

## Derivate von Aminosäuren.

### IV. Mitteilung.

#### Verbindungen mit Glycerin.

Von

**Emil Abderhaldén und Louis Baumann.**

(Aus dem physiologischen Institute der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 24. März 1911.)

In einer früheren Mitteilung ist der Glycerinmonotyrosinäther beschrieben worden,<sup>1)</sup> ferner wurde erwähnt, daß sich auf dem gleichen Wege auch der Glycerindi- und -trityrosinäther darstellen läßt. Wir haben in Ergänzung dieser Versuche und zur weiteren Erhärtung der auf Grund von analogen Versuchen mit Phenol angenommenen Konstitution das Kupfersalz des Glycerinmonotyrosinäthers dargestellt. Die Verbindung wurde mit überschüssigem Kupferoxyd in wässriger Lösung gekocht, die Lösung filtriert und unter vermindertem Druck stark eingeeengt. Nach einigem Stehen erfolgte Kristallisation.

0,3810 g Substanz gaben 0,0556 g CuO.

0,2334 g Substanz. Verbraucht 8,6 ccm <sup>1</sup>/<sub>10</sub>-n-Schwefelsäure.

0,2162 g Substanz. Verbraucht 7,4 ccm <sup>1</sup>/<sub>10</sub>-n-Schwefelsäure.

Berechnet für  $C_{21}H_{32}N_2O_{10}Cu$  (571,6): 11,11% Cu u. 4,90% N.

Gefunden: 11,65% Cu, 5,16% N u. 4,80% N.

<sup>1)</sup> Emil Abderhaldén und Markus Guggenheim. Derivate von Aminosäuren. I. Mitteilung. Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 59, 1910. — In dieser Arbeit ist die folgende Korrektur anzubringen: Berechnet für  $C_{11}H_{17}O_5N$  (255): 56,47% C, 6,69% H und 5,49% N. Die gefundenen Analysenwerte stimmen mit dieser Zusammensetzung gut überein (gefunden: 56,49% C, 6,91% H, 5,24% N). Ferner ist zu bemerken, daß auf S. 59 im gegebenen Beispiel nicht äquivalente Mengen verwendet worden sind, sondern Überschüsse, wie sich aus den angeführten Mengen ergibt.

Das Kupfersalz lieferte nach dem Zersetzen mit Schwefelwasserstoff wieder Glycerinmonotyrosinäther.

Die genannte Verbindung gibt mit Millons Reagens ziemlich bald auch in der Kälte Rotfärbung. Wir dachten daran, daß geringfügige Verunreinigungen mit Tyrosin die Ursache des raschen Eintrittes der Rotfärbung sei. Allein die aus dem Kupfersalz bereitete Verbindung gab die Reaktion auch. Ferner konnten wir feststellen, daß auch die Kresol-glycerinäther die Reaktion des Kresols mit Eisenchlorid geben.

Wir haben unter anderen Verbindungen in ganz analoger Weise, wie die Glycerinmonotyrosinäther, dargestellt: *m*-Kresol-glycerinäther. F. 65–70° (korr.). Krystallisiert in langgestreckten, rechtwinkligen Platten.

0,1546 g Substanz 0,3711 g CO<sub>2</sub> und 0,1086 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: 65,93% C und 7,69% H.

Gefunden: 65,46% C und 7,80% H.

Chlor-*m*-kresol-glycerinäther: F. gegen 90° (korr.). Krystallisiert aus Benzol in zu Büscheln vereinigten Nadeln.

7,78 mg Substanz lieferten 5,14 mg AgCl.

9,30 » » » 6,12 » »

11,87 » » » 24,21 » CO<sub>2</sub> und 6,40 mg H<sub>2</sub>O.

Berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>: 55,42% C, 6,00% H, 16,39% Cl.

Gefunden: 55,62% C, 5,99% H, 16,28% Cl und 16,28% Cl.

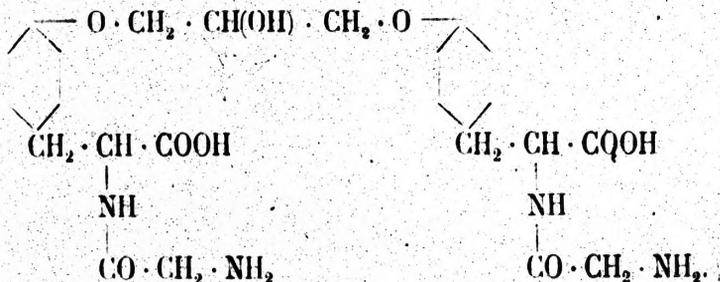
Diese letzteren Analysen verdanken wir der großen Freundlichkeit von Herrn Prof. Pregl, der sie nach der von ihm ausgearbeiteten Mikroelementaranalyse ausführte.

Beide genannten Körper sind bereits beschrieben.<sup>1)</sup> Wir sehen daher von einer weiteren Schilderung ihrer Eigenschaften ab.

Wir haben uns weiterhin die Aufgabe gestellt, Verbindungen zwischen Glycerin und Glycyl-*l*-tyrosin aufzubauen, um deren Eigenschaften und vor allem ihr Verhalten bei der

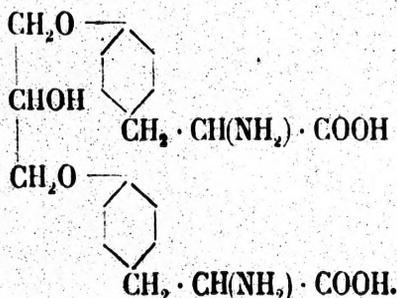
<sup>1)</sup> Petar Žirković, Über eine neue Bildungsart von Äthern des Glycerins mit Phenolen. Monatshefte für Chemie, Bd. XXIX, S. 951, 1908. — Fritz Ehlötzky, Über eine neue Bildungsart usw. Ebenda, Bd. XXX, S. 663, 1909. — V. Zunino, Einwirkung von Kälilauge auf das Epichlorhydrin bei Gegenwart einwertiger Phenole. Atti R. Accad. dei Lincei,

Hydrolyse durch Fermente, durch Säuren und Alkalien kennen zu lernen. Wir haben zunächst den Glycerin-di[-glycyl-l-tyrosin-]äther



dargestellt. Wir versuchten diese Verbindung ausgehend vom Glycerindityrosinäther durch Kuppelung mit Chloracetylchlorid und nachträgliche Amidierung mit Ammoniak zu gewinnen. Der Versuch schlug fehl. Es trat Hydrolyse des Glycerinäthers bei der Kuppelung in alkalischer Lösung ein. Erfolgreich war dagegen der Versuch, Glycyl-l-tyrosinnatrium mit Dichlorhydrin zu vereinigen. Es seien im folgenden die dargestellten Verbindungen mitgeteilt.

#### Glycerindityrosinäther.



In eine Lösung von 2,3 g Natrium in 300 ccm absolutem Alkohol wurden 9 g reines, gut getrocknetes l-Tyrosin eingetragen. Dann gaben wir allmählich einer Lösung von 3,3 g  $\alpha$ -,  $\alpha$ -Dichlorhydrin in absolutem Alkohol hinzu. Das Gemisch wurde eine Stunde am Rückflußkühler gekocht. Nach kurzer Zeit trübte sich die Flüssigkeit. Nachdem von dem ausgeschiedenen Kochsalz und einer organischen, flockigen Abscheidung abfiltriert worden war, engten wir unter vermindertem

Druck bis zur Trockene ein. Es hinterblieb eine blätterig-schaumige Masse. Sie wurde in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung mit verdünnter Essigsäure schwach angesäuert. Dabei fiel eine gallertige Masse aus. Sie wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser und mit Alkohol gewaschen und im Vakuum-exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Die Substanz wurde zur weiteren Reinigung nochmals aus Wasser umgelöst. Es gelang nicht, sie in Krystallform zu bringen. Sie löste sich leicht in verdünnten Alkalien und Säuren, dagegen schwer in kaltem Wasser, in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform. Mit Millons Reagens trat beim Erwärmen Rotfärbung auf. Das Produkt ließ sich schwer reinigen und vor allem ganz aschefrei erhalten. Am raschesten kamen wir zum Ziel, indem wir es der Dialyse gegen destilliertes Wasser unterwarfen. In einem Falle haben wir es über das Kupfersalz gereinigt.

Die Substanz (1 g) wurde mit überschüssigem Kupferoxyd gekocht, die blaugefärbte Lösung heiß filtriert und das Filtrat abgekühlt. Hierbei schied sich das Kupfersalz in Form hellblauer Flocken ab. Es wurde im Vakuumapparat über  $P_2O_5$  bei  $110^\circ$  bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1870 g Substanz gaben 0,0312 g  $CuO$ .

0,2536 g Substanz. Verbraucht 11,2 ccm  $1/10$ -n-Schwefelsäure.

0,1401 g Substanz gaben 0,2697 g  $CO_2$  und 0,0656 g  $H_2O$ .

Berechnet für  $C_{21}H_{24}O_7N_2Cu$  (479,6):

52,54% C, 5,00% H, 5,84% N und 13,26% Cu.

Gefunden: 52,50% C, 5,20% H, 6,20% N und 13,33% Cu.

Das Kupfersalz wurde in heißem Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Beim Einengen des Filtrates vom Kupfersulfid schied sich die Substanz amorph ab.

0,1894 g Substanz. Verbraucht 8,64 ccm  $1/10$ -n-Schwefelsäure.

Berechnet für  $C_{21}H_{26}O_7N_2$  (418): 6,70% N.

Gefunden: 6,38% N.

F. unter Zersetzung und vorherigem Sintern gegen  $275^\circ$  (korr.). Der Versuch, den Glycerindityrosinäther mit Methylalkohol zu verestern, führte zu keinem krystallinischen Produkt.



0,1512 g Substanz. Verbraucht 11,4 ccm  $1/10$ -n-Schwefelsäure.

0,2086 g Substanz. Verbraucht 15,2 ccm  $1/10$ -n-Schwefelsäure.

0,1697 g Substanz gaben 0,3480 g  $\text{CO}_2$  und 0,0947 g  $\text{H}_2\text{O}$ .  
Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{N}_4$  (532): 56,39% C, 6,02% H u. 10,53% N.  
Gefunden: 55,93% C, 6,20% H und 10,56% N und 10,21% N.

0,4776 g Substanz gelöst in 5%iger Salzsäure. Gesamtgewicht der Lösung 9,8182 g. Spezifisches Gewicht 1,032.  
 $\alpha$  im 1 dm-Rohr = + 1,27°.  $[\alpha]_D^{20} = + 25,3^\circ$ . F. gegen  $210^\circ$ .  
Die Molekulargewichtsbestimmung ergab folgende Werte: 515, 528, 536.

Die Löslichkeit in Wasser änderte sich mit dem Umkristallisieren. Je öfter die Substanz gereinigt wurde, um so schwerer löste sie sich in Wasser. Die Ausbeute betrug etwa 3 g an reiner Substanz. Beim Umlösen traten große Verluste ein.

Die in Wasser schwer lösliche Substanz wurde auch durch Lösen in mit wässerigem Ammoniak versetztem Alkohol gereinigt. F.  $248^\circ$ .

0,0944 g Substanz. Verbraucht 7,2 ccm  $1/10$ -n-Schwefelsäure.

0,1695 g Substanz gaben 0,3508 g  $\text{CO}_2$  und 0,0966 g  $\text{H}_2\text{O}$ .  
Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{N}_4$  (532): 56,39% C, 6,02% H u. 10,53% N.  
Gefunden: 56,40% C, 6,33% H u. 10,69% N.

0,1296 g Substanz in 5%iger Salzsäure gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 5,3788 g. Spezifisches Gewicht 1,0418.  
 $\alpha = + 0,92^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = + 36,6^\circ$ .

Ausbeute an ganz reinem Produkt 1 g.

Bei einem anderen Versuche lösten wir 0,80 g Natrium in 200 ccm absolutem Alkohol und fügten dann zu der Lösung allmählich unter Schütteln 4 g ganz trockenes Glycyl-t-tyrosin und 1,1 g  $\alpha, \alpha$ -Dichlorhydrin in alkoholischer Lösung hinzu. Das Gemisch wurde am Rückflußkühler unter sorgfältigem Abschluß gegen Wasser eine Stunde gekocht. Von den abgeschiedenen Substanzen wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Es verblieb ein Sirup. Er wurde in Wasser

aufgenommen und die Lösung mit Essigsäure schwach angesäuert. Zur Reinigung des ausgefallenen Produktes wurde gegen Wasser dialysiert. Das so erhaltene, in Wasser schwer lösliche Produkt zersetzte sich gegen  $247^{\circ}$  (korr.) unter Braunfärbung. Es war unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol. Mit Millons Reagens gab es einen weißen Niederschlag. Beim Erwärmen trat Rotfärbung auf. In verdünnten Säuren und Alkalien löste sich die Substanz. Das bei  $100^{\circ}$  im Vakuumapparat bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Produkt gab bei der Stickstoffbestimmung folgenden Wert:

0,1846 g Substanz. Verbraucht 13,3 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-Schwefelsäure. Berechnet für  $C_{25}N_{32}O_9N + (532)$ : 10,53 % N. Gefunden: 10,09 % N.

Schließlich haben wir von dem isolierten Körper noch das Kupfersalz dargestellt. Die Substanz wurde in wässriger Lösung mit überschüssigem Kupferoxyd gekocht, dann filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Beim allmählichen Zusatz von Alkohol trat eine krystallinische Abscheidung ein. Das bis  $110^{\circ}$  im Vakuumapparat bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Salz gab folgende Werte:

0,1118 g Substanz gaben 0,0158 g CuO.

0,1772 g Substanz. Verbraucht 11,5 ccm  $\frac{1}{10}$ -n-Schwefelsäure.

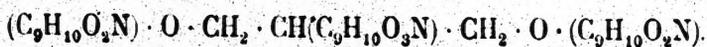
Berechnet für  $C_{25}N_{30}O_9N_4Cu(593,6)$ :

10,71 % Cu und 9,43 % N.

Gefunden: 11,30 % Cu und 9,09 % N.

Endlich sei noch erwähnt, daß wir auch den Glycerinmonoglycyl-l-tyrosinäther in ganz analoger Weise dargestellt haben und ferner auch den Glycerintrityrosinäther. Über den ersteren Körper werden wir später berichten.

#### Glycerintrityrosinäther.



9 g l-Tyrosin lösten wir in 300 ccm absolutem Alkohol, in dem wir 2,3 g Natrium aufgelöst hatten. Dann wurden 2,45 g Trichlorhydrin zugegeben und das Gemisch eine Stunde am

Rückflußkühler auf dem Wasserbade gekocht. Dann wurde abgesaugt, das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft und der amorphe Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit verdünnter Essigsäure angesäuert. Das ausgeschiedene, mikrokristallinische Produkt (feine Nadelchen) wurde abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. F. gegen 295° (korr.).

0,1858 g Substanz. Verbraucht 10 ccm.  $\frac{1}{10}$ -n-Schwefelsäure.

Berechnet für  $C_{30}H_{35}N_3O_9$  (581): 7,23 % N.

Gefunden: 7,54 % N.

Zur weiteren Identifizierung stellten wir den salzsauren Äthylester der Verbindung dar. Er schied sich zunächst aus Alkohol gefällt in Form eines Sirups ab. Nach einigem Reiben erstarrte er zu einem Krystallbrei. F. unscharf gegen 83°. Die Substanz ist sehr hygroskopisch und zerfließt rasch an der Luft. In Alkohol ist sie leicht löslich.

0,1874 g Substanz. Verbraucht 7,6 ccm  $\frac{1}{10}$ -n- $AgNO_3$ -Lösung.

Berechnet für  $C_{36}H_{47}N_3O_9Cl_3$  (771,35): 13,76 % Cl.

Gefunden: 14,40 % Cl.

Für die zuletzt beschriebene Verbindung, den Glycerin-trityrosinäther, können wir keine Garantie für vollständige Reinheit übernehmen. Daß der Körper schon sehr rein war, dafür spricht das Eintreten von Krystallisation. Erschwert war die Reinigung durch die Unlöslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln und die relativ große Löslichkeit in Wasser. Auch bei dieser Substanz beobachteten wir, daß die Substanz durch öfteres Umlösen immer schwerer löslich wurde.

Bei einem Teil dieser Versuche erfreuten wir uns der Hilfe von Herrn Dr. phil. Einbeck.