

# Synthese der $\alpha, \omega$ -Aminoguanidincapronsäure

von

**Fritz Heckel.**

Aus dem II. chemischen Laboratorium der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 9. Juli 1908.)

Von den Spaltungsprodukten, welche aus den Eiweißkörpern durch verschiedene Operationen entstehen, gehört der weitaus größte Teil zu den Aminosäuren und deren Derivaten. Hierher gehören auch die drei Hexonbasen Arginin, Lysin und Histidin. Da ja auch höhere Homologe dieser Basen in den Eiweißkörpern vorkommen könnten, so versuchte ich, die dem Arginin homologe Base, welche um ein Kohlenstoffatom reicher ist, synthetisch darzustellen, um ihre Eigenschaften kennen zu lernen und dadurch deren Auffindung zu erleichtern, falls sie unter den Produkten der Hydrolyse von Eiweißstoffen vorkommen sollte.

Das zur Synthese dieser Base notwendige Lysin wurde aus schwerlöslichen Phosphorwolframat gewonnen, welche durch fraktionierte Fällung eines durch Salzsäure hydrolysierten Caseins mit Phosphorwolframsäure erhalten worden waren. Die Fällung war in vier Fraktionen mit der gleichen Menge Phosphorwolframsäure vorgenommen worden. Ich verwendete die Fällung II und III. Von der Fällung II verwendete ich 2600, von Fällung III 3400 g. Diese Phosphorwolframate wurden getrennt verarbeitet und die Aminosäuren auf die bekannte Weise durch Ätzbaryt in Freiheit gesetzt. Um die Phosphorwolframate vorher in Lösung zu bringen, wurden sie mit

Wasser angerührt und mit Ammoniak versetzt, bis Lösung eingetreten war. Die Lösung des Gemisches der Aminosäuren wurde am Wasserbade bis zur Gewichtskonstanz eingedampft und so ein dicker Syrup erhalten. Dieser wurde mit der zweifachen Menge Wasser und 0·3 Teilen seines Gewichtes fester Pikrinsäure versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich ein schwerlösliches Pikrat aus, und zwar wurden aus der Fällung II 128 g, aus der Fällung III 102 g schwerlösliches Pikrat erhalten. Aus der Fällung IV, von der ebenfalls ein Teil untersucht wurde, war ein schwerlösliches Pikrat nicht mehr zu erhalten, wohl aber ein leichtlösliches, welches sich als Argininpikrat erwies. Es gab nämlich einen deutlichen Schmelzpunkt bei 198°.

Die schwerlöslichen Pikrate wurden mit Alkohol gekocht, um etwa überschüssige Pikrinsäure auszuziehen, und mehrmals aus Wasser umkrystallisiert. Dabei stieg der Schmelzpunkt des Pikrats aus der Fällung II nur langsam von 235 auf 259°, der des Pikrats aus der Fällung III von 233 auf 259° empor. Aus den Mutterlaugen krystallisierten Pikrate aus, welche hauptsächlich aus Argininpikrat bestanden.

Auf diese Weise konnten aus der Fällung II 56 g, aus der Fällung III 34 g schwerlösliches Pikrat mit dem Schmelzpunkt 259° erhalten werden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Lysin bei der fraktionierten Fällung der Spaltungsprodukte von hydrolisierten Eiweißstoffen mit Phosphorwolframsäure vor dem Arginin ausgefällt wird.

Eine Stickstoffbestimmung des Pikrats gab folgende Zahlen:

0·1228 g bei 105° getrocknete Substanz gaben 20·2  $cm^3$  trockenen N bei 20° und 738  $mm$  Barometerstand.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_{12}H_{17}N_5O_9$	Gefunden
N .....	18·70	18·61

Das Lysinpikrat wurde in Wasser aufgeschlemmt, mit überschüssiger Salzsäure versetzt und die freigewordene Pikrinsäure mit Äther ausgeschüttelt, bis sie vollständig entfernt war,

was nach siebenmaligem Ausschütteln der Fall war. Hierauf wurde eingedampft und das abgeschiedene Lysindichlorat einmal aus Wasser umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 51 g Lysindichlorat erhalten.

Eine Chlorbestimmung ergab folgende Werte:

0·4148 g bei 105° getrocknete Substanz gaben 0·1327 g AgCl.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_6H_{14}N_2O_2 + 2HCl$	Gefunden
Cl. ....	32·34	32·18

Mit diesem Lysindichlorat wurde nun analog der Argininsynthese von Schulze und Winterstein<sup>1</sup> die Synthese der nächsthöheren Base versucht. Es wurde aber nicht freies Lysin mit freiem Cyanamid zusammengebracht, sondern wie unten beschrieben verfahren.

25 g Lysindichlorhydrat wurden in 60  $cm^3$  Wasser gelöst, mit der berechneten Menge (27·9 g, 1 Mol) Cyanamidsilber unter Eiskühlung versetzt. Das Cyanamidsilber wurde in fünf Partien zugesetzt, und zwar wurde die folgende Partie Cyanamidsilber erst dann zugegeben, bis die Reaktion auf freies Cyanamid verschwunden war, was daran erkannt wurde, daß eine herausgenommene Probe mit ammoniakalischer Silberlösung keinen gelben Niederschlag von Cyanamidsilber mehr gab. Dieses trat nach Zugabe der ersten drei Partien nach 10 bis 20 Minuten ein.

Der vierte und fünfte Anteil kondensierte sich auch nach zweiwöchentlichem Stehen nicht vollkommen.

Es wurde nun vom abgeschiedenen Chlorsilber abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und im Filtrat die Trennung der Basen nach dem Verfahren von Kossel und Kutscher mit der Abänderung vorgenommen, daß statt Silbersulfat Silbernitrat genommen wurde, weshalb die Fällungen in konzentrierter Lösung vorgenommen werden konnten.

<sup>1</sup> Berl. Ber., 32, III, 3191.

Das Filtrat wurde nämlich auf 1 l aufgefüllt und mit konzentrierter Silbernitratlösung versetzt, bis ein herausgenommener Tropfen einen deutlich gelben Niederschlag gab. Hierauf wurde bei 40° mit gepulvertem Ätzbaryt gesättigt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit konzentrierter Barytlösung gewaschen.

Aus dem Filtrat des Silberniederschlages konnten auf die übliche Weise durch Fällen mit Phosphorwolframsäure 19 g Lysindichlorhydrat wiedergewonnen werden. Der Silberniederschlag wurde nun in Wasser aufgeschlemmt, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und zur Fällung des Silbers Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Schwefelsilber wurde abgesaugt, dreimal ausgekocht, die vereinigten Filtrate von der überschüssigen Schwefelsäure befreit und zum dicken Sirup eingedampft. Dieser krystallisierte nicht. Der Sirup wurde sodann in 200 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit Phosphorwolframsäure gefällt und die Base aus dem Niederschlag durch Ätzbaryt auf die übliche Weise in Freiheit gesetzt. Jedoch wurde das Phosphorwolframat nur in Wasser aufgeschlemmt und nicht durch Zusatz von Ammoniak in Lösung gebracht.

Beim Eindampfen der Filtrate hinterblieb eine stark alkalisch reagierende Base (12 g dicker Sirup), welche wieder nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Es wurde nun versucht, die Base als saures oder neutrales Silbersalz abzuscheiden, was aber nicht gelang, da weitgehende Reduktion beim Eindampfen der Lösungen dieser Salze eintrat. Ebenso konnte auch kein krystallisiertes Pikrat erhalten werden. Deshalb wurde der noch übriggebliebene Teil des Sirups mit verdünnter Salpetersäure neutralisiert und mit überschüssigem gefällten Kupferoxyd gekocht, um auf diese Weise das Kupfersalz zu erhalten. Die Lösung, welche nach dem Abfiltrieren des überschüssigen Kupferoxyds zuerst rein blau war, schied beim Eindampfen am Wasserbad schwarze Flocken ab. Von diesen wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum über Schwefelsäure eindunsten gelassen. Es schieden sich dunkelblaue, krystallinische Plättchen ab, welche nur schwer von der dickflüssigen Mutterlauge zu trennen waren. Die Krystalle wurden einmal aus Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute war aber

sehr gering, weshalb noch einmal 25 g Lysindichlorhydrat mit Cyanamidsilber auf die beschriebene Weise behandelt wurden. Diesmal wurde aber so lange gewartet, bis die Reaktion auf Cyanamid vollständig verschwunden war, was nach vierwöchentlichem Stehen der Fall war. Es wurden aber wieder nur 12 g Sirup erhalten, welcher mit  $\frac{1}{5}$  norm.  $\text{HNO}_3$  genau neutralisiert wurde. Es wurden  $220 \text{ cm}^3$   $\frac{1}{5}$  norm.  $\text{HNO}_3$  verbraucht, was  $8.3 \text{ g}$  der gesuchten Base entsprechen würde.

Es wurde nun wiederum auf die beschriebene Weise das Kupfersalz dargestellt und aus Wasser zweimal umkrystallisiert. Die Krystalle wurden nach dem Absaugen der Mutterlauge mit Alkohol und hierauf mit Äther gewaschen. Ein Teil des Kupfersalzes wurde hierauf sofort analysiert.

$0.1757 \text{ g}$  Substanz gaben  $0.1822 \text{ g}$   $\text{CO}_2$ ,  $0.1002 \text{ g}$   $\text{H}_2\text{O}$  und  $0.0216 \text{ g}$   $\text{CuO}$ .

In 100 Teilen:

	Berechnet für $(\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2)_2 + \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 1 \text{H}_2\text{O}$
C .....	28.85
H .....	5.89
Cu .....	10.92

	Berechnet für $(\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2)_2 + \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$	Gefunden
C .....	27.99	28.29
H .....	6.05	6.33
Cu .....	10.59	9.83

Die Differenz in der Kupferbestimmung dürfte daher rühren, daß sich die Substanz beim Verbrennen stark aufbläht, wodurch ja leicht ein Verlust an Kupferoxyd eintreten kann. Bei der folgenden Verbrennung wurde deshalb das Schiffchen in eine Platinhülse gesteckt.

Die Analyse der über Schwefelsäure im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz ergab folgende Zahlen:

- I. 0·2522 g Substanz gaben 0·2742 g CO<sub>2</sub>, 0·1313 g H<sub>2</sub>O und 0·0352 g Cu O.
- II. 0·1014 g Substanz gaben 21·8 cm<sup>3</sup> trockenen N bei 22° und 751 mm Barometerstand.

In 100 Teilen:

	Berechnet für (C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> + Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Gefunden
C .....	29·77	29·65
H .....	5·71	5·82
N .....	24·88	24·68
Cu .....	11·27	11·18

Der Schmelzpunkt des Kupfersalzes liegt bei 210°. Es schmilzt unter heftigem Aufschäumen.

Die Mutterlauge von diesem Kupfersalz, welche die Hauptmenge der Substanz enthielt, konnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden. Daher wurde das Kupfer durch Schwefelwasserstoff ausgefällt, vom Schwefelkupfer abfiltriert und im Filtrat die Base auf die übliche Weise durch das Phosphorwolframat regeneriert. Es wurde nun versucht, das saure Silbersalz herzustellen.

Die Base wurde zu diesem Zwecke mit konzentrierter Silbernitratlösung versetzt, bis ein herausgenommener Tropfen mit Silbernitrat gerade einen gelblichen Niederschlag gab. Beim Versetzen mit Silbernitrat fiel sofort ein flockiger, ziemlich schwer löslicher Niederschlag aus, das neutrale Silbersalz der Base. Dieses konnte jedoch zur Isolierung der Base nicht verwendet werden, da beim Umkrystallisieren sehr starke Ausscheidung von Silber eintrat, welche vermutlich durch die stark alkalische Reaktion dieses Salzes befördert wird.

Daher wurde das neutrale Silbersalz in das zwar bedeutend leichter lösliche saure Silbersalz verwandelt, indem mit Salpetersäure schwach angesäuert wurde. Beim Eindampfen schied sich wiederum Silber ab, von welchem abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde nun mit einer Mischung von 3 Teilen Alkohol und 1 Teil Äther versetzt, bis gerade eine Trübung eintrat. Es schieden sich zuerst dunkle, harzige Flocken aus, von welchen abgessen wurde (1 g). Dann wurde weiter mit dem Äther-

Alkoholgemisch versetzt. Es schieden sich nun nach mehrstündigem Stehen schöne, nadelförmige Krystalle ab, welche um einen Punkt strahlenförmig gruppiert waren. Diese wurden abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet. Im ganzen wurde 1 g Silbersalz erhalten.

0·2027 g über Schwefelsäure im Vakuum getrocknete Substanz gaben beim Glühen 0·0526 g Ag.

In 100 Teilen:

	Berechnet für $C_7H_{16}N_4O_2 + AgNO_3 + HNO_3$	Gefunden
Ag .....	25·61	25·70

Das Silbersalz gab unter heftigem Aufschäumen einen Schmelzpunkt von 125°. Bei 60° trat Schwärzung des früher vollkommen weißen Salzes ein.

Um das Drehungsvermögen der Base zu bestimmen, wurden 0·6541 g des sauren Silbersalzes mit Schwefelwasserstoff zerlegt, vom Schwefelsilber abfiltriert, gut nachgewaschen und die vereinigten Filtrate auf 7·5  $cm^3$  gebracht. Diese Lösung wurde im 10  $cm$ -Rohr polarisiert. Die Ablenkung betrug 0·35°.

Der angewendeten Menge des Silbersalzes entsprechen 0·4881 g freies Nitrat. Das spezifische Drehungsvermögen des Nitrats ist daher

$$[\alpha]_D = +5·37.$$

Aus der Lösung, mit welcher die Bestimmung des Drehungsvermögens gemacht worden war, wurde die Base durch Fällen mit Phosphorwolframsäure auf die übliche Weise regeneriert und versucht, das Pikrat herzustellen, indem mit der berechneten Menge alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt wurde. Das Pikrat ist aber in Wasser sehr leicht löslich, ebenso auch in Alkohol und fällt durch Zusatz von Äther ölig aus. Das Öl könnte nicht zum Krystallisieren gebracht werden.