08

<sup>4)</sup> Dargestellt nach E. FISCHER und W. LIPSCHITZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 375 [1915].

*Poly-methylen-tyrosin (III)*: 3.00 g *N-Tosyl-L-tyrosin* und 3.66 g *N-Tosyl-3.5-bis-hydroxy-methyl-DL-tyrosin* werden unter leichtem Erwärmen in 61.0 ccm wasserfreier Essigsäure gelöst, 1.48 ccm Schwefelsäure hinzugegeben und zur Kondensation im geschlossenen Gefäß für 1 Stde. bei 100° gehalten. Die Lösung färbt sich schwach grünlich, und es scheidet sich ein Niederschlag ab. Das Reaktionsgut versetzt man mit 61.0 ccm absol. Essigsäure und saugt ab. Rückstand (a) und Filtrat (b) werden getrennt aufgearbeitet.

a) *Rückstand*: Er wird mehrmals mit Eisessig und mit Wasser gewaschen und anschließend scharf getrocknet. Ausb. 0.68 g. Zur Reinigung werden 0.50 g des Polykondensates in 10 ccm 1-proz. Natronlauge gelöst, die Lösung mit Wasser auf 60 ccm verdünnt und filtriert. Durch Ansäuern mit 1-proz. Salzsäure wird der Stoff bei 80° wieder ausgefällt. Man bewahrt noch weitere 2 Stdn. bei 80–90° auf, zentrifugiert ab und wäscht auf der Zentrifuge gut mit Wasser aus: Elfenbeinfarbenes Pulver, das ab 220° langsam braun wird und bei 260° sich ohne zu schmelzen zersetzt. Leicht löslich in Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und heißem Dioxan, schwer löslich in Wasser und Alkohol. 0.8 Mole  $\text{NaHCO}_3$  in 1-proz. wäßriger Lösung lösen in der Hitze 1.0 Mol Polykondensat (bez. auf die Grundeinheit der Kette). Beim Abkühlen entsteht ein farbloses Gel. Ninhydrinprobe: negativ. Mol.-Gew.: nach 5-tägiger Dialyse einer ammoniakalischen Lösung in Cellophan werden 90 % des Ausgangsstoffes in Form seines Ammoniumsalzes aus dem Innenraum wiedergewonnen. Das Chromatogramm zeigt nur noch den Startfleck, keine wandernden Fraktionen mehr.

$[\alpha]_D^{20}$ : +14.9° ( $c = 1.1$ , Tetrahydrofuran).

$(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS})_n$  (347.4)<sub>n</sub> Ber. C 58.78 H 4.93 N 4.03

Gef. C 57.94 H 5.18 N 4.00 Asche 0.00

b) *Filtrat*: Das gelöste Polykondensat wird mit 650 ccm Wasser gefällt, der Niederschlag abzentrifugiert und mit Wasser gut ausgewaschen. Die Reinigung von b) erfolgt wie bei a). Ausb. 3.50 g eines elfenbeinfarbenen Pulvers, das ab 180° sintert und sich bei 230° unter Gasentwicklung zersetzt; leicht löslich in Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid, schwer löslich in Wasser und Chloroform. 0.8 Mole  $\text{NaHCO}_3$  in 1-proz. wäßriger Lösung lösen in der Hitze 1.0 Mol Polykondensat (bez. auf die Grundeinheit der polymerhomologen Kette). Beim Abkühlen entsteht ein farbloses Gel. Ninhydrinprobe: negativ. Mol.-Gew.: nach 5-tägiger Dialyse einer ammoniakalischen Lösung werden 75–80 % des Ausgangsstoffes in Form des Ammoniumsalzes aus dem Innenraum wiedergewonnen. Das Chromatogramm zeigt außer dem Startfleck noch wenig wandernde Fraktionen.

$(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS})_n$  (347.4)<sub>n</sub> Ber. C 58.78 H 4.93 N 4.03

Gef. C 57.88 H 5.02 N 4.09 Asche 0.00

Drehung wie Fraktion a).