

N-Trifluoracetyl-aminosäuren

Von Prof. Dr. F. WEYGAND und Dr. E. CSENDES

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

Bei der Einwirkung von Trifluor-essigsäureanhydrid¹⁾ auf Glycin, D,L-Alanin oder D,L-Valin in molarem Verhältnis bilden sich in guter Ausbeute die N-Trifluoracetyl-Derivate der aufgeführten Aminosäuren (TFA-Aminosäuren).

Die TFA-Aminosäuren sind i. Vak. sublimierbar und sind etwas stärkere Säuren als die N-Acetyl-aminosäuren. Sie sind beständige Verbindungen. So ist eine Probe von TFA-Alanin nach 1½-jährigem Stehen noch unverändert.

Wir stellten die TFA-Aminosäuren her, weil wir erwarteten, sie müßten viel leichter als die N-Acetyl-aminosäuren durch Laugen hydrolysierbar sein. Nach den Untersuchungen von F. Swarts¹⁾ wird ja Trifluor-acetonitril von KOH sofort zu Trifluoressigsäure verseift. Diese Erwartung hat sich bestätigt. Durch 0,01–0,02 n NaOH werden sie bereits innerhalb 1 h bei Zimmertemperatur in einer 0,1-proz. Lsg. hydrolysiert, während N-Acetyl-alanin unter gleichen Bedingungen auch nach 24 h noch unverändert war (negativer Ninhydrin-Test nach Neutralisation). Schon nach 10 min in 0,2 n NaOH waren TFA-Glycin, TFA-D,L-Alanin und TFA-D,L-Valin hydrolysiert, während unter gleichen Bedingungen Glycyl-glycin praktisch noch unangegriffen war, was sich nach Neutralisation mit Essigsäure durch papierchromatographische Untersuchungen ergab.

Die TFA-Aminosäuren scheinen somit geeignete Derivate für Peptid-Synthesen zu sein, bei denen die Amino-Gruppe der Aminosäuren reversibel verschlossen sein soll.

Beim Behandeln des Alanins und des Valins mit Trifluor-essigsäureanhydrid im Überschuß entstehen neben den TFA-Aminosäuren angenehm fruchtartig riechende Verbindungen, die sich i. Vak. destillieren lassen. Wahrscheinlich handelt es sich um gemischte Anhydride $F_3C \cdot CO \cdot NH \cdot CH \cdot CO \cdot O \cdot CO \cdot CF_3$, die sich leicht unter Abspaltung von Trifluoressigsäure und Ausscheidung der TFA-Aminosäuren zersetzen.

Die Arbeit wird insbesondere im Hinblick auf verschiedene mögliche Peptidsynthesen, die enzymatische Spaltung von D,L-TFA-Aminosäuren in Antipoden und auf die Darstellung von Aminosäureestern, z. B. mit Diazomethan, fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche

1) N-Trifluoracetyl-D,L-alanin: 4 g D,L-Alanin wurden mit 6,4 cm³ Trifluor-essigsäureanhydrid verrührt, wobei Erwärmung auftrat. Nach ½-stündigem Erwärmen auf 65° wurde die gebildete Trifluor-essigsäure i. Vak. in eine Kalilauge-Vorlage getrieben. Den Rückstand versetzte man mit Äther und dampfte diesen i. Vak. wieder ab. Dann wurde das gebildete TFA-Alanin mit Äther, in dem es sich gut löst, ausgezogen. Zurück blieben 0,55 g Alanin (13,7% d. Th.). Nach Verdampfen des Äthers kristallisierte die Verbindung schnell durch (Fp. 108–109° nach Sintern bei 95°). Rohausbeute 6,7 g = 93,4% d. Th., bezogen auf umgesetztes Alanin.

Das TFA-Alanin kann durch Umkristallisieren aus Äther, Benzol oder besser durch Sublimation i. Vak. (0,005 Torr, Badtemperatur 100°) gereinigt werden. Fp nach 2-maligem Sublimieren 116,5–117°. Farblose, breite Nadeln. Aus Benzol lange, dünne, meist zu Büscheln vereinigte Nadeln und rechteckige Tafeln, die Kreuzzwillinge mit einem Winkel von 60° bilden. In H₂O, Alkohol, Glykol, Aceton, Essigester, Dioxan sehr leicht löslich; in Benzol in der Kälte schwer, bei 80° gut löslich; in Petroläther schwer löslich.

$C_5H_6O_3NF_3$ (185,1) Ber. C 32,40 H 3,24 N 7,58
Gef. C 32,61 H 3,30 N 7,21

Eine m/50 TFA-D,L-Alanin-Lösung in Wasser hatte bei 24,2° den pH-Wert von 2,06, eine m/50 N-Acetyl-D,L-alanin-Lösung bei 23,2° von 2,41.

2) N-Trifluoracetyl-glycin: Herstellung analog 1). Fp 116°. $C_4H_6O_3NF_3$ (171,1) Ber. C 28,10 H 2,35 N 8,19
Gef. C 28,24 H 2,41 N 8,06

3) N-Trifluoracetyl-D,L-valin: Herstellung analog 1). Fp 110°. $C_5H_{10}O_3NF_3$ (213,2) Ber. C 39,40 H 4,73 N 6,56
Gef. C 39,50 H 4,61 N 6,40

4) Umsatz von D,L-Alanin mit Trifluor-essigsäureanhydrid im Überschuß. 3 g D,L-Alanin wurden mit 9 cm³ Trifluor-essigsäureanhydrid versetzt. Unter Erwärmung löste sich das Alanin bis auf geringe Flocken auf. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 80° unter Rückfluß und Stehen über Nacht wurden die leicht flüchtigen Anteile bei 12 Torr in Kalilauge destilliert. Der Rückstand war eine leicht bewegliche Flüssigkeit, die im Hochvakuum destilliert wurde. Vorlauf 30 mg Trifluoressigsäure, Hauptmenge 0,55 g, Kp_{0,02} 36°. Rückstand TFA-Alanin.

$C_5H_6O_3NF_3$ (281,1) Ber. C 29,90 H 1,79 N 4,99
(gemischtes Anhydrid)
 $C_5H_6O_3NF_3$ (167,1) Ber. C 35,94 H 2,41 N 8,38
(Azlacton) Gef. C 32,93 H 2,25 N 6,52

¹⁾ F. Swarts, Bull. Acad. roy. Belgique, Classe des sciences [5] 8, 343 [1922]; Chem. Zbl. 1923, I, 66.

²⁾ M. Stacey u. C. E. M. Tatlow, J. chem. Soc. [London] 1949, 2976.

5) Analog wurde D,L-Valin mit Trifluor-essigsäureanhydrid im Überschuß umgesetzt. Kp_{0,02} 45°. Nach 2 Tagen erschienen im Destillat bereits Nadeln von TFA-Valin (Fp 110°).

$C_5H_6O_3NF_3$ (309,2) Ber. C 35,00 H 2,94 N 4,53
(gemischtes Anhydrid)
 $C_5H_6O_3NF_3$ (195,1) Ber. C 43,09 H 4,13 N 7,18
(Azlacton) Gef. C 37,81 H 3,91 N 5,93

Eingeg. am 18. Dezember 1951* [Z 11]

Einschlußverbindungen der Cyclodextrine

Von Dr. FRIEDRICH CRAMER¹⁾

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Die Cyclodextrine (= Schardinger-Dextrine) bilden als große Ringmolekeln Einschlußverbindungen (Freudenberg), denn es sind in ihrem Inneren Hohlräume vorhanden, in die Fremdmolekeln eingelagert werden können.

Die energetischen Verhältnisse in derartigen Hohlräumen wurden durch Einschließen von Farbstoffen untersucht. Die Zustände sind denen in alkalischem Medium vergleichbar: Bei acidimetrischen Titrationen in Gegenwart von β-Dextrin wird ein zu hoher Säureverbrauch gefunden: Methylorange bleibt gelb, obwohl die Lösung sauer ist. Der Indikator verhält sich so, als ob er sich in alkalischem Medium befände. Man könnte dies „Raumalkalität in Einschlußverbindungen“ nennen. Da auch Eiweißmolekeln Einschlußverbindungen bilden (Perutz), erscheint es möglich, daß diese Art von „Alkalität“ im biologischen Geschehen eine Rolle spielt.

Cyclohexaglukan (= α-Dextrin) gibt mit Jod ein blaues Addukt. Es wurde gezeigt, daß Jod in Einschlußkanälen Kettenmolekeln zu bilden vermag. Der Abstand der Jodatome beträgt 3,06 Å. Die Ketten sind streng linear und bilden eine Resonanzeinheit. Die neue Jod-Modifikation wird als „Blaues Jod“ bezeichnet. Jodstärke und andere hoch- und niedermolekulare blaue Jodaddukte gehören offensichtlich dem gleichen Verbindungstyp an.

Die Spezifität der Cyclodextrin-Adduktbildung ist sehr weitgehend, die Komponenten müssen räumlich aufeinander passen. Aus Racematen werden einzelne Antipoden bevorzugt eingelagert, z. B. erhält man mit Mandelsäureester 0,5% mit Phenyl-chloressigester 5% und mit Phenyl-bromessigester 16% optische Aktivität.

Cyclodextrine unterscheiden also nicht nur zwischen verschiedenen geformten Molekeln, sondern auch zwischen optischen Antipoden.

Einschlußverbindungen der Cyclodextrine bilden sich z. T. schon in Lösung aus. Auf diese Weise können sie hemmend in Reaktionsabläufe eingreifen, da ein Teil der Reaktionspartner abgedeckt wird. So wird die Emulsin-Spaltung von Indican durch β-Dextrin stark verlangsamt. α-Methylglucosid gibt diesen Effekt nicht. Damit ist ein Zusammenhang zwischen Molekelform und biochemischer Wirkung gefunden. Das Cyclodextrin

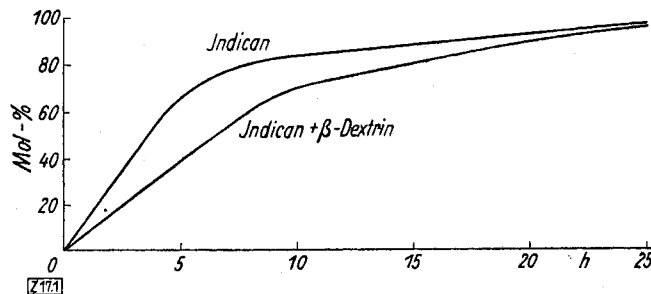


Bild 1

Spaltung von Indican mit Emulsin; pH = 5,0; Temp. 20° C

wirkt ja hier nur durch seine räumliche Gestalt, nicht durch funktionelle Gruppen. Es können aber nur solche Reaktionspartner abgedeckt werden, die in den Hohlraum hineinpassen. So zeigen sich hier auffallende Parallelen zu den Schlüssel-Schloß-Beziehungen biochemischer Vorgänge.

Eingegangen am 21. Februar 1952 [Z 17]

* Anmerk. d. Redaktion: Auf Wunsch des Autors erst jetzt veröffentlicht.

¹⁾ Vorgef. auf der 497. Sitzung der Chemischen Gesellschaft zu Heidelberg am 19. Februar 1952