

Zum Problem der natürlichen Peptidsynthese.

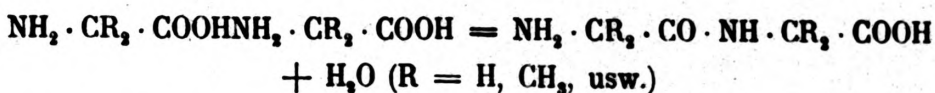
Von

Herm. Pauly.

(Der Redaktion zugegangen am 14. Februar 1917.)

Die Tatsache, daß die Eiweißassimilation im tierischen Organismus in einem bis zu den Einzelbausteinen gehenden Abbau und einem sich anschließenden Aufbau aus diesen besteht, darf nach den eingehenden Untersuchungen auf diesem Gebiete heute wohl als feststehend betrachtet werden. Dem Chemiker erscheint nun zwar der Abbau als ein leicht verständlicher Vorgang der Hydrolyse, um so schwieriger indessen ist es für ihn, die Synthese angesichts der im Organismus gegebenen Bedingungen zu erfassen, da diese natürlich in sehr verdünnt-wässriger Lösung und bei verhältnismäßig niedriger Temperatur sich vollzieht.

Es liegt ja zunächst nahe, an einen der Esterbildung analogen, unter katalytischer Beschleunigung fortschreitenden Prozeß zu denken. Allein der Vergleich versagt bei näherem Zusehen in wesentlichen Punkten. Zunächst hinsichtlich der Temperatur. Eine Esterbildung findet, wenn auch verlangsamt, schon bei niedriger Temperatur statt; nach den bisherigen Erfahrungen scheint aber eine Amidbildung aus dem Ammoniak-salz, denn um eine solche würde es sich handeln, wenn die Peptidbildung nach dem Schema



verliefe, an Erreichung einer gewissen Mindesttemperatur geknüpft zu sein. Meines Wissens hat man aber bisher eine Peptid-

bildung bei 37° und darunter beim Stehenlassen von Aminosäuren in verdünnt-wässriger Lösung nicht beobachtet, und wenn sie bei höherer Temperatur nachgewiesen wurde, so war wohl stets eine gewisse Wasserfreiheit Vorbedingung für das Zustandekommen der Kondensation.

Weiter versagt die Parallele mit der Esterbildung hinsichtlich der katalytischen Beschleunigung. Bei der Esterbildung bewirkt nämlich der Zusatz von geringer Menge z. B. einer Mineralsäure, wie bei dem bekannten Verfahren von E. Fischer und Speyer, eine Erhöhung der Wasserstoff-Ionisation und dadurch eine Beschleunigung der Wasserabspaltung. Wird aber aus einem Ammoniumsalz einer Carbonsäure Wasser abgespalten, so handelt es sich überhaupt nicht darum, daß die Säure Wasserstoff hergibt zur Wasserbildung, denn sie gibt ja doch OH ab. Auf der andern Seite ist das den Wasserstoff liefernde NH₃, und zweifellos auch ein Rest desselben (NH₂ —), nachweislich so gut wie nicht dissoziiert. Eine katalytische, die Wasserstoffionisation fördernde Wirkung kann also den Prozeß der Amid- und somit den der Peptidbildung bei den Aminosäuren überhaupt nicht beeinflussen.¹⁾ Andererseits führt bekanntlich eine Vermehrung der Hydroxylionen (durch Alkali z. B.) genau so zur hydrolytischen Spaltung eines Amids, wie die der Wasserstoffionen, sie könnte also nur schaden, wenn man etwa daran dächte, die Abspaltung von OH aus der Carboxylgruppe auf diese Weise zu beschleunigen. Endlich wird der Vergleich der Peptidbildung mit der Esterbildung dadurch hinfällig, daß das Endprodukt im letzteren Falle meist wasserunlöslich ist und so der rückläufig wirkenden Hydrolyse sich entzieht, wodurch insbesondere der mechanisch wirkende Schutz — von Reservestoffbehältern in der Pflanze beispielsweise — vortrefflich zur Geltung kommt. Die Peptide sind dagegen eher noch wasser-

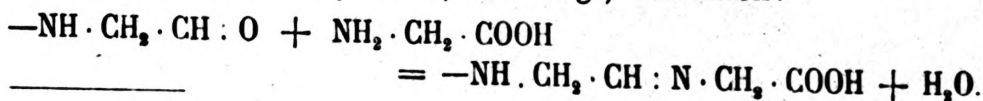
¹⁾ Eine solche ist deswegen auch bei der sogenannten Plasteinbildung nicht wahrscheinlich. Die diesbezüglichen entgegengesetzten, aus Formoltitrationen gezogenen Schlüsse von Henriques und Gjaldbak (diese Zeitschr. 71, 485 (1911) lassen außer acht, daß die Veränderung der Acidität und der Fällbarkeit doch auch z. B. durch Tautomerisation, etwa von $\cdot\text{C}(\text{OH})\text{:N}\cdot$ zu $\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot$ (s. u.) in der Peptidkette veranlaßt sein könnte.

löslicher, als die Aminosäuren, sie müßten also, selbst wenn sie spurenweise in Gegenwart von viel Wasser entstehen könnten, wieder hydrolytisch zerlegt werden. Tatsächlich wird eben unter den gegebenen Verhältnissen überhaupt keine Peptidbildung aus Aminosäuren möglich sein.

Wenn man sich nach dem Dargelegten nun auf den Standpunkt stellen muß, daß chemisch eine Peptidsynthese aus den Aminosäuren unter den im Tierkörper gegebenen Bedingungen kaum wahrscheinlich ist, wie soll sich dann eine solche vollziehen können? Es ist sicher auch für den Physiologen nicht ohne Interesse, daß es tatsächlich möglich erscheint, auf einem Umwege Aminosäuren peptidartig zu verketteten, auch wenn dieser Weg durch den Tierversuch noch nicht nachgewiesen ist. Denn es darf doch nicht übersehen werden, daß eine chemisch vollkommen unmögliche Reaktion sich auch im Organismus nicht vollziehen kann. Die besonderen Hilfsmittel des Organismus können nur dann zur Geltung kommen, wenn eine Reaktion sich wenigstens spurenweise überhaupt vollzieht unter den gegebenen äußeren Bedingungen, wie sie hier durch das Lösungsmittel, den Verdünnungsgrad und die Temperatur vorgeschrieben sind.

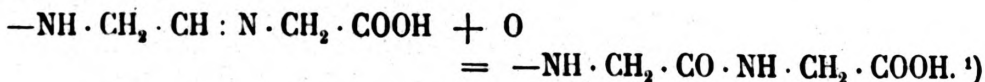
Der Reaktionsmechanismus der Synthese, auf den in dieser vorläufigen Mitteilung hingewiesen werden soll, besteht nun in einer Reduktion mit nachfolgender Oxydation.

Bekanntlich haben C. Neuberg und E. Fischer den Nachweis erbracht, daß Aminosäuren verhältnismäßig leicht zu Aminoaldehyden reduziert werden können. Würde ein Rest eines solchen Aminoaldehyds mit einer freien Aminogruppe in Fühlung kommen, so würde er sich nach allen chemischen Erfahrungen, auch in großer Verdünnung und bei niedriger Temperatur, mit dieser sofort zu einer sogenannten Schiff'schen Base vereinigen.¹⁾ So würde die Verbindung des Glykokollaldehydrestes mit Glykokoll, wie folgt, verlaufen:



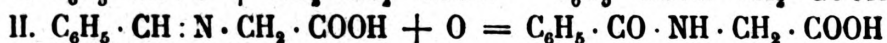
¹⁾ Oder vielleicht auch zu einem primären Aldehydammoniaktypus $-\text{NH} \cdot \text{CR}_2\text{CH}(\text{OH})\text{NH} \cdot \text{CR}_2 \cdot \text{COOH}$, was den gleichen gedachten Effekt gäbe.

Oxydierte sich nun die so erhaltene Verbindung derart, daß die Gruppe $\cdot\text{CH}:\text{N}\cdot$ zu $\cdot\text{C}(\text{OH}):\text{N}\cdot$, die tautomer $\cdot\text{C}:\text{O}\cdot\text{NH}\cdot$ ist, wird, so erhielten wir den Rest des Glycylglycins:



Daß dieses Prinzip natürlich auf jede andre Kombination anwendbar wäre, liegt auf der Hand. Es fragt sich jetzt nur, läßt sich tatsächlich eine derartige Schiffsche Base zu einer Acylverbindung oxydieren?

Um ein einfacheres Beispiel zu wählen, habe ich zunächst nicht Glykokollaldehyd, sondern Benzaldehyd hinsichtlich des Reaktionsverlaufes geprüft, denn die Aminogruppe des Aminoaldehyds nimmt ja, wenn man sie sich als schon verkettet denkt, an der Reaktion nicht teil. Ich habe in wässriger Verdünnung äquimolare Mengen Benzaldehyd und Glykokoll, neutralisiert mit einem Äquivalent Alkali, miteinander bei gewöhnlicher Temperatur geschüttelt. Hierbei ging deutlich nach Verlauf einer Viertelstunde der größte Teil des Benzaldehyds in Lösung (durch Ansäuern trübt sich dieselbe sofort wieder). Oxydiert man nun vorsichtig mit übermangansaurem Kali, versetzt mit etwas Bisulfit und säuert an, so erhält man einen krystallinischen Niederschlag, der neben viel Benzoesäure immer eine gewisse Menge Hippursäure enthält. Daraus kann man schließen, daß in der Tat die Reaktion analog den obigen beiden Gleichungen, nämlich so:



verlaufen ist.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß auch die Hippursäurebildung im Organismus im Sinne dieser Gleichungen verläuft. Die erforderliche Voraussetzung einer Reduktion der Benzoe-

¹⁾ Interessant ist, daß schon J. Loeb (The energie of living protoplasm, London 1896) das Vorhandensein von freien NH_2 - und CHO -Gruppen als das Wesen des lebenden Eiweißes bedingend auf Grund gewisser physiologischer Reaktionen annimmt; im toten dagegen sollen beide miteinander verbunden sein.

säure zu Benzaldehyd hätte nichts Befremdliches, zumal Benzoessäure überhaupt ziemlich leicht reduzierbar ist. Man sollte daraus allerdings folgern, daß bei Darreichung von Benzaldehyd anstelle von Benzoessäure eine vermehrte Hippursäurebildung denkbar wäre. Bei Übersicht der einschlägigen Versuchsergebnisse von anderer Seite konnte ich indessen keinen deutlichen Unterschied in den Ausbeuten feststellen; sie waren in beiden Fällen verhältnismäßig groß. (Übrigens hängen diese doch auch von der gerade dem Organismus zur Verfügung stehenden Menge Glykokoll ab.)

Jedenfalls ist durch den Nachweis, daß aus Benzaldehyd und Glykokoll *in vitro* Hippursäure erhalten werden kann, der Beweis erbracht, daß eine Säureamid- und somit auch Peptidbildung aus Aminosäuren auf dem gedachten Wege auch bei gewöhnlicher Temperatur und in beliebiger wässriger Verdünnung theoretisch möglich ist. Damit würde zweifellos die natürliche Peptidsynthese in einem wesentlichen Punkte, nämlich dem rein chemischen, bis zu einem gewissen Grade ihres rätselhaften Charakters entkleidet.

Würzburg, im Februar 1917.
