

β -Siliconaphthoesäure, $C_{10}H_7.SiOOH$.

Sie wird durch Verseifung ihres Orthoesters mit Jodwasserstoffsäure dargestellt. Man reinigt sie wie die α -Säure. Sie bildet ein grau-weißes Pulver, welches bei 248–250° schmilzt und in Wasser unlöslich, in Benzol, Äther und Alkalien löslich, in Alkohol schwer löslich ist.

0.1102 g Sbst.: 0.2570 g CO_2 , 0.0438 g H_2O . — 0.1071 g Sbst.: 0.0344 g SiO_2 . — 0.1214 g Sbst.: 0.0390 g SiO_2 .

$C_{10}H_8SiO_2$. Ber. C 63.69, H 4.25, Si 15.07.

Gef. » 63.60, » 4.41, » 15.10, 15.12.

Wir beabsichtigen, dieses Verfahren auf andere Mineralsäureester, vor allem auf Borsäureester, auszudehnen.

Genf. Universitätslaboratorium.

496. Fritz Lippich: Über Uramidosäuren.

(II. Mitteilung.)

[Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Prager Deutschen Universität.]

(Eingegangen am 3. August 1908.)

In einer in diesen Berichten¹⁾ erschienenen kurzen Mitteilung habe ich auf Grund der Beobachtung, daß die von Baumann und Hoppe-Seyler²⁾ für die Bildung der Ureinäthansäure angegebene Reaktion (Kochen von Glykokoll und Harnstoff mit Barytwasser) mutatis mutandis in gleich glatter Weise zur Bildung der Isobutyl-hydantoin-säure führt, die Vermutung ausgesprochen, daß diese Reaktion eine allgemeine Reaktion mindestens der α -Aminosäuren der Glykokoll-Reihe darstellt.

Es soll nun in dieser Abhandlung und noch weiterhin gezeigt werden, daß nicht nur, wie zu erwarten war, die obige Vermutung in vollem Umfange zutrifft, sondern daß der Reaktion eine viel allgemeinere Bedeutung zukommt, so zwar, daß sie als allgemeine Aminosäurereaktion resp. als einfache allgemeine Bildungsweise der Uramidosäuren angesprochen werden kann. Eine gewisse Beschränkung ist allerdings durch die Verwendung des Barytwassers gegeben.

Da außerdem die Reaktion, resp. deren Anwendung in mehrfacher Hinsicht von speziell physiologisch-chemischem Interesse zu

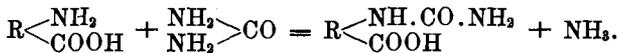
¹⁾ Über Isobutylhydantoin-säure und über eine Reaktion zum Nachweis kleiner Mengen von Leucin, diese Berichte 39, 2953 [1906].

²⁾ Diese Berichte 34, 1874 [1901].

werden verspricht, so habe ich zunächst die in dieser Beziehung wichtigsten und mir in größerer Menge zugänglichen Aminosäuren in Betracht gezogen.

Im Folgenden wird also die Anwendung der Reaktion auf die α -Aminosäuren der Glykokoll-Reihe bis zum Leucin, die Asparaginsäure, die Glutaminsäure, das Tyrosin und das Taurin besprochen. Eine Anzahl der so gewonnenen Körper sind meines Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben, alle, mit Ausnahme der Ureinäthansäure, erscheinen zum erstenmale auf diesem einfachen Wege synthetisch dargestellt. Daraus ergäbe sich wohl die Berechtigung einer zusammenfassenden Darstellung ihrer allgemeinen Eigenschaften, insbesondere auch der Änderungen derselben gegenüber den Ausgangskörpern, den Aminosäuren. Da aber hierbei die Anführung einer Zahl (wenn auch nicht für einen solchen Geltigkeitsbereich) bekannter Tatsachen nicht zu umgehen ist, so sei mit Rücksicht auf die Raumverhältnisse dieser Zeitschrift nur das Folgende hervorgehoben.

Die hier zu beschreibenden Substanzen entstehen nach der allgemeinen Gleichung:



Nach Aufnahme des Harnstoffrestes in das Aminosäuremolekül tritt im allgemeinen eine Herabsetzung der Löslichkeit der gebildeten Körper bei Gegenwart von verdünnter Mineralsäure auf; dieser Umstand läßt sich, besonders bei den schwerlöslichen Uramidosäuren, zur Unterscheidung und Trennung von den betreffenden Aminosäuren verwerten. Gegen Alkohol zeigt sich fast durchweg eine Erhöhung der Löslichkeit.

Die Salze der Uramidosäuren sind in Wasser größtenteils sehr leicht löslich; ganz unlöslich oder zum mindesten schwerlöslich sind sie in Alkohol.

Mit Quecksilbernitrat geben alle Uramidosäuren, selbst bei sehr großer Verdünnung ihrer Lösungen, amorphe flockige Fällungen, vorausgesetzt, daß keine freie Säure und kein Chlorid zugegen sind. In dieser Beziehung und im Aussehen ist die betreffende Fällung von der auf gleiche Weise erhaltenen Harnstoff-Fällung absolut nicht zu unterscheiden. Setzt man jedoch einen Überschuß des zum Neutralisieren verwendeten Alkalis zu, so löst sich, im Gegensatz zur Harnstoff-Fällung, die Uramidosäure-Fällung prompt und leicht auf. Mit Quecksilberchlorid in wäßriger Lösung erfolgt keine Fällung, naturgemäß auch nicht auf Zusatz von Lauge. Silbernitrat in wäßriger Lösung

fällt nicht; auf Zusatz von Lauge entstehen beim Vorwalten der letzteren flockige braune Niederschläge.

Verwendet man jedoch in den beiden letzten Fällen alkoholische Lösungen des Reagens und der Säuren, so entstehen auf Zusatz von Lauge flockige Niederschläge, die den auf analoge Weise erhaltenen Harnstoff-Niederschlägen durchaus ähnlich sind.

Übrigens geben Quecksilberchlorid und Silbernitrat in alkoholischer Lösung mit Uramidosäuren direkt oder beim Konzentrieren ausfallende, zum Teil sehr gut krystallisierende Verbindungen. Mit anderen Metallsalzen entstehen im allgemeinen ebensowenig Niederschläge wie beim Harnstoff. Phosphorwolframsäure erzeugt in verdünnten Lösungen keine Fällungen; bei größerer Konzentration können schön krystallisierende Verbindungen erhalten werden.

Die Uramidosäuren geben beim Versetzen ihrer alkalischen Lösungen mit Kupfersulfat keine Biuretreaktion. Löst man ihre Schmelzen in Wasser auf und prüft mit Lauge und Kupfersulfat, so erhält man im allgemeinen keine charakteristischen Färbungen; nur die Schmelze der dem Glykokoll entsprechenden Ureinäthansäure (Hydantoinensäure schlechtweg) gibt eine typische Biuretreaktion. Daß es sich hier nicht um die Bildung von Biuret handelt, ergibt der Vergleich mit den homologen Uramidosäuren, bei welchen höchstens eine Spur von Violettfärbung auftritt. Möglicherweise deutet diese Reaktion darauf hin, daß durch Kondensation von Uramidosäuren polypeptidartige Körper zu erhalten sind.

Vorläufig sei hervorgehoben — meines Wissens zum ersten Male —, daß ein Körper die Biuretreaktion nahezu in der für Harnstoff charakteristischen Weise gibt; die Ähnlichkeit wird umso auffallender, als das Schmelzen unter Aufschäumen erfolgt, wobei allerdings mehr der Geruch nach Blausäure als der nach Ammoniak hervortritt.

Da Glykokoll häufig zu physiologischen Versuchen verwendet wird, und mit Rücksicht auf die bereits angeführten Reaktionen der Uramidosäuren mit Quecksilbernitrat in wäßriger, mit Quecksilberchlorid und Silbernitrat in alkoholischer Lösung, halte ich es nicht für überflüssig, auf die Möglichkeit einer Verwechslung von Harnstoff und Uramidosäuren hinzuweisen; besonders in Hinblick auf die Theorie der Harnstoffbildung aus Aminosäuren in der Leber, welches Organ auch als Sitz der Uramidosäurebildung im Organismus angesehen werden muß.

Bringt man Uramidosäuren in der für die Amidosauren angegebenen Weise mit Naphthalinsulfochlorid¹⁾, Benzoylchlorid²⁾

¹⁾ Fischer und Bergell, diese Berichte **35**, 3779 [1902].

²⁾ Fischer, diese Berichte **32**, 2451 [1899].

und Phenylisocyanat¹⁾ zur Reaktion, so erhält man die ersteren fast quantitativ und unverändert wieder.

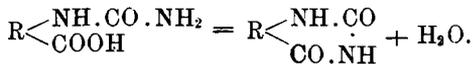
Mit Aldehyden, mit denen Säureamide und besonders Harnstoff so leicht reagieren, gehen die Uramidosäuren nur schwierig Verbindungen ein. Am leichtesten sind noch die Formaldehyd-Verbindungen zu erhalten; so löst z. B. 40-prozentiges Formalin eine erhebliche Menge der sonst sehr schwer löslichen Isobutylhydantoinsäure auf; engt man am Wasserbad ein, so fällt eine in Wasser ziemlich lösliche, in Alkohol und Äther schwerlösliche Verbindung aus, die in Rosetten feiner Nadeln krystallisiert.

Leichter als mit Aldehyden verbinden sich die Uramidosäuren mit Phenylhydrazin. Keine dieser Verbindungen zeichnet sich durch besondere Schwerlöslichkeit aus, sie reduzieren Fehlingsche und Quecksilbernitratlösung leicht und schon in der Kälte.

Mit Salzsäure und Alkohol lassen sich die Uramidosäuren ebenso verestern wie die Aminosäuren. Nach Vertreibung des Alkohols hinterbleibt ein nicht krystallisierender Sirup, der möglicherweise das Esterhydrochlorid enthält; dasselbe scheint aber, gemäß den nur schwach basischen Eigenschaften der freien Amidogruppe, recht unbeständig zu sein. Löst man den Sirup in Wasser auf, neutralisiert und schüttelt mit Äther aus, so erhält man den freien Ester nach Verdunsten der entwässerten ätherischen Lösung. Die Ester sind, soweit dargestellt, krystallinische Körper von niederem Schmelzpunkt.

Näheres über diese und die vorhergehenden Derivate soll Gegenstand einer besonderen Abhandlung werden.

Eingehender mögen hier nur ihre Anhydride oder Hydantoine besprochen werden. Diese Körper entstehen leicht durch Einwirkung verdünnter freier Mineralsäuren in der Wärme, oder bei konzentrierterem Zustande derselben unter Umständen schon in der Kälte:



Von ihren Eigenschaften wäre anzuführen, daß sie mit Quecksilbernitrat in ähnlicher Weise reagieren wie die freien Säuren; d. h. der mit dem genannten Salz entstehende Niederschlag löst sich im Überschuß des Neutralisationsalkalis auf. Die Löslichkeit in Alkohol ist meist gesteigert; eine Anzahl zeigt eine zwar geringe, aber deutliche Ätherlöslichkeit. Entsprechend ihrer Säureimidnatur ist letzteres vom chemischen Standpunkt kaum auffallend; vom physiologischen Standpunkt wäre jedoch die Ätherlöslichkeit stickstoffhaltiger, einen

¹⁾ Paal, diese Berichte **27**, 974 [1894].

Aminosäure- und einen Harnstoffrest vereinigender Körper hervorzuheben.

Die Spaltung der Uramidosäuren in Kohlensäure, Ammoniak und Aminosäure erfolgt bekanntlich durch Alkalien ziemlich leicht und wird gewöhnlich mit Barytwasser im Rohr ausgeführt.

Bei gewöhnlichem Druck entwickelt eine alkalische Uramidosäurelösung Ammoniak bereits in der Kälte, doch ist selbst bei langdauerndem Kochen die Zersetzung keine vollständige.

Konzentriertere Mineralsäuren führen zu denselben Spaltungsprodukten; infolge der zunächst eintretenden Anhydridbildung bedarf es aber länger dauernder Einwirkung in der Siedehitze; nach 24-stündigem Kochen mit rauchender Salzsäure ist die Spaltung so gut wie quantitativ. So wurden z. B. aus 1 g Isobutylyhdantoinensäure 92% der Theorie an reinem Leucin erhalten.

Bei der Betrachtung der leichten Anhydridbildung und Spaltbarkeit der Uramidosäuren drängt sich die keineswegs neue Idee vom Vorhandensein entsprechender Gruppen im Eiweißmolekül fast von selbst auf; einmal mit Rücksicht auf die Hitzeoagulation vieler Eiweißkörper in saurer Lösung, die ja gewöhnlich als Anhydridbildung betrachtet wird, und zweitens im Hinblick auf das bei Säure- wie bei Alkalisplaltung der Eiweißkörper stets beobachtete Auftreten von Ammoniak, dessen Menge mit der Dauer der Einwirkung und der Konzentration des Spaltungsmittels wechselt.

Die angedeutete Frage ließe sich am einfachsten durch den Nachweis des Auftretens von Kohlensäure bei der Eiweißspaltung und durch Untersuchung ihres Verhältnisses zur gebildeten Ammoniakmenge entscheiden; dies soll unter anderem eine der nächsten Aufgaben des Verfassers sein.

Zum Schlusse sei bezüglich der Schmelzpunktsbestimmung bei den Uramidosäuren bemerkt, daß sie vorteilhaft im geschlossenen Capillarrohr ausgeführt wird; dadurch wird nicht nur ein Hinaustreiben der Substanz vermieden, sondern infolge der Druckerhöhung erfolgt das Aufschäumen nahezu gleichmäßig durch die ganze Substanzmenge; dadurch läßt sich dieser Punkt mit befriedigender Schärfe angeben. Da im Moment des Aufschäumens Verflüssigung eintritt, bis zur Klärung der Flüssigkeit aber einige Zeit verfließt, so schien es mir zweckmäßig, die dem Momente des Aufschäumens entsprechende Temperatur zu notieren. Im Folgenden sind alle den Schmelzpunkt betreffenden Temperaturangaben, wo nicht anders bemerkt, in diesem Sinne zu verstehen. Die Schmelzpunkte wurden durchwegs mit dem von Joh. Thiele¹⁾ angegebenen Apparate bei raschem Erhitzen bestimmt.

Da die Darstellungsweise der Uramidosäuren in allen Fällen prinzipiell die gleiche ist (unwesentliche Modifikationen ausgenommen), so sei diese in ihren Hauptzügen der Beschreibung der einzelnen Säuren vorangestellt.

¹⁾ Joh. Thiele, diese Berichte 40, 996 [1907].

Die Aminosäure wird mit einem Harnstoff-Überschuß (der 2- bis 3-fachen Menge ihres Gewichtes) im offenen Kolben mit nicht zu wenig Barytwasser¹⁾ [200 bis 500 ccm] mehrere (6—10) Stunden gekocht, wobei auf das Vorhandenbleiben von überschüssigem Harnstoff und überschüssigem Baryt zu achten ist. Nach Entfernung des Baryts mit Kohlensäure wird das Filtrat an der Wasserstrahlpumpe möglichst eingeeengt, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und unter Umrühren in eine größere Menge (500—1500 ccm) Alkohol oder Äther-Alkohol eingetropt. War die Lösung nicht zu verdünnt und von der fällenden Flüssigkeit nicht zu wenig in richtiger Mischung vorhanden, so entsteht eine voluminöse flockige Fällung, die sich gut absetzt.

Schlechtes Absetzen kann man eventuell durch Zusatz von Äther oder durch Zusatz einer gesättigten Lösung von Natriumacetat in Alkohol beheben.

Der Niederschlag wird abgesaugt, mit der zum Fällern verwendeten Flüssigkeit gut gewaschen, am Filter in Wasser gelöst, die Lösung stark verdünnt und mit Schwefelsäure vom Baryt befreit.

Da freie Mineralsäure zu vermeiden ist, so wird ein eventueller Überschuß von Schwefelsäure mit essigsauerm Barium, von dem man einen ganz minimalen Überschuß läßt, entfernt.

Das Filtrat vom schwefelsauren Barium verdampft man an der Wasserstrahlpumpe zur Trockne. Bei richtigem Arbeiten erhält man Krystallisationen, die höchstens mit einer ganz geringen Menge Kieselsäure verunreinigt sind. Man krystallisiert aus Wasser oder verschieden prozentigem Alkohol um und bekommt bei halbwegs reinem Ausgangsmaterial analysenreine Produkte.

Soweit sich diese von optisch-aktivem Ausgangsmaterial ableiten, werden sie natürlich ganz oder teilweise racemisiert erhalten. In einer folgenden Abhandlung soll eine Methode mitgeteilt werden, mittels welcher sich aus optisch-aktivem Ausgangsmaterial direkt optisch-aktive Derivate erhalten lassen.

Ureinäthansäure (Hydantoinssäure, Uramido-essigsäure),
 $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

Diese Säure ist Gegenstand zahlreicher Publikationen der älteren Literatur; sie ist die einzige Uramidosäure, die bisher nach dem hier mitgeteilten Verfahren dargestellt wurde²⁾; von den anderen Bildungsweisen seien diejenigen angeführt, die den Charakter allgemeiner Bildungsweisen an sich tragen: aus Bromacetyl-harnstoff und wäßrigem

¹⁾ Dieses soll möglichst rein, besonders chlor- und alkalifrei sein.

²⁾ Baumann und Hoppe-Seyler, diese Berichte 7, 237 [1874].

Ammoniak¹⁾, durch Schmelzen von Glykokoll und Harnstoff²⁾, aus Glykokollsulfat und cyansaurem Kalium³⁾; schon ihre Anführung genügt, um die Überlegenheit der obigen Darstellungsweise augenscheinlich zu machen.

Die Säure krystallisiert aus Wasser und Alkohol in schönen, glänzenden, rhombischen Prismen⁴⁾. Ihre Löslichkeit beträgt für Wasser von 20° 1:32; in Alkohol von 96% ist sie bedeutend schwerer löslich, ca. 1:200; in Äther löst sie sich nicht.

Sie gibt die allgemeinen Reaktionen der Hydantoinsäuren; mit Eisenchlorid entsteht in der Kälte keine Färbung; kocht man jedoch ihre Lösung kurze Zeit mit diesem Reagens, so tritt Rotfärbung von demselben Farbenton, wie mit Glykokoll und Eisenchlorid in der Kälte auf. Ein nach obiger Methode dargestelltes Präparat, umkrystallisiert aus 50-prozentigem Alkohol, schmolz, im geschlossenen Capillarrohr rasch erhitzt (vergl. das oben über den Schmelzpunkt Gesagte) bei 163°.

Für offenes Capillarrohr wird ein Schmelzpunkt von 153°—156° angegeben⁵⁾.

Dasselbe Präparat gab folgende Stickstoffwerte:

0.1683 g Sbst.: 28.8 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1838 g Sbst.: 38.6 ccm N (20°, 750 mm).

C₃H₆N₂O₃. Ber. N 23.73. Gef. N 23.47, 23.90.

Das Bariumsalsz erhält man gewöhnlich als Sirup, der im Vakuum zu durchsichtigen, hygroskopischen Lamellen eintrocknet, bei wiederholtem Eindampfen im Vakuum in zerfließlichen Nadeln; in viel Alkohol von 96% in möglichster Konzentration der wäßrigen Lösung eingetroppt, scheidet es in voluminösen, weißen, sehr hygroskopischen Flocken ab.

Ähnlich verhalten sich das Kupfer- und das Bleisalz; ersteres in Alkohol eingetroppt hellgrüne Flocken, aus denen sich bei längerem Stehen unter diesem schöne, grüne, prismatische Krystalle absetzen können.

Das Quecksilbersalz fällt aus der heißen wäßrigen Lösung in hantelförmigen Gebilden aus, beim Eindampfen der Mutterlauge in rhombischen Prismen; durch Alkohol wird es flockig gefällt.

Das Silbersalz krystallisiert in großen, einzelnen und zu Gruppen vereinigten, glashellen, rechteckigen Tafeln. Durch Alkohol wird es krystallinisch gefällt.

Von diesen Salzen ist das Silbersalz am schwersten löslich und eignet sich, da es ohne Krystallwasser krystallisiert, am besten zur Analyse.

0.3665 g Sbst.: 0.2327 g AgCl.

C₃H₅N₂O₃Ag. Ber. Ag 47.97. Gef. Ag 47.79.

¹⁾ Baeyer, Ann. d. Chem. **130**, 129 [1864].

²⁾ Heintz, Ann. d. Chem. **133**, 65, [1865].

³⁾ Wislicenus, Ann. d. Chem. **165**, 103 [1873].

⁴⁾ Vergl. H. Herzog, Ann. d. Chem. **136**, 279 [1865].

⁵⁾ Weidel u. Roitner, Monatsh. f. Chem. **17**, 172 [1896].

Das Barium- und Kupfersalz lassen sich nach meiner Erfahrung¹⁾ nicht ohne Zersetzung bei 100° trocknen, halten jedoch selbst über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum hartnäckig Wasser fest.

Ein solches Kupfersalz, gewonnen durch Kochen der Säurelösung mit frisch gefälltem Kupferhydroxyd und Eindampfen der Lösung im Vakuum (durchsichtige grüne Lamellen), wurde nach wochenlangem Stehen über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum analysiert.

0.4830 g Sbst.: 0.1218 g CuO.

$(C_3H_5N_2O_3)_2Cu + H_2O$. Ber. Cu 20.14. Gef. Cu 19.78.

Ureinpropansäure (α -Uramido-propionsäure), $CH_3 \cdot CH(NH \cdot CO \cdot NH_2) \cdot COOH$.

Diese Säure nur aus der älteren Literatur²⁾ unter dem Namen Lacturaminsäure bekannt, erscheint auch unter der Bezeichnung α -Methylhydantoinensäure.

Aus Wasser krystallisiert die Ureinpropansäure in langen, vierseitigen Prismen und prismatischen Nadeln, die zu breiten Platten auswachsen können; aus Alkohol in regelmässigen und rechteckigen sechsseitigen Täfelchen.

Im Wasser von 20° löst sie sich im Verhältnis 1:46; für Alkohol beträgt die Löslichkeit ca. 1:100; in Äther ist sie unlöslich.

Bezüglich der allgemeinen Reaktionen und der Reaktion mit Eisenchlorid gilt das bei der Ureinäthansäure Gesagte.

Bezüglich der Ausbeute nach oben beschriebener Methode orientiere folgendes Beispiel:

10 g käufliches Alanin wurden, wie oben angegeben, mit Barytwasser und Harnstoff gekocht und lieferten 13.2 g Uramidosäure; Theorie 14.38 g, also 89.2% der Theorie.

Einmal aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert, gab ein solches Präparat einen Schmelzpunkt von 157° (im geschlossenen Capillarrohr). [Angegebener Schmelzpunkt im offenen Capillarrohr 155°].

Dasselbe Präparat gab die folgenden Analysenwerte:

0.3526 g Sbst.: 53.47 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.2156 g Sbst.: 40.0 ccm N (18.4°, 749.5 mm). — 0.1723 g Sbst.: 0.2283 g CO₂, 0.0932 g H₂O.

$C_4H_8N_2O_3$. Ber. C 36.34, H 6.10. N 21.22,

Gef. » 36.14, » 6.06. » 21.23, 21.24.

¹⁾ Dies stimmt mit den Analysen mehrerer Autoren überein; vergl. W. Heintz loco cit. findet nach dem Trocknen bei 140° nicht den richtigen Baryumgehalt; G. Herzog loco cit. ähnlich nach dem Trocknen bei 120°.

²⁾ W. Heintz, Ann. d. Chem. **169**, 120 [1878] aus Alaninsulfat und Kaliumcyanat; Urech, ebenda **165**, 99 [1873].

Das Barium-, Kupfer- und Bleisalz verhalten sich den entsprechenden Ureinäthansäure-Salzen analog. Das Bariumsalz fällt am besten aus Äther-Alkohol 1:2; das Kupfersalz wurde unter Alkohol nicht krystallinisch erhalten.

Das Quecksilbersalz, leichter löslich als das Ureinäthansäure-Quecksilber, krystallisiert in rechteckigen Tafelchen resp. vierseitigen Prismen und wird durch Alkohol flockig gefällt.

Das Silbersalz (ohne Krystallwasser) krystallisiert in langen Nadeln, leichter löslich als das ureinäthansäure Silber; Alkohol fällt krystallinisch.

Analyse des Silbersalzes:

0.2629 g Sbst.: 0.1564 g AgCl. — 0.5479 g Sbst.: 0.3286 g AgCl.

$C_4H_7N_2O_3$ Ag. Ber. Ag 45.16. Gef. Ag 44.78, 45.15.

Bezüglich der Zersetzlichkeit der krystallwasserhaltigen und hygroskopischen Salze beim Trocknen bei 100° gilt das beim ureinäthansäuren Barium Gesagte¹⁾.

Das Kupfersalz, wie oben bei der Ureinäthansäure dargestellt (durchsichtige grüne Lamellen), wurde nach wochenlangem Trocknen über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum analysiert.

0.2128 g Sbst.: 0.0501 g CuO.

$[C_4H_7N_2O_3]_2Cu + H_2O$. Ber. Cu 18.50. Gef. Cu 18.46.

Urein-methylpropansäure (α -Uramidisobuttersäure),
 $(CH_3)_2C(NH.CO.NH_2).COOH$.

Diese Säure ist einmal unter dem Namen »Acetonyl-uraminsäure¹⁾«, dargestellt aus Amidoisobuttersäuresulfat und cyansaurem Kalium, beschrieben worden.

Zu ihrer Gewinnung wurde nach dem bekannten Emil Fischerschen Verfahren aus α -Bromisobuttersäure und Ammoniak im Rohr die α -Aminoisobuttersäure synthetisch dargestellt und diese in der oben beschriebenen Weise mit Barytwasser und Harnstoff in die Uramidosäure verwandelt.

Diese so dargestellte Uramidosäure krystallisiert aus Wasser und Alkohol in sehr charakteristischen, glänzenden, scharf konturierten, dreieckigen Tafeln, diese einzeln und in Gruppen.

Die Löslichkeit für Wasser von 20° beträgt 1:100; sie ist daher, obwohl nur aus sehr konzentrierten Lösungen ihrer Salze, durch Säuren fällbar. In Alkohol löst sie sich leichter als die Ureinpropansäure; von Äther wird sie nicht gelöst.

¹⁾ Obgleich die oben angeführten Autoren beim Erhitzen über diese Temperatur richtige Analysenwerte erhielten.

²⁾ Urech, Ann. d. Chem. **164**, 255 [1872].

Als Schmelzpunkt eines einmal aus 50-proz. Alkohol umkrystallisierten Präparates wurde 162° im geschlossenen Capillarrohr gefunden. [Angegebener Schmelzpunkt 160° im offenen Capillarrohr.]

Ein solches Präparat gab die folgenden Stickstoffwerte:

0.3168 g Sbst.: 43.22 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.2165 g Sbst.: 29.66 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1490 g Sbst.: 24.9 ccm N (14.3° , 746.5 mm).

C₅H₁₀N₂O₃. Ber. N 19.18. Gef. N 19.10, 19.17, 19.38.

Bezüglich der Reaktionen und Salze gilt Ähnliches wie für die vorhergehenden Säuren; das Bariumsalz gibt beim Eingießen in Äther-Alkohol 1:1 zunächst nur einen spärlichen Niederschlag; nach längerem Stehen (eventuell auf Zusatz von Äther) erst erfolgt ausgiebige Abscheidung.

Es ist aus diesem Grunde auch die Ausbeute eine schlechtere als bei den anderen Säuren derselben Reihe; doch kann man vielleicht auf diesem Wege zu einer Isolierung der Aminobuttersäure aus Gemischen gelangen. Aus 5 g Amidoisobuttersäure wurden ca. 5.2 g Uramidosäure gewonnen, entsprechend 73.4% der Theorie (7.08 g).

Das Quecksilbersalz (Tafeln in Trapezform einzeln und in Gruppen) und das Silbersalz (schöne lange Nadeln) sind nicht nur in Wasser leichter löslich als die entsprechenden Salze der Ureinpropansäure, sondern sie geben auch mit Alkohol spärlichere Niederschläge (flockig im ersten, krystallinisch im zweiten Falle).

Analyse des Silbersalzes (nicht umkrystallisiert):

0.2515 g Sbst.: 0.1429 g AgCl.

C₅H₉N₂O₃ Ag. Ber. Ag 42.66. Gef. Ag 42.77.

Urein-3-methylbutansäure (α -Uramido-isovaleriansäure),
(CH₃)₂CH.CH(NH.CO.NH₂).COOH.

Diese Säure ist meines Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben. Die zu ihrer Darstellung dienende Amido-isovaleriansäure wurde aus α -Brom-isovaleriansäure und Ammoniak im Rohr gewonnen.

Die Uramidosäure, die schon aus den etwas verdünnteren Lösungen ihrer Salze durch Ansäuern teilweise gewonnen werden kann, krystallisiert aus Wasser und Alkohol in langen, zu Büscheln angeordneten Nadeln. In Wasser ist sie ziemlich schwer löslich, bei 20° im Verhältnis 1:213. Die Löslichkeit in Alkohol ist wieder geringer als die der vorher beschriebenen Säure.

Einmal aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert, schmolz die Säure im geschlossenen Capillarrohr bei 176° . Die Stickstoffbestimmung ergab folgende Werte:

0.2284 g Sbst.: 28.55 $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1589 g Sbst.: 13.6 ccm N (13.6°, 748 mm).

C₆H₁₂N₂O₃. Ber. N 17.50. Gef. N 17.50, 17.60.

Das Bariumsalz ist nicht krystallinisch; durch Alkohol wird es reichlicher gefällt als das der Uramidoisobuttersäure; die Fällung wird vollständig durch Alkohol-Äther 1:1.

Dem entspricht auch die Ausbeute:

5 g synthet. Amino-isovaleriansäure gaben, gegen die berechnete Menge von 6.84 g, 6 g Uramidosäure, also 87.7% der Theorie.

Das Quecksilbersalz (Nadeln) und das Silbersalz (Nadeln) sind schwerer löslich, vergleichen mit den Salzen der vorhergehenden Säure. Dasselbe gilt auch für die Alkoholfällung.

0.3011 g Sbst.: 0.1612 g AgCl.

C₆H₁₁N₂O₃Ag. Ber. Ag 40.42. Gef. Ag 40.30.

Urein-4-methylpentansäure (α -Uramido-isobutyleessigsäure),
(CH₃)₂CH.CH₂.CH(NH.CO.NH₂).COOH.

Diese Säure ist erst aus neuerer Zeit bekannt; sie wurde aus dem Hydantoin¹⁾ und weiter durch Schmelzen von Leucin und Harnstoff, sowie durch Verseifung des Äthylesters, gewonnen aus dem Leucinäthylester-isocyanat²⁾, dargestellt.

Sie ist die schwerstlösliche der hier beschriebenen Uramidosäuren und wird daher schon aus sehr verdünnten Lösungen ihrer Salze durch Säuren krystallinisch in charakteristischen Nadelbüscheln gefällt. Es modifiziert sich daher in diesem Falle die allgemeine Methode insofern, als man, die Alkoholfällung des Bariumsalzes umgehend, aus dessen konzentrierterer Lösung die Uramidosäure durch Ansäuern ausfällt.

Bei 20° beträgt ihre Löslichkeit in Wasser im Mittel 1:1700; in Alkohol löst sie sich schwerer als die vorhergehende Säure ca. 1:250; in Äther ist sie praktisch unlöslich.

Der Schmelzpunkt wurde (im geschlossenen Capillarrohr) im Mittel zu 189—190° bestimmt.

Die Angabe einer mittleren Löslichkeit und eines mittleren Schmelzpunktes ist durch folgende Beobachtungen veranlaßt.

Es wurden bei aus verschiedenen Leucinpräparaten dargestellte Uramido-isobutyleessigsäuren sichere Unterschiede in der Löslichkeit und im Schmelzpunkte konstatiert.

¹⁾ Pinner und Spilker, diese Berichte **22**, 696 [1889]. Pinner und Lifschütz, diese Berichte **20**, 2356 [1887].

²⁾ Hugounenq und Morel, Compt. rend. **140**, 150, 505, 859 [1905].

Die verwendeten Leucin-Präparate waren die folgenden:

Leucin aus Horn durch Säurespaltung gewonnen, tyrosinfrei, N 10.68 %; Leucin gleicher Provenienz und Darstellung, tyrosinfrei, N 11.12 %, $[\alpha]_D = +21.16^\circ$; Leucin aus Casein durch Säurespaltung dargestellt, tyrosinfrei, N 10.92 %; Leucin aus Casein durch tryptische Verdauung gewonnen, N 10.88 %, $[\alpha]_D = +18.15^\circ$; Leucin aus Hämoglobin, gelblich, noch schwach tyrosinhaltig, durch Säurespaltung gewonnen.

Aus diesen Leucinen wurden die Uramidosäuren in möglichst gleichartiger Weise dargestellt; die Fällung geschah mit Essigsäure; nach ausgiebigem Waschen mit Wasser und Trocknen wurde einmal aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert.

Es wurde nun für die aus Horn-Leucin stammenden Uramidosäuren bei ca. 20° eine Löslichkeit von 1:1550—1:1600, für die aus Casein-Leucin dargestellten eine solche von 1:1700—1:1750, für die Uramidosäuren aus Hämoglobin-Leucin endlich eine solche von 1:1850—1:1900 gefunden.

Die entsprechenden Schmelzpunkte waren: 188—189°, 190—191°, 192—193°.

Die Stickstoffzahlen nach Kjeldahl für die aus den fünf Leucin-Präparaten stammenden Uramidosäuren lauteten:

entsprechend den beiden Horn-Leucinen 15.95 %, 15.85 %,

entsprechend den beiden Casein-Leucinen 15.93 %, 15.80 %,

entsprechend dem Hämoglobin-Leucin 15.92 %.

Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus 50-prozentigem Alkohol trat keine merkliche Änderung dieser Verhältnisse ein.

Dadurch, sowie durch die Übereinstimmung bei den Uramidosäuren aus den beiden Horn-Leucinen, von denen das eine augenscheinlich größere Mengen Valin enthielt, ist der Einfluß von Verunreinigungen, etwa mit Uramidovaleriansäure, ausgeschlossen. Ebenso sind Differenzen, die in der Darstellung der Leucine ihren Grund haben, ausgeschlossen durch die auf ganz verschiedenem Wege gewonnenen Casein-Leucine. Merklich verschiedener Grad der Racemisierung der Uramidosäuren durch das Kochen mit Barytwasser scheint unwahrscheinlich wegen der Gleichartigkeit der Darstellung und aus dem Grunde, weil sich der Unterschied in der Löslichkeit auch bei anderer Darstellungsweise der Uramidosäuren bemerkbar machte; ebenso unwahrscheinlich ist die Annahme eines merklich verschiedenen Racemisierungsgrades des Ausgangsmaterials (die Leucine wurden sämtlich wiederholt aus ammoniakalischem Alkohol umkrystallisiert), weil sonst die Übereinstimmung bei den Uramidosäuren aus den Leucinen gleicher Herkunft zum mindesten ein merkwürdiger Zufall genannt werden müßte; so bleibt also nur die Annahme eines spezifischen Unterschiedes des Ausgangsmaterials übrig; am naheliegendsten wäre es, verschieden zusammengesetzte Gemische verschiedener Leucine als Ursache anzunehmen; wieweit dabei Isolucin und event. Normalcapronsäure¹⁾ in Frage kommen, ließe sich möglicherweise durch Darstellung der diesen entsprechen-

¹⁾ Vergl. die aus dem Skraup'schen Institute hervorgegangenen Arbeiten: Fritz Heckel, Monatsh. f. Chemie 29, 15 [1908]. M. Samec, ebenda 55.

den Uramidosäuren und Bestimmung der Löslichkeit und des Schmelzpunktes von Gemischen der drei Uramidosäuren entscheiden.

Bezüglich der Ausbeute von Uramido-isobutylelessigsäure sei folgender Versuch angeführt:

5 g Leucin wurden nach der allgemeinen Methode behandelt bis zur Ausfällung mit Kohlensäure; das Filtrat vom kohlensauren Barium eingengt und mit Essigsäure gefällt; der Niederschlag, abgesaugt, gewaschen und getrocknet, betrug 5.40 g (81.78% der Theorie); das Filtrat von der Essigsäurefällung samt den Schwässern wurde stark eingengt und mit verdünnter Salzsäure ziemlich reichlich versetzt; die hierdurch gewonnene 2. Fraktion betrug 0.67 g; das Filtrat von dieser wurde stark verdünnt, mit Schwefelsäure vom Baryt befreit und im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, das in diesem Unlösliche abfiltriert und am Filter mit Alkohol von 96% extrahiert; der in den Alkohol übergegangene Rest betrug 0.06 g; somit wurden also 6.06 g Uramidosäure entsprechend 91.26% der Theorie (6.64 g) gewonnen.

Die Salze der Uranido-isobutylelessigsäure sind im Gegensatz zu den Salzen der vorhergehenden Säuren sämtlich krystallinisch.

Das Bariumsalz krystallisiert beim Eindampfen der wäßrigen Lösung in luftbeständigen Nadeln; eine konzentrierte Lösung dieses in Wasser leicht löslichen Salzes gibt beim Eintropfen in Alkohol eine aus Nadeln bestehende krystallinische Fällung; diese, aus 60-prozentigem Alkohol umkrystallisiert, gibt ein gallertiges Koagulum von dicht verfilzten, feinen, langen Nadeln.

Das Bleisalz bildet seidenglänzende, leicht lösliche, aber luftbeständige Nadeln.

Das Kupfersalz verhält sich ähnlich; beim Umkrystallisieren aus 50-prozentigem Alkohol erhält man eine blaue Lösung, die beim Erkalten ungemain regelmäßige, grasgrüne, rechteckige Tafeln absetzt.

Das Quecksilbersalz, schwerer löslich als das der Uramidovaleriansäure, fällt beim Erkalten als scheinbar amorphe Flocken und Häute aus, die aus ungemain feinen, gewundenen Nadeln bestehen.

Das ziemlich schwerlösliche Silbersalz bildet beim Erkalten einer konzentrierten Lösung ein die letztere völlig absorbierendes festes Koagulum, geronnenem Hühnereiß auffallend ähnlich, das aus dicht verfilzten, feinen, langen Nadeln besteht.

Zur Ergänzung der in der ersten Abhandlung¹⁾ gegebenen Analysen der freien Säure seien hier die Analysen einiger Salze mitgeteilt:

1. Bariumsalz, dargestellt durch Eintropfen in Alkohol von 96%; kurz über Schwefelsäure getrocknet.

2. Dasselbe Salz aus 60-prozentigem Alkohol umkrystallisiert; lufttrocken.

3. Dasselbe Salz, durch Wochen über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum getrocknet.

¹⁾ loc. cit.

1. 0.1184 g Sbst.: 0.0536 g BaSO₄. — 2. 0.1689 g Sbst.: 0.0763 g BaSO₄.
 — 3. 0.1917 g Sbst.: 0.0922 g BaSO₄.

(C₇H₁₃N₂O₃)₂Ba + 2H₂O. Ber. Ba 26.44. Gef. Ba 1. 26.65, 2. 26.59,
 (C₇H₁₃N₂O₃)₂Ba. » Ba 28.41. » Ba 3. 28.31.

1. Kupfersalz, nicht umkrystallisiert, kurz über Schwefelsäure getrocknet.
 2. Dasselbe Salz, umkrystallisiert aus 50-prozentigem Alkohol, lufttrocken.
 3. Dasselbe Salz, über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum getrocknet.

1. 0.1811 g Sbst.: 0.0322 g CuO. — 2. 0.1803 g Sbst.: 0.0310 g CuO.
 — 3. 0.2435 g Sbst.: 0.0469 g CuO.

(C₇H₁₃N₂O₃)₂Cu + 2H₂O. Ber. Cu 14.26. Gef. Cu 1. 14.21,

(C₇H₁₃N₂O₃)₂Cu + 3H₂O. » » 13.71. » » 2. 13.65,

(C₇H₁₃N₂O₃)₂Cu » » 15.52. » » 3. 15.11.

Silbersalz, nicht umkrystallisiert:

0.7991 g Sbst.: 0.4038 g AgCl.

C₇H₁₃N₂O₃Ag. Ber. Ag 38.40. Gef. Ag 38.04.

α-Uramido-bernsteinsäure,
 HOOC.CH₂.CH(NH.CO.NH₂).COOH.

Diese Säure wird meines Wissens hier zum ersten Male beschrieben; die zu ihrer Darstellung verwendete Asparaginsäure war durch Kochen von Asparagin mit Barytwasser gewonnen worden.

Die Uramidosäure kann aus der konzentrierten Lösung ihrer Salze durch Mineralsäuren gefällt werden; doch bleibt die Fällung häufig aus, trotzdem die freie Säure in angesäuertem Wasser schwerer löslich ist als in reinem Wasser.

Sie krystallisiert in rhombischen Täfelchen, deren Kanten häufig abgestutzt erscheinen, resp. in rhombischen Prismen aus Wasser und 50-prozentigem Alkohol.

Bei 20° löst sie sich in Wasser im Verhältnis 1 : 270; in Alkohol ist sie sehr schwer löslich, ca. 1 : 1000.

Der Schmelzpunkt der aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisierten Säure beträgt im geschlossenen Capillarrohr 162°.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0.1300 g Sbst.: 0.1625 g CO₂, 0.0559 g H₂O. — 0.2471 g Sbst.: 35.4 ccm N (18.1°, 740 mm). — 0.1845 g Sbst.: 21.07 ccm ¹⁰/₁₀-H₂SO₄. — 0.2156 g Sbst.: 24.10 ccm ¹⁰/₁₀-H₂SO₄.

C₃H₃N₂O₃. Ber. C 34.08, H 4.58, N 15.91.

Gef. » 34.09, » 4.82, » 16.20, 15.99, 15.65.

Das sehr leicht lösliche und hygroskopische Bariumsalz verhält sich dem der Ureinäthansäure sehr ähnlich; durch Alkohol oder Äther-Alkohol ist es sehr gut und vollständig in großen, voluminösen Flocken fällbar.

Trotzdem ist manchmal nach der allgemeinen Methode die Ausbeute insofern scheinbar mangelhaft, als nach dem Abdampfen des

letzten Filtrats, neben gut ausgebildeten Krystallen, ein nicht krystallisierender, leicht wasserlöslicher Sirup auftritt; dieser Sirup ist, da die Uramidobornsteinsäure eine starke Säure ist, durch Zersetzung des nicht völlig gewaschenen Harnstoffs entstandenes Ammoniumsalz; aus diesem läßt sich die freie Säure nur schwer unverändert gewinnen; man tut also gut, vor dem Absaugen den Bariumsalz-Niederschlag durch mehrmaliges Dekantieren zu waschen.

Aus dem Sirup kann man übrigens durch Kochen mit verdünnter Salzsäure das Anhydrid (siehe unten) der Uramidosäure und aus diesem leicht die Säure selbst erhalten, so daß die Ausbeute auch unter diesen Umständen eine gute ist.

Das Kupfer- und das Bleisalz sind gleichfalls nicht schwer löslich.

Kocht man die Lösung der freien Säure mit überschüssigem Quecksilberoxyd, so scheiden sich nach dem Erkalten des Filtrats weiße amorphe Flocken ab; beim Eindampfen der Lösung erhält man rhombische Tafeln.

Das Silbersalz ist recht schwer löslich und bildet anfangs gallertartige, kieselsäureähnliche, durchscheinende Flocken, die die Lösung zum Erstarren bringen können; nach längerem Stehen verwandelt sich die konsistente Masse in einen aus Nadeln bestehenden, krystallinischen Bodensatz; Alkohol fällt amorph, flockig.

Da die Uramidobornsteinsäure eine zweibasische Säure ist, so vermag sie saure Salze zu bilden; diese sind schwerer löslich als die gesättigten. So fällt z. B. das saure Silbersalz schon während des Kochens mit Silberoxyd als weißer krystallinischer Niederschlag aus; filtriert man diesen ab und kocht ihn neuerdings mit Silberoxyd, so nimmt er deutlich Silber auf und geht in das leichter lösliche normale Salz über, welches sich wie oben beschrieben verhält. Wegen der leichten Entstehung des sauren Salzes ist es sehr schwer, das normale Salz völlig frei davon zu bekommen. Darauf ist wohl der etwas zu kleine Silberwert der folgenden Analyse zurückzuführen; hierzu diene ein Präparat, das zweimal mit Silberoxyd gekocht worden war (nach dem ersten Behandeln mit Silberoxyd wurde ein Wert gefunden, der nahezu dem für das saure Salz berechneten entsprach).

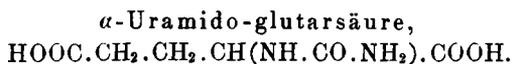
0.1622 g Sbst.: 0.1180 g AgCl.

$C_5H_6N_2O_5Ag_2$. Ber. Ag 55.36. Gef. Ag 54.76.

Über Phosphorsäureanhydrid im Vakuum geben die leicht löslichen krystallwasserhaltigen Salze ebenso wenig ihr Wasser völlig frei, wie dies bei einigen der vorherbeschriebenen Uramidosäuren gezeigt wurde.

0.2776 g Sbst.: 0.0860 g CuO.

$C_5H_6N_2O_5Cu + H_2O$. Ber. Cu 24.87. Gef. Cu 24.30.



Auch diese Säure ist, gleich der vorhergehenden, noch nicht dargestellt worden; das Ausgangsmaterial war aus Leim durch Säurespaltung gewonnene Glutaminsäure.

Die Uramidosäure krystallisiert aus Wasser, Alkohol und Aceton in schönen Nadeln; ihre Löslichkeit ist gegenüber der Uramidobernsteinsäure bedeutend gesteigert und beträgt für Wasser von 20° 1 : 48; für Alkohol ca. 1 : 80; durch Aceton kann sie aus der wäßrigen Lösung gefällt und aus dem Fällungsmittel umkrystallisiert werden.

Der Schmelzpunkt im geschlossenen Capillarrohr liegt bei 150°.

Bei der Elementaranalyse wurden folgende Werte gefunden:

Präparat aus Aceton:

0.1868 g Sbst.: 0.2578 g CO₂, 0.0903 g H₂O. — 0.2377 g Sbst.: 31.5 ccm N (18.3°, 741 mm). — 0.1598 g Sbst.: 16.75 ccm ⁿ/₁₀-H₂SO₄. — 0.2853 g Sbst.: 30.02 ccm ⁿ/₁₀-H₂SO₄.

C₆H₁₀N₂O₅. Ber. C 37.88, H 5.30, N 14.74.

Gef. » 37.64, » 5.42, » 15.00, 14.68, 14.73.

Bezüglich des Bariumsalzes gilt Ähnliches wie für die Uramidobernsteinsäure; auch was dort bezüglich der Ausbeute bemerkt wurde, ist bei der Darstellung der Uramidoglutarsäure zu beachten.

Kupfer- und Bleisalz sind löslich und nicht krystallinisch.

Das Quecksilbersalz verhält sich dem der Uramidobernsteinsäure analog; es krystallisiert in Nadelgruppen.

Das Silbersalz fällt zunächst in weißen opaken Flocken aus, die sehr bald krystallinisch werden und dann Nadeln bilden. Durch Alkohol wird es flockig gefällt.

Die sauren Salze sind nicht so schwer löslich wie die der Uramidobernsteinsäure.

0.1302 g Sbst.: 0.0917 g AgCl.

C₆H₈N₂O₅Ag₂. Ber. Ag 53.44. Gef. Ag 53.02.

Die beiden vorstehend beschriebenen Uramidosäuren geben die allgemeinen Reaktionen der Hydantoinensäuren. Charakteristisch ist für sie die leicht eintretende Anhydridbildung, die schon in der Kälte erfolgen kann. Mit Eisenchlorid geben sie keine auffallende Färbung; beim Kochen entsteht ein flockiger Niederschlag. Hervorzuheben ist, daß die beiden Säuren auch mit Quecksilberoxydulsalz reagieren. Uramidobernsteinsäure gibt mit Mercuronitrat deutliche Fällung, bei einiger Verdünnung erst nach längerem Stehen. Uramidoglutarsäure gibt sofortige Fällung.

Taurocarbaminsäure

(Uramido-isäthionsäure, Uramido-äthylsulfosäure)



Diese Säure war bekanntlich eine der ersten Uramidosäuren, die durch tierische Synthese gewonnen wurden; im Anschlusse daran wurde sie aus Taurin und Kaliumcyanat auf künstlichem Wege er-

halten¹⁾. Später wurde sie noch einmal durch Einwirkung von Bromwasser auf bromwasserstoffsauren Äthylenpseudothioharnstoff dargestellt²⁾.

Es war vorauszusehen, daß sie nach der hier beschriebenen Methode leicht zu gewinnen sein würde; in der Tat erfolgt die Bildung ebenso glatt wie bei den bisher beschriebenen Uramidosäuren.

Die Säure wurde in großen, glänzenden, prismatischen Krystallen erhalten, die sehr leicht löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Alkohol sind; sie wird daher vorteilhaft aus 60—70-proz. Alkohol unkrystallisiert.

Sie besitzt im geschlossenen Capillarrohr keinen scharfen Schmelzpunkt; bei ca. 160° beginnt ein ganz allmähliches Aufschäumen; erhitzt man weiter, so wird die Substanz wieder krystallinisch, und erst gegen 300° tritt unter neuerlicher Gasentwicklung deutliche Meniscusbildung ein.

Auf analytischem Wege wurde ermittelt:

0.4485 g Sbst.: 67.6 cm N (20.1°, 743.5 mm). — 0.2334 g Sbst.: 27.23 cm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.3660 g Sbst.: 0.5075 g BaSO₄. — 0.2522 g Sbst.: 0.3512 g BaSO₄.

C₃H₈N₂SO₄. Ber. N 16.67, S 19.07.

Gef. » 16.98, 16.34, » 19.04, 19.12.

Das sirupöse Bariumsalz der Säure ist in Alkohol etwas löslich; durch Äther-Alkohol 1:2 oder 1:1 wird es vollständig und gut flockig gefällt.

Das Silbersalz ist relativ löslich und krystallisiert in schönen, langen Nadeln.

p-Oxyphenyl- α -ureinpropansäure
(β -*p*-Oxyphenyl- α -uramido-propionsäure),
HO.C₆H₄.CH₂.CH(NH.CO.NH₂).COOH.

Diese Säure ist unter dem nicht ganz passenden Namen Tyrosinhydantoinensäure einmal synthetisch aus Tyrosin und cyansaurem Kalium gewonnen worden³⁾.

Das hier beschriebene allgemeine Verfahren muß insofern zu ihrer Darstellung mit Vorsicht angewendet werden, als die Säure gegen Alkali empfindlich ist; verwendet man daher größere Mengen Tyrosin und kocht dementsprechend lange Zeit, so fällt mit dem Bariumcarbonat ein großer Teil des Tyrosins wieder unverändert heraus, und die Ausbeute wird sehr schlecht. Nimmt man jedoch kleinere Mengen, kocht nicht zu lange Zeit und sorgt für genügenden Harnstoff-Überschuß, so kann die Umwandlung des Tyrosins vollständig und die Ausbeute

¹⁾ E. Salkowsky, diese Berichte **6**, 744, 1191 [1873].

²⁾ S. Gabriel, ebenda **22**, 701 [1899].

³⁾ M. Jaffe, Ztschr. f. physiol. Chemie **7**, 306 [1882-83].

entsprechend sein; statt der Alkohol-Äther-Fällung kann man mit Vorteil nach Jaffes¹⁾ Vorgang die Bleiessigfällung benutzen, indem man die eingeeengte Lösung des Bariumsalzes mit diesem Reagens ausfällt, den voluminösen Niederschlag absaugt, gut wäscht, mit Schwefelwasserstoff zerlegt und aus dem stark eingeeengten bleifreien Filtrat die Säure auskrystallisieren läßt; dieses Verfahren ist wegen der Löslichkeit des Bleiniederschlages keineswegs quantitativ, führt aber rasch zu reinen Produkten.

Die Säure wurde in durchsichtigen prismatischen Nadeln erhalten; diese lösen sich ziemlich leicht in Wasser bei 20°, 1:36, und Alkohol; schwer in Aceton, nicht in Äther.

Der Schmelzpunkt wurde im geschlossenem Capillarrohr unter Aufschäumen und Zersetzung bei 218° gefunden. [Nach Jaffe besitzt die Säure keinen scharfen Schmelzpunkt.]

Die Stickstoffbestimmung ergab folgende Werte:

0.2489 g Sbst.: 22.22 ccm $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1927 g Sbst.: 21.2 cm N (20.8°, 746 mm).

C₁₀H₁₂N₂O₄. Ber. N 12.50. Gef. N 12.50, 12.40.

Die Säure gibt die allgemeinen Reaktionen der Uramidosäuren; mit Eisenchlorid gibt sie eine Grünfärbung.

Millonsches Reagens erzeugt zunächst einen weißen Niederschlag, der unter schwacher Gasentwicklung einer (je nach der Konzentration der Lösung) rascher oder langsamer in der Kälte eintretenden Rotfärbung Platz macht; während der höchste Grad der Färbung erreicht wird, setzt sich ein roter Niederschlag ab.

Sie zeigt eine auffallende Neigung zur Bildung brauner Farbstoffe, man wird daher versucht, sie zu den tierischen Melaninen und den Huminsubstanzen in Beziehung zu bringen.

Das Bariumsalz der Säure wird gewöhnlich als nicht krystallisierender Sirup erhalten; durch Äther-Alkohol 1:1 wird es flockig gefällt. Das Silber-salz krystallisiert in Nadeln.

Daß mit der Bildung der dem Tyrosin entsprechenden Uramido-säure die Anwendbarkeit der hier mitgeteilten Methode keineswegs erschöpft ist, zeigen Versuche mit Phenylalanin, Tryptophan und Cystin, die unzweifelhaft positiv ausfielen; leider konnten Versuche mit größeren Mengen dieser Körper nicht ausgeführt werden. Prolin und Serin standen mir nicht zu Gebote.

Es erübrigt noch die Besprechung der den hier beschriebenen Uramidosäuren entsprechenden Anhydride (Hydantoine); diese entstehen in der bereits eingangs erwähnten Weise, und es soll hier

¹⁾ M. Jaffe, loc. cit.

nur hervorgehoben werden, daß die Reaktion so gut wie quantitativ verläuft.

Merwürdig ist, daß diese einfache Bildungsweise allen Autoren, die sich mit der Darstellung von Uramidosäuren beschäftigten, entgangen zu sein scheint, wenigstens finde ich in der mir zugänglichen Literatur nur die Methode des Erhitzens der Uramidosäuren auf höhere Temperatur (130—140°) zur Gewinnung der Hydantoine verwendet; erst in neuerer Zeit hat Mouneyrat¹⁾ zur Darstellung der Phenylhydantoine eine ähnliche Methode angegeben; doch wurde die hier beschriebene unabhängig davon aufgefunden.

Danach wird die Uramidosäure mit $\frac{1}{4}$ - oder $\frac{1}{2}$ -Schwefelsäure am Rückflußkühler gekocht (bei kleineren Mengen genügen drei Stunden), der eventuell nach dem Erkalten abgeschiedene Anteil des Hydantoin abfiltriert, das Filtrat verdünnt mit Bariumacetat ausgefällt und nach Eindampfen im Vakuum das Hydantoin eventuell durch wiederholte Extraktion mit Äther und Verdampfen desselben gewonnen. Statt Schwefelsäure kann natürlich auch verdünnte Salzsäure benutzt werden; doch ist deren Verwendung bei Darstellung der leicht löslichen Hydantoine unbequem.

Von den hierher gehörigen Körpern ist bisher keiner nach der oben mitgeteilten Methode gewonnen worden.

Von den Anhydriden der oben beschriebenen Säuren sind noch nicht bekannt: das Anhydrid der Uramido-isovaleriansäure, der Uramido-glutarsäure und der Taurocarbaminsäure; diese drei werden nach dem beschriebenen Verfahren ebenso leicht erhalten wie die übrigen, sollen aber gelegentlich später, wenn es das Interesse erheischt, näher beschrieben werden.

Als Beispiele zur weiteren Stütze der bisherigen Ausführungen und zur Illustration der obigen Methode sind die folgenden Anhydride herausgegriffen worden.

Anhydrid der Urein-propansäure (Lactyl-harnstoff).

Wurde durch Erhitzen der Säure im Ölbad auf 140° erhalten²⁾; ferner als Nebenprodukt bei der Darstellung von Alanin aus Aldehydammoniak und Cyankalium³⁾.

Nach obiger Methode wurde die Substanz in Drusen schöner, langer Nadeln aus Wasser, Alkohol und Äther erhalten; die Ausbeute betrug ca. 90 % der Theorie nach 8-stündigem Kochen von 1.5 g Säure mit $\frac{1}{4}$ -Schwefelsäure.

¹⁾ A. Mouneyrat, diese Berichte **33**, 2393 [1900].

²⁾ Urech, l. c.

³⁾ W. Heintz, l. c.

Im geschlossenen Capillarrohr schmolz sie ohne Aufschäumen bei 147° zu einer klaren Flüssigkeit.

In Wasser löst sie sich leicht; desgleichen in Alkohol und Aceton; ziemlich schwer ist sie in Äther löslich.

Die Stickstoffbestimmung ergab:

0.1534 g Sbst.: 26.60 ccm $\frac{7}{10}$ -H₂SO₄. — 0.2107 g Sbst.: 45.5 g N (15²⁰, 740 mm).

C₄H₆N₂O₂. Ber. N 24.56. Gef. N 24.28, 24.73.

Anhydrid der Uramido-isobutylessigsäure (Isobutylhydantoin).

Erhalten aus Harnstoff und Valeraldehyd-cyanhydrin¹⁾ und durch Erhitzen von Isobutylhydantoinensäure auf 150°²⁾.

Beim Kochen der Uramidosäure mit verdünnter Schwefelsäure, wie oben angegeben, fällt nach dem Erkalten die Substanz in Form großer, glänzender, leucinähnlicher Schuppen aus; diese lösen sich ziemlich leicht in Alkohol, schwerer in Äther, aus dem beim Verdunsten schöne Nadeln auskrystallisieren.

Die Ausbeute betrug ca. 98% der Theorie (bei fünfständigem Kochen von 1 g Säure mit $\frac{7}{4}$ -Schwefelsäure).

Der Schmelzpunkt im geschlossenen Capillarrohr lag bei 212° (kein Aufschäumen).

0.2505 g Sbst.: 31.73 ccm $\frac{7}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1785 g Sbst.: 28.1 ccm N (15.1°, 738 mm).

C₇H₁₂N₂O₂. Ber. N 17.95. Gef. N 17.73, 17.99.

Anhydrid der Uramido-bernsteinsäure (Malyl-ureidsäure).

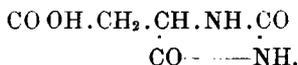
Direkt wurde dieser Körper erhalten durch Schmelzen von Harnstoff und Asparaginsäure³⁾, indirekt durch Schmelzen von Harnstoff mit Asparagin⁴⁾ oder Behandeln von Asparagin mit cyansaurem Kalium⁵⁾ und Kochen der so erhaltenen Produkte mit Salzsäure. Nach den beiden letzteren Methoden entsteht im ersten Falle das Amid der obigen Säure, Malylureid, im zweiten Falle das Amid der Uramidobernsteinsäure (Amido-succinursäure). Das Behandeln mit Säuren wirkt also einmal nur verseifend, das andere Mal verseifend und wasserentziehend; dies ist wohl der Grund, warum die Konstitutionsformel für den obigen

¹⁾ Pinner und Lifschütz, l. c. ²⁾ Hugouenq und Morel, l. c.

³⁾ J. Guareschi, Gazz. chim. ital. 1875, 45; derselbe, Gazz. chim. Ital. 1876, 370; diese Berichte 9, 1435 [1876].

⁴⁾ E. Grimaux, Bull. Soc. Chim. [2] 24, 337 und Compt. rend. 81, 325 [1875].

Körper als nicht feststehend betrachtet wird¹⁾; auf Grund der hier mitgeteilten Bildungsweise erledigt sich die Frage zu Gunsten der von Guareschi gegebenen Darstellung:



Wie bereits erwähnt, entsteht das Anhydrid sehr leicht schon bei Einwirkung stärkerer Säure in der Kälte; da es sehr schwer löslich ist, so lassen sich auf diese Weise große, glänzende, sehr schön und regelmäßig ausgebildete Krystalle erzielen; die hauptsächlich in Einzelindividuen und typischen Zwillingsbildungen auftretende Form ist der sogenannten Sargdeckelform der phosphorsauren Ammon-Magnesia sehr ähnlich; die Krystalle sind jedoch mehr lang gestreckt.

Der Körper ist in Wasser und Alkohol schwer löslich, so gut wie unlöslich in Äther; er schmilzt im geschlossenen Capillarrohr unter Aufschäumen; der Beginn desselben liegt recht scharf bei 207—208°. (Im offenen Capillarrohr erfolgt das Schmelzen weniger scharf bei 215—216°; Grimaux: 215—220°).

0.3854 g Sbst.: 48.68 ccm $\frac{7}{10}$ -H₂SO₄. — 0.2388 g Sbst.: 37.3 ccm N (15.2°, 744 mm).

C₅H₆N₂O₄. Ber. N 17.73. Gef. N 17.69, 17.99.

Anhydrid der β -*p*-Oxyphenyl- α -uramido-propionsäure (Tyrosin-hydantoin).

Diese Substanz ist bisher nur aus dem Harn eines mit Tyrosin gefütterten Kaninchens erhalten worden²⁾.

Hier erscheint also zum erstenmale ihre vollständige Synthese durchgeführt.

Nach 3-stündigem Kochen von 1 g Uramidosäure wurde die Substanz, die schon während des Kochens ausfiel, in Form schöner, langer, farbloser Nadeln in einer Ausbeute von ca. 94% der Theorie erhalten; sie ist in Wasser sehr schwer, viel leichter in Alkohol, ziemlich schwer in Äther löslich. Aus letzteren Lösungsmitteln krystallisiert sie gleichfalls in langen Nadeln. In Alkalien und Ammoniak leicht löslich, fällt sie beim Ansäuern krystallinisch wieder heraus.

Mit Millonschem Reagens reagiert sie wie die Uramidosäure bereits in der Kälte, jedoch langsamer infolge ihrer Schwerlöslichkeit.

Im geschlossenen Capillarrohr schmilzt sie unter Aufschäumen und Zersetzung zu einer braunen Flüssigkeit; das Aufschäumen be-

¹⁾ Vergl. Beilstein, 3. Aufl., I, S. 1383.

²⁾ H. Blendermann, Ztschr. f. physiol. Chem. 6, 234 [1882].

ginnt ziemlich scharf bei 242° bis zur klaren Flüssigkeitsbildung bei 244—245°.

0.1677 g Sbst.: 15.92 g $\frac{1}{10}$ -H₂SO₄. — 0.1425 g Sbst.: 17.0 cem N (15.9°, 744 mm).

C₁₀H₁₀N₂O₃. Ber. N 13.60. Gef. N 13.29, 13.69.

Ohne hier auf die Frage der Uramidosäure-Bildung im Organismus näher einzugehen, möchte ich bei dieser Gelegenheit hervorheben, daß das von Blendermann isolierte Tyrosin-hydantoin höchstwahrscheinlich ein Kunstprodukt gewesen ist, insofern als nicht dieses, sondern die freie Hydantoinensäure primär auftritt; Blendermann gewann seine Substanz durch 2-maliges Ausschütteln des Harnes mit Äther, welcher Prozedur jedoch eine Destillation des Harnes bei stark saurer Reaktion voranging; dabei mußte, wenn Uramidosäure vorhanden war, unter allen Umständen deren Anhydrid entstehen. Blendermann fand ferner die Substanz nur einmal in größerer Menge bei einem Kaninchen, während er sie bei anderen Versuchstieren derselben Art nicht mehr mit Sicherheit aufzufinden vermochte. Die Uramidosäure ist unlöslich in Äther, das Anhydrid löst sich recht schwer; beim 2-maligen Ausschütteln mit Äther werden also nur bei Vorhandensein größerer Mengen Anhydrid merkliche Mengen übergehen. Da die Bildung des letzteren aus der Uramidosäure natürlich von der Kochdauer abhängig ist, und letztere bei Destillation verschiedener Harnmengen sehr verschieden ausfallen wird, so erklärt sich das obige merkwürdige Ergebnis und damit auch obige Annahme ganz ungezwungen.

Ich habe diese Möglichkeit etwas ausführlicher erörtert, weil mir mit Rücksicht auf gewisse Fragen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, die an und für sich recht belanglose Entscheidung wichtig erscheint, ob Uramidosäuren oder deren Anhydride primär im Organismus gebildet werden, resp. im Harn auftreten.

497. Fritz Lippich: Über Uramidosäuren.

(III. Mitteilung.)

[Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Prager Deutschen Universität.]

(Eingegangen am 3. August 1908.)

In der voranstehenden Mitteilung¹⁾ habe ich den Beweis erbracht, daß die Bindung von Harnstoff unter Vermittlung von Barytwasser bei einer ganzen Reihe von Aminosäuren zur Bildung der betreffenden Uramidosäuren führt. Zur Ergänzung des dort Angeführten möchte ich zunächst vorläufig berichten, daß ich auf demselben Wege auch zu den Uramidosäuren der *o*-Amino-benzoesäure (Anthranilsäure), der *m*-Amino-benzolsulfosäure (Metanil-

¹⁾ Fritz Lippich: Über Uramidosäuren. II. Mitteilung.