

Derivate von Aminosäuren.

II. Mitteilung.

2. Verbindungen mit Fettsäuren.

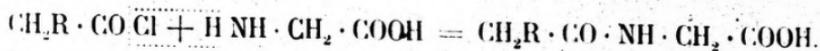
Von

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 $n_{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

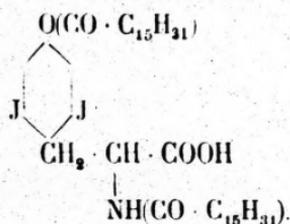
Berechnet: 4,49% N.

Gefunden: 4,55% N.

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-l-tyrosins.



Darstellung wie beim Palmityläther des Palmityl-l-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.

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 $\frac{n}{10}\text{-H}_2\text{SO}_4$.

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.