

Derivate von Aminosäuren.

II. Mitteilung.

2. Verbindungen mit Fettsäuren.

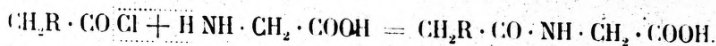
Von

Emil Abderhalden und Casimir Funk.

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

(Der Redaktion zugegangen am 26. Januar 1910.)

Bei der Darstellung von Verbindungen, die aus Aminosäuren und Fettsäuren bestehen, bedienten wir uns der gleichen Methoden, wie sie von Emil Fischer für die Bildung von Polypeptiden angewandt worden sind; wir verwendeten nur an Stelle der Halogenacylchloride die halogenfreien Fettsäurechloride. Denselben Weg haben Bondi¹⁾ und seine Mitarbeiter zur Darstellung derartiger Produkte eingeschlagen. Es erfolgt Kuppelung des Carboxyls der Fettsäure mit der Aminogruppe der Aminosäure:

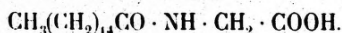


Derartige Verbindungen sind von Bondi als Lipopeptide bezeichnet worden. Sie sollten ihm als Ausgangspunkt zu Studien über Fett-Eiweißverbindungen dienen. Es ist fraglich, ob auf diesem Wege ein Einblick in das Verhalten von Kombinationen von Fett- und Eiweißstoffen resp. von Verbindungen zwischen Bausteinen dieser Körperklasse gewonnen werden

¹⁾ S. Bondi, Über Lipoproteide und die Deutung der degenerativen Zellverfettung. II. Lipopeptide, ihre Bedeutung, Synthese und Eigenschaften (Lauryl-glycin und Laurylalanin). Biochem. Zeitschr., Bd. XVII, S. 543, 1909. S. Bondi und Th. Frankl: III. Synthese von Palmityl-glycin und Palmitylalanin. Ebenda, Bd. XVII, S. 553, 1909, und IV. Über das Verhalten von Lipopeptiden gegenüber Fetten. Ebenda, S. 555.

kann. Die von Bondi und, wie unten mitgeteilt, auch von uns dargestellten Verbindungen haben nicht, wie der Name Lipopeptid vermuten lassen könnte, direkte Beziehungen zu den Polypeptiden. Wir haben vielmehr Verbindungen vor uns, die in einem wesentlichen Punkt sich von der genannten Gruppe von Verbindungen unterscheiden. Sie besitzen nämlich im Gegensatz zu den Polypeptiden keine freie Aminogruppe. Um Mißverständnissen vorzubeugen, wäre es wünschenswert, den Namen Lipopeptid ganz fallen zu lassen oder ihn für Verbindungen zwischen Fettsäuren und Aminosäuren zu verwenden, welche eine freie Aminogruppe besitzen. Unsere Absicht war ursprünglich, Verbindungen vom letzteren Typus darzustellen. Alle unsere Bemühungen nach dieser Richtung waren bisher ohne Erfolg. Bei dieser Gelegenheit hatten wir eine Anzahl von Kuppelungen von Fettsäurechloriden mit Aminosäuren ausgeführt und die entstandenen Verbindungen genauer untersucht. Wir teilen die gefundenen Ergebnisse im Anschlusse an die analogen Untersuchungen von Bondi und seinen Mitarbeitern mit. Bemerkt sei noch, daß es sehr schwierig ist, speziell die Verbindungen von Fettsäuren und Tyrosin in völlig reinem Zustande zu erhalten. Bei der totalen Hydrolyse von «analysenreinen» Substanzen mit sehr gut stimmenden Analysenzahlen fanden wir wiederholt zu hohe Werte für Tyrosin. Um festzustellen, ob derartige Kombinationen von Fettsäuren und Aminosäuren im Organismus gespalten werden, haben wir Tyrosinfettsäureverbindungen an einen Alkaptonuriker verfüttert und das Verhalten der Homogentisinsäure verfolgt. Über das Resultat dieser Untersuchung soll später berichtet werden.

Palmityl-glycin.



1. Darstellung aus Glykokoll und Palmitinchlorid:

5 g Glykokoll wurden in 66 ccm n-Natronlauge gelöst und abwechselnd 15 g Palmitinchlorid und 66 ccm n-Natronlauge in kleinen Portionen unter lebhaftem Umschütteln zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wurde von ausgeschiedenen

Produkten abfiltriert, das Filtrat ausgeäthert und die wässerige, alkalische Lösung nach Abtrennung des Äthers abfiltriert. Nach dem Ansäuern mit n-Salzsäure schied sich ein flockiger Niederschlag ab. Er wurde abgesaugt, mit wenig Alkohol und Äther gewaschen und aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Beim Abkühlen schied sich Palmityl-glycin in Form von zu Büscheln vereinigten feinen Nadeln ab. Ausbeute an Rohprodukt 15 g, an reinem Produkt 10 g. Sintert bei 119° , schmilzt bei 123° (unkorr.) = 125° (korr.). Unlöslich in Wasser, ziemlich schwer in kaltem, leichter in heißem Alkohol löslich, unlöslich in Äther.

0,1496 g Substanz gaben 0,3789 g CO_2 und 0,1488 g H_2O .

0,1549 » » 6 ccm N (21° , 758 mm).

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$ (313): 69,01% C, 11,18% H, 4,49% N.

Gefunden: 69,08% C, 11,05% H, 4,47% N.

2. Darstellung aus Glykokolläthylester und Palmitinchlorid:

Palmityl-glycinäthylester $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$.

1,5 g Glykokollester, gelöst in 40 ccm trockenen Chloroforms, wurden mit 2,8 g Palmitinchlorid geschüttelt. Das Chloroform wurde abgedunstet, das Reaktionsprodukt mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 1,2 g Nadelchen. Schmelzpunkt $80-85^{\circ}$. Löslich in Alkohol, unlöslich in Äther.

0,2472 g Substanz verbrauchten 7,9 ccm $n_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

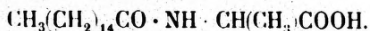
Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ = 341: 4,1% N.

Gefunden: 4,47% N.

0,8 g der Substanz wurden mit 20 ccm n-Natronlauge durch Erwärmen verseift. Es findet keine vollständige Lösung statt, ein geringer Teil bleibt ungelöst. Das Filtrat, eine seifenartige Flüssigkeit, wurde mit Salzsäure angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Sintert bei $118-119^{\circ}$; klare Schmelze bei $123-124^{\circ}$. Mit nach der ersten Art gewonnenem Palmityl-glycin gemischt, bleibt der Schmelzpunkt unverändert.

0,2466 g Substanz brauchten 8,05 ccm $n_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

Berechnet: 4,49% N. Gefunden: 4,55% N.

Palmityl-d-alanin.

3,2 g d-Alanin, gelöst in 36 ccm n-Natronlauge, und 10 g Palmitinchlorid und 36,4 ccm n-Natronlauge. Die Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert, das ausfallende Produkt abgenutscht (Ausbeute 12 g) und aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute an reiner Substanz 7,3 g. Nadeln. Sintert bei 105°, schmilzt bei 110°. In kaltem Alkohol schwer, in heißem leicht löslich. In Äther schwer löslich. Leicht löslich in heißem Aceton und in Chloroform.

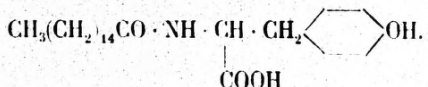
0,1690 g Substanz gaben 0,4056 g CO₂ und 0,1623 g H₂O.

0,2902 " " " verbrauchten 9,2 ccm n/10-H₂SO₄.

Berechnet für C₁₉H₃₇O₃N (327): 69,72% C, 11,31% H, 4,28% N.

Gefunden: 69,13% C, 11,27% H, 4,43% N.

0,2090 g Substanz drehten in 1,82%iger absolut alkoholischer Lösung im 2 dm-Rohr — 0,17 g (Gesamtgewicht der Lösung 11,4290 g, spez. Gew. 0,78) $[\alpha]_{20}^D = -5,98^\circ$.

Mono-palmityl-l-tyrosin.

4,9 g Tyrosinesterchlorhydrat wurden mit 20 ccm n-Natronlauge versetzt und der freie Ester mit Chloroform extrahiert. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und mit 5,2 g Palmitinchlorid gekuppelt. Während der Reaktion schied sich etwas Tyrosinesterchlorhydrat ab, das abfiltriert wurde. Das Filtrat davon wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand, ein Öl, erstarrte bald darauf. Das Produkt wurde nun zur Entfernung von Tyrosinesterchlorhydrat mit Wasser, dann mit n-Natronlauge in einer Reibschale zerrieben. Die erhaltene Lösung erwärmten wir, filtrierten dann und säuerten das Filtrat mit Salzsäure an. Rohprodukt 7 g. Es wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute an reiner Substanz 3,7 g. Blättchen. Sintert bei 120°, schmilzt bei 133°. In kaltem Alkohol schwer löslich, in warmem leicht löslich, in Äther und Chloroform unlöslich, dagegen in Aceton leicht löslich. Millon positiv.

0,1324 g Substanz lieferten 0,3435 g CO_2 und 0,1197 g H_2O .

0,2542 " " verbrauchten 5,9 ccm $n_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N}$ (419): 71,59% C, 9,76% H, 3,34% N.

Gefunden: 70,75% C, 10,04% H, 3,24% N.

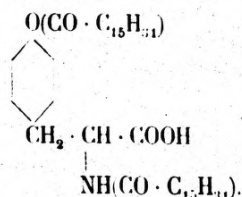
0,2201 g Substanz drehten in 1,79%iger absolut alkoholischer Lösung bei Natriumlicht im 2 dm-Rohr $+0,68$. (Gesamtgewicht der Lösung 12,2571, spezifisches Gewicht 0,78.)

$[\alpha]_D^{20} = + 24,35$.

2 g Substanz wurden durch 6 stündiges Kochen mit konzentrierter Salzsäure am Rückflußkühler gespalten. Die ausgeschiedene Palmitinsäure wurde abfiltriert. 1,15 g, Schmelzpunkt 62° . Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingengt. Es verblieben 0,8 g Tyrosinchlorhydrat. Dasselbe wurde in absolut alkoholischer Lösung mit gasförmiger Salzsäure verestert, die Lösung eingengt und der Rückstand mit Essigäther ausgekocht. Aus der Lösung schieden sich Nadeln aus, die aus Tyrosinesterchlorhydrat bestanden. 1,02 g, Schmelzpunkt 166° .

Berechnet 1,22 g Palmitinsäure und 1,16 g Tyrosinesterchlorhydrat.

Palmityläther des Palmityl-l-tyrosins.



Aus 10 g l-Tyrosin, in 110,4 ccm n-Natronlauge gelöst, und 15 g Palmitinchlorid und 54,6 ccm n-Natronlauge gewonnen. Das nach dem Ansäuern ausgefallene Produkt wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 11 g. Nadeln, die keine Rotfärbung mit Millons Reagens geben. Sintert bei 87° , schmilzt bei $95\text{--}96^\circ$ (unkorr.). In Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol schwer, in heißem leichtlöslich (ca. 20%).

0,1697 g Substanz lieferten 0,4626 g CO_2 und 0,1675 g H_2O .

0,2680 " " verbrauchten 4,2 ccm $n_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

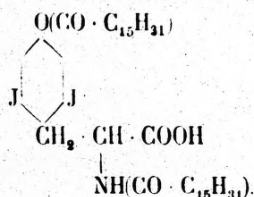
Berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{71}\text{O}_5\text{N}$ (657): 74,88% C, 10,80% H, 2,13% N.

Gefunden: 74,34% C, 10,96% H, 2,19% N.

0,2106 g Substanz in 1,72%iger absolut alkoholischer Lösung drehten bei Natriumlicht im 2 dm-Rohr + 0,41°. (Gesamtgewicht der Lösung 12,2038, spezifisches Gewicht 0,78.)

$$[\alpha]_D^{20} = + 15,28^\circ.$$

Palmityläther des Palmityl-3-5-dijod-1-tyrosins.



Darstellung wie beim Palmityläther des Palmityl-1-tyrosins. Mikroskopische Nadelchen aus Eisessig, aus Alkohol in nicht definierbaren Krystallaggregaten. Sintert bei 50°, schmilzt bei 55°, klare Schmelze erst bei 62°. Wenig löslich in kaltem Alkohol und Eisessig, Essigäther, Äther, in allen diesen Lösungsmitteln in der Wärme löslich. Sehr wenig löslich in Wasser und Petroläther, wenig löslich in verdünnter Natronlauge und Salzsäure.

0,2904 g Substanz gaben 0,1490 g AgJ.

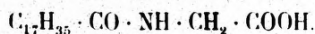
0,3120 „ „ „ verbrauchten 3,9 ccm $\frac{n}{10}$ -H₂SO₄.

Berechnet für C₄₁H₆₉O₅NJ₂ (909): 1,54% N, 27,94% J.

Gefunden: 1,74% N, 27,5 % J.

Das optische Verhalten konnte wegen der bei Zimmertemperatur zu geringen Löslichkeit des Präparates nicht bestimmt werden.

Stearyl-glycin.

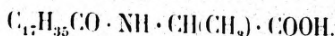


Aus 2,4 g Glykokoll, in 32 ccm n-Natronlauge gelöst, durch Kuppeln mit 10 g Stearinchlorid und 33 ccm n-Natronlauge dargestellt. Die Lösung wurde angesäuert und das ausfallende Produkt 2mal aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 9 g. Blättchen. Sintert bei 145°, schmilzt bei 155° (unkorr.). In Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol und Äther schwerlöslich, in heißem Alkohol ca. zu 15% löslich.

0,1644 g Substanz lieferten 0,4211 g CO_2 und 0,1672 g H_2O .
 0,2513 " " " " verbrauchten 7,2 ccm $\text{n}/_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.
 Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$ (341): 70,38% C, 11,43% H, 4,1% N.
 Gefunden: 69,85% C, 11,30% H, 4,01% N.

2 g Substanz wurden durch 6stündiges Kochen mit 20 ccm konzentrierter Salzsäure gespalten. Die ausgeschiedene Stearinsäure wurde abfiltriert und getrocknet. 1,62 g. Schmelzpunkt 71° . Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, mit absolutem Alkohol übergossen und verestert. 0,78 g Glykokoll esterchlorhydrat. Schmelzpunkt 142° . Berechnet 0,44 g Glykokoll und 1,66 g Stearinsäure.

Stearyl-d-alanin.



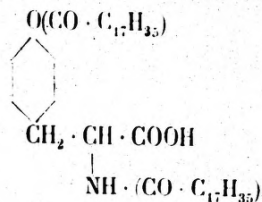
Aus 1,8 g d-Alanin und 6 g Stearinchlorid. Ausbeute 3,8 g. Nadeln aus heißem Alkohol. Unlöslich in Wasser. Wenig löslich in Äther, Natronlauge, Essigäther, löslich in kaltem Alkohol leicht löslich in heißem Alkohol und Essigäther. Schmelzpunkt $105\text{--}108^\circ$.

I. 0,1650 g Substanz lieferten 0,4305 g CO_2 und 0,1693 g H_2O .
 II. 0,1800 " " " " 5,4 ccm N (20° , 766 mm).
 III. 0,4218 " " " " verbrauchten 10,95 ccm $\text{n}/_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.
 Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$ (355): 70,98% C, 11,55% H, 3,94% N.
 Gefunden: I. 71,16% C, 11,42% H, II. 3,52% N, III. 3,63% N.

0,2924 g Substanz drehten in Alkohol gelöst, im 2 dm-Rohr $-0,14^\circ$. Gesamtgewicht der Lösung 15,174 g. (Spez. Gew. 0,79.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,55^\circ$.

Stearyläther des Stearyl-l-tyrosins



Aus 5,4 g l-Tyrosin, gelöst in 60 ccm n-Natronlauge, durch Kuppeln mit 18,2 g Stearinchlorid und 60 ccm n-Natronlauge gewonnen. Das Reaktionsprodukt scheidet sich als dicker, weißer Krystallbrei aus. 2 mal aus Alkohol umkrystallisiert.

Ausbeute 16 g. Aus Alkohol und Eisessig feine Nadeln. Reaktion mit Millons Reagens negativ. Beginnt bei 88° zu sintern, bei 98° trübe, bei 108° (unkorr.) klare Schmelze. Unlöslich in Wasser, in Äther und kaltem Alkohol, Eisessig, Methylalkohol wenig löslich, in heißem Alkohol und Eisessig leicht löslich.

0.1605 g Substanz lieferten 0,4360 g CO_2 und 0,1642 g H_2O .

0.3305 " " verbrauchten 3,90 ccm $n_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

Berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{O}_5\text{N}$ (713,6): 73,87% C, 11,07% H, 1,96% N.

Gefunden: 74,09% C, 11,44% H, 1,63% N.

Wir haben ferner Palmityl-dl-phenylalanin, Palmityl-dl-leucin, Stearyl-d-glutaminsäure, Palmityl-cystin, Palmityl-l-tryptophan dargestellt und zur Kuppelung auch einige Chloride der niederen Fettsäuren benutzt. In Rücksicht auf die Untersuchungen von Bondi haben wir unsere Versuche abgebrochen und diese Körper nicht weiter untersucht. Wir werden auf anderem Wege versuchen, Verbindungen mit Fettsäuren zu erhalten, die freie Aminogruppen besitzen.