

unreineren Salzes aus. Die davon abfiltrirte Flüssigkeit ergab beim Einengen eine Fraction, die in das Baryumsalz verwandelt, in 10-proc. Lösung nur noch ca. -0.5° drehte. Durch fortgesetzte fractionirte Krystallisation haben wir eine *l*-Glycerinsäure erhalten, deren Baryumsalz im höchsten Falle

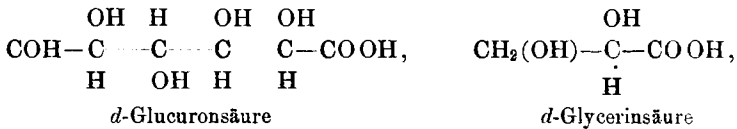
$$[\alpha]_D = +8.75^{\circ}$$

$$(\alpha = 1.20^{\circ}, l = 1, c = 13.71)$$

zeigte.

Von einer weiteren Reinigung haben wir abgesehen, da sie für den vorliegenden Zweck nicht in Betracht kam.

Die Bildung der *d*-Glycerinsäure aus *d*-Glucuronsäure unter der Einwirkung von Kalk gestattet bei der Complicirtheit der Reaction keinen Schluss, ob zwischen beiden Verbindungen hinsichtlich der Configuration eine Beziehung im Sinne der Formelu:



besteht; wir sind damit beschäftigt, einen solchen Zusammenhang auf einem Wege herzustellen, der secundäre Umlagerungen im Molekül ausschliesst.

58. C. Neuberg und M. Silbermann: Untersuchungen in der Glycerinsäurereihe. II. Die Verwandlung von Diaminopropionsäure in Isoserin.

[Aus dem chem. Laboratorium des Patholog. Instituts der Universität Berlin.]

(Vorgetragen in der Sitzung von Hrn. C. Neuberg.)

Die optisch-activen Formen der Glycerinsäure, $\text{CH}_2(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$, beanspruchen nicht nur als Muttersubstanzen von *d*- und *l*-Glycerinaldehyd Interesse, sondern auch wegen ihrer nahen Beziehung zu einer ganzen Reihe von physiologisch wichtigen Substanzen, wie Protein-Cystein, $\text{CH}_2(\text{SH})\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, Steincystein, $\text{CH}_2(\text{NH}_2)\cdot\text{CH}(\text{SH})\cdot\text{COOH}$, Serin, $\text{CH}_2(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$, Alanin, $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$ und Milchsäure, $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{COOH}$. Im Hinblick auf die Frage der physiologischen Zuckerbildung aus Eiweiss, die durch die Erkenntniss in ein neues Stadium getreten ist, dass nicht die Glucosamincomponente der Proteinstoffe, sondern die Aminosäuren hierfür in erster Linie in Betracht kommen, hat die Herstellung

von Beziehungen zwischen den genannten Substanzen oder ihren Umwandlungsproducten — der Thierkörper kann aus Alanin Milchsäure bilden ¹⁾ — und den Zuckerarten bezüglich der Configuration eine gewisse Bedeutung.

Die erste experimentelle Verknüpfung einer Aminosäure mit den Zuckern haben Neuberg und Wolff ²⁾ durch Verwandlung der *d*-Glucosaminsäure in *d*- α -Amino-*n*-capronsäure bewerkstelligt; es hat den Anschein, dass die Oxyaminosäuren bei relativ niedriger Temperatur und wenigstens partieller Erhaltung des Drehungsvermögens zu den Aminosäuren reducirt werden können.

Ein geeignetes Bindeglied zwischen den vorher erwähnten Substanzen stellt nun die α , β -Diaminopropionsäure dar, über deren Spaltung in die optisch-activen Componenten demnächst berichtet werden wird. Die Hoffnung, von dieser leicht zugänglichen Substanz auf einfachem Wege zum Serin zu gelangen, hat sich nicht erfüllt, da der Versuch des succesiven Austausches der Aminogruppen gegen den Hydroxylrest in erster Phase zum Isoserin, der α -Oxy- β -aminopropionsäure, führt ³⁾:



Der Entdecker der Diaminopropionsäure, O. Klebs ⁴⁾, hat gezeigt, dass bei der Einwirkung von gasförmiger, salpetriger Säure auf dieselbe *i*-Glycerinsäure entsteht. Um den Ersatz nur einer Amidogruppe gegen Hydroxyl zu bewirken, bedarf es der genauen Dosirung der anzuwendenden salpetrigen Säure; letztere erreicht man am einfachsten durch Einwirkung von Silbernitrit ⁵⁾ auf das Chlorhydrat der Diaminopropionsäure.

Die Ausbeute an der durch Umsetzung von α , β -Dibrompropionsäure mit Ammoniak gebildeten Diaminosäure kann man gegen Klebs' ursprüngliche Vorschrift von durchschnittlich 40—50 pCt. auf ca. 65 pCt. erhöhen, wenn man die Procedur im eisernen Autoklaven bei nur 125° vornimmt, den Partialdruck des Ammoniaks aber dadurch vergrößert, dass man die Dibrompropionsäure mit der 6-fachen Menge concentrirten Ammoniaks und der 5-fachen Quantität gepulvertem Ammoniumcarbonat erhitzt. Weder nach dieser modificirten noch nach der ursprünglichen Vorschrift, haben wir das entstehende Bromhydrat frei von Bromammonium erhalten können.

¹⁾ C. Neuberg und L. Langstein, Chem. Centrabl. 1903, II, 1453.

²⁾ C. Neuberg und H. Wolff, diese Berichte 35, 4009 [1902].

³⁾ Vgl. auch die Mittheilung von A. Ellinger auf S. 335 ds. Heftes. Die Red.

⁴⁾ Zeitschr. für physiolog. Chem. 19, 301 [1894].

⁵⁾ Das noch bequemere Baryumnitrit, das jetzt durch die Untersuchung von O. N. Witt und K. Ludwig (diese Berichte 36, 4384 [1903]), so leicht darzustellen ist, war z. Z. der Ausführung dieser Versuche noch nicht zugänglich.

Deshalb wurde das bromwasserstoffsäure Salz in der Wärme mit Silberoxyd zerlegt, das Ammoniak verdunstet und nach Ausfällung aller Silberverbindungen mittels Salzsäure aus der eingeengten Flüssigkeit durch absoluten Alkohol das leicht krystallisierende Chlorhydrat niedergeschlagen; Letzteres hat die Zusammensetzung $\text{CH}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} \cdot \text{HCl}$.

Die Umsetzung von Silbernitrit mit dem Chlorhydrat der Diaminosäure wurde so geleitet, dass in einem Falle (II) eine Spur Salzsäure, in anderen (I) etwas Silber nach vollzogener Umsetzung in Lösung war.

I. Unter Turbiniren wurden zu einer Lösung von 2.8 g Chlorhydrat in 30 ccm Wasser in kleinen Portionen 3.3 g Silbernitrit gesetzt; während des 8-stündigen Rührens bei Zimmertemperatur sowie halbtägigen ruhigen Stehens stiegen dauernd Stickstoffblasen auf. Doch kommt die Reaction bei gewöhnlicher Temperatur nicht zu Ende, sodass man dem entstehenden salpetrigsauren Salz, resp. der Diazoverbindung eine gewisse Beständigkeit zuschreiben muss. Bei halbstündiger Erwärmung der Flüssigkeit auf dem Wasserbad findet eine lebhaftere Stickstoff-Entwicklung ohne die geringste Beimengung von Stickoxyden statt. Die durch Salzsäure von der Spur überflüssigen Silbers befreite Lösung, die auf Zusatz von Salzsäure + Phosphorwolframsäure völlig klar bleibt¹⁾, also keine Spur unveränderter Diaminosäure mehr enthält, wird dann $\frac{1}{2}$ Stunde mit Kupfercarbonat gekocht. Letzteres geht mit tiefblauer Farbe in Lösung; aus der filtrirten und eingeengten Flüssigkeit fallen einige amorphe, bräunliche Partikelchen aus. Die davon abfiltrirte Lösung scheidet auf Zusatz von Alkohol Isoserinkupfer aus, das nunmehr aus Wasser leicht krystallisirt. Ausbeute ca. 50 pCt.

0.2208 g Sbst. (lufttrocken): 0.1328 g CO_2 , 0.1010 g H_2O , 0.0794 g CuO . — 0.2173 g Sbst.: 0.0530 g H_2O , 0.0611 g Cu .

$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3\text{NCu} + 3 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 16.36, H 5.00, H_2O 24.54, Cu 28.63.

Gef. » 16.41, » 5.08, » 24.39, » 28.60, 28.13.

II. Im zweiten Fall wird die Menge des Silbernitrits auf 3.1 g bemessen. Die sonst gleich behandelte Flüssigkeit enthielt eine Spur Salzsäure und trübte sich wegen des geringen Gehaltes an unangegriffener Diaminosäure mit Phosphorwolframsäure. Die auf ein kleines Volumen eingeengte Lösung wurde mit 20.0 ccm $\frac{1}{1}$ -Kalilauge versetzt und mit 3.0 g Phenylcyanat geschüttelt; nach Filtration vom Diphenylharnstoff erzeugten 20 ccm $\frac{1}{1}$ -Salzsäure eine klumpige Fällung, die nach zweimaliger Krystallisation aus verdünntem Alkohol scharf bei 183° schmelzende Täfelchen ergab.

¹⁾ Phosphorwolframsäure fällt in schwach saurer Lösung Diaminopropionsäure noch in grosser Verdünnung, dagegen die Oxyaminsäuren nicht.

0.1032 g Sbst.: 11.2 ccm N (18°, 763 mm).

$C_{10}H_{12}O_4N_2$. Ber. N 12.50. Gef. N 12.59.

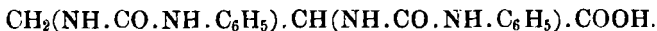
Die völlige Uebereinstimmung sowohl in der charakteristischen Zusammensetzung des Kupfersalzes wie in dem Verhalten der Phenylcyanatverbindung mit den Angaben von E. Fischer und H. Leuchs¹⁾ für die entsprechenden Derivate des Isoserins stellt das Vorliegen dieses Körpers ausser Zweifel.

Bei dieser Gelegenheit haben wir die bisher unbekannte

Phenylcyanatverbindung der Diaminopropionsäure

selbst dargestellt. Aus 1 Mol. Chlorhydrat, 2 Mol. Natronlauge und 2.5 Mol. Phenylcyanat entsteht sie bei Anstellung des Versuchs in wässriger Lösung von 10 pCt. direct zu fast 85 pCt. der theoretischen Ausbeute; durch freiwillige Verdunstung der Mutterlauge werden noch weitere 10 pCt. erhalten. Die Substanz löst sich weder in kaltem Wasser noch in Säuren, dagegen in warmem Alkohol; ein hieraus zwei Mal umkrystallisiertes Präparat schmilzt bei 214° (corr.) unter Gasentwicklung.

Die Verbindung ist durch Addition zweier Mol. Phenylcyanat an die Diaminosäure entstanden und entspricht der Zusammensetzung:



0.2221 g Sbst.: 31.0 ccm N (17°, 766 mm).

$C_{17}H_{18}O_4N_4$. Ber. N 16.33. Gef. N 16.28.

Es ist bemerkenswerth, dass bei der Diaminopropionsäure das directe Phenylcyanatadditionsproduct, die Phenylhydantoïnsäure, gut krystallisirt, während die Phenylcyanatverbindungen der natürlich vorkommenden Diaminosäuren, des Lysins und Ornithins, nach Beobachtung von R. O. Herzog²⁾, sowie E. Fischer und Weigert³⁾ als solche schlecht krystallisiren und durch Kochen mit Salzsäure in die entsprechenden Hydantoïne umgewandelt werden müssen.

Ebenso wie bei der Nitritreaction erweist sich auch bei der physiologischen Desamidirung der Diaminofettsäuren die dem Carboxylrest benachbarte Aminogruppe als die leichter eliminirbare; jedenfalls ist die Bildung der von E. und H. Salkowski⁴⁾ entdeckten δ -Aminovaleriansäure bei der Fäulniss aus α, δ -Diaminovaleriansäure, resp. dem Arginin, ein analoger Vorgang.

¹⁾ Diese Berichte **35**, {3794 [1902].

²⁾ Zeitschr. für physiol. Chem. **34**, 525 [1902].

³⁾ Diese Berichte **35**, 3777 [1902]. ⁴⁾ ebenda. **16**, 1191 und 1802 [1883].

Es kann kaum zweifelhaft sein, dass man auf gleichem Wege vom Lysin und Ornithin zu den entsprechenden Oxyaminosäuren gelangt.

Im Gegensatz zur Strecker'schen Methode der Anlagerung von Blausäure an Aldehydammoniak, die allein zu hydroxylierten α -Aminosäuren ¹⁾ führen kann:



erhält man aus den Diaminosäuren mittels der Nitritreaction Oxyaminosäuren mit anderer Stellung der Aminogruppe,



ebenso wie nach dem von Neuberg und Wolff ²⁾ angegebenen Verfahren, das von den Aminoaldehyden ausgeht:



Da bei der Nitritreaction aus den aliphatischen Diaminosäuren die α -ständige Amidogruppe eliminirt wird, entsteht z. B. aus dem Lysin sehr wahrscheinlich die Säure $CH_2(NH_2) \cdot (CH_2)_3 \cdot CH(OH) \cdot COOH$, die mit den von E. Fischer und Tiemann ³⁾, sowie Neuberg und Wolff ⁴⁾ beschriebenen Oxyaminosäuren der Formel $C_6H_{13}O_3N$ isomer ist. Aus der vom Lysin derivirenden ε -Amino- α -oxycapronsäure kann man sodann durch Ersatz von Amid gegen Halogen, z. B. nach dem Verfahren von Jochem, und nachfolgende Reduction α -Oxy- n -capronsäure, $CH_3 \cdot (CH_2)_3 \cdot CH(OH) \cdot COOH$, gewinnen und so die in der dargelegten Richtung interessirende Beziehung zur Glucosaminsäure und zum Traubenzucker herstellen.

¹⁾ E. Fischer und Leuchs, ebenda. 35, 3788 [1902].

²⁾ ebenda 35, 4012 [1902] und 36, 618 [1903].

³⁾ ebenda 27, 144 [1894].

⁴⁾ ebenda 35, 4015 [1902].