

Ueber Cystin und Cystein.

Von

E. Baumann.

(Der Redaktion zugegangen am 19. März 1884.)

Die Mercaptursäuren, welche im thierischen Organismus nach Einführung von Chlor-, Brom- oder Jod-Benzol und anderen aromatischen Substanzen entstehen, werden nach Untersuchungen, welche ich in Gemeinschaft mit C. Preusse ausgeführt habe, beim Kochen mit Mineralsäuren glatt in Essigsäure und Körper von schwach basischen Eigenschaften gespalten, welche in nächster Beziehung zum Cystin stehen¹⁾. Preusse und ich haben die letztgenannten Substanzen als substituirte Cystine betrachtet, indem wir von der Voraussetzung ausgingen, dass dem Cystin die Formel $C_3H_7NSO_2$ zukomme, für welche die uns bekannten Analysen wesentlich besser als für die Formel $C_3H_5NSO_2$ stimmten, welche von einigen Autoren dem Cystin zugeschrieben worden ist.

Vor Kurzem hat Külz²⁾ eine grössere Zahl von Analysen des Cystins, welche mit besonderer Sorgfalt ausgeführt wurden, mitgetheilt und aus denselben für das Cystin die Formel $C_3H_6NSO_2$ ($C_6H_{12}N_2S_2O_4$) abgeleitet. Das Cystin besitzt also nach diesen Versuchen die Zusammensetzung, welche Thaulow demselben zuerst zuschrieb, die dann aber von Gmelin wieder verworfen worden ist²⁾.

Ich habe bisher nur solche Versuche über Cystin mitgetheilt³⁾, welche die Beziehungen der Mercaptursäuren und ihrer Spaltungsprodukte zum Cystin feststellten und das Cystin selbst als ein Derivat der Brenztraubensäure erkennen liessen.

1) Diese Zeitschrift, Bd. V, S. 309 ff.

2) E. Külz: Zeitschrift für Biologie, Bd. 20, S. 1.

3) E. Baumann: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 15, S. 1734.

Hoppe-Seyler's Analysen des Cystins sprachen, so lange es sich nur um die Formeln $C_3H_5NSO_2$ und $C_3H_7NSO_2$ handelte, unzweifelhaft für die letztere, während die Mercaptursäuren und ihre Spaltungsprodukte nicht anders denn als die Substitutionsprodukte des Körpers $C_3H_7NSO_2$ betrachtet werden können.

Da Herr Prof. Külz mir schon vor längerer Zeit mittheilte, dass er mit einer eingehenden Untersuchung über die Zusammensetzung des Cystins beschäftigt sei, beabsichtige ich in der Erwartung der Publikation von Külz, welche kürzlich erfolgt ist, einen Vorrath von Cystin, welchen ich Herrn Prof. Liebreich verdanke, für andere Versuche zu verwerthen. Dabei bin ich auf einem ganz anderen Wege als Külz gleichfalls zu dem Schlusse gelangt, dass die Zusammensetzung des Cystins $C_6H_{12}N_2S_2O_4$ ist.

Löst man Cystin in Salzsäure auf und bringt in die Lösung etwas Zinnfolie, so bemerkt man die Lösung der letzteren ohne jede Spur einer Gasentwicklung; dabei nimmt die Linksdrehung der Lösung stetig ab, ohne indessen ganz zu verschwinden; sie bleibt constant, wenn in der Flüssigkeit selbst eine regelmässige Gasentwicklung sich eingestellt hat. Dewar und Gamgee beobachteten¹⁾, dass bei der Einwirkung von nascirendem Wasserstoff auf Cystin Schwefelwasserstoff entwickelt wird; dieselbe ist aber in der That eine ganz minimale, wie ich schon früher (l. cit.) mittheilte, und nur Spuren des Cystins werden in der von Dewar und Gamgee angegebenen Weise zersetzt. Das Cystin selbst wird so gut wie quantitativ in einen neuen basischen Körper umgewandelt, welcher ein Reduktionsprodukt des Cystins darstellt und in folgender Weise gewonnen wird. Nachdem eine deutliche Gasentwicklung aus der mit Zinn behandelten salzsauren Lösung des Cystins sich eingestellt hat, verdünnt man die Lösung, und behandelt mit Schwefelwasserstoff; die zinnfreie Lösung wird zur Trockene verdunstet; dabei kristallisirt das salzsaure Salz der neuen Base, welches zum Unterschiede von dem salzsauren Cystin, das durch Wasser und

1) Jahresbericht der Chemie 1870, S. 875.

Alkohol theilweise zerlegt wird, in Wasser und in Alkohol sehr leicht und vollkommen sich löst. Die alkoholische Lösung des Salzes gibt, mit Ammoniak vorsichtig neutralisirt, einen feinkörnigen kristallinischen Niederschlag, welcher das Umwandlungsprodukt des Cystins darstellt. Dasselbe ist in Wasser ziemlich leicht löslich, ebenso in Ammoniak, Essigsäure und in den Mineralsäuren. Er ist aber nur in saurer Lösung oder in trockenem Zustande beständig. Die wässerige Lösung gibt beim Stehen an der Luft allmählig Kristalle von in Wasser unlöslichem Cystin; bei vollkommenem Luftabschluss bleibt dagegen auch die wässerige Lösung unverändert. Schnell erfolgt die Umwandlung in Cystin in den alkalischen Lösungen der Substanz und augenblicklich, wenn man zur wässerigen oder sauren Lösung ein gelindes Oxydationsmittel hinzufügt. Besonders charakteristisch ist das Verhalten der Base zu Eisenchlorid, welches in der wässerigen Lösung eine schön indigoblaue Färbung hervorrufft; diese Farbe verschwindet aber fast augenblicklich; die Lösung enthält dann Eisenchlorür und scheidet Cystin in den charakteristischen Kristallen aus. Auch die Lösung des salzsauren Salzes gibt mit Eisenchlorid die blaue Färbung, aber schwächer als die freie Base; überschüssige Salzsäure verhindert die Färbung, nicht aber die Oxydation.

Die Darstellung der freien Base muss wegen der leichten Oxydirbarkeit derselben mit einiger Vorsicht ausgeführt werden; sie gelingt leicht, wenn man bei der Fällung der alkoholischen Lösung des salzsauren Salzes mit Ammoniak jeden Ueberschuss von letzterem vermeidet und den Niederschlag nach dem Auswaschen mit Alkohol im Vacuum schnell trocknet. Die so gewonnene Substanz ist ein weisses lockeres Kristallpulver, das sich von dem Cystin durch die Kristallform, durch die Löslichkeit in Wasser und in Essigsäure, durch die oben genannte Reaktion mit Eisenchlorid unterscheidet. Die Analyse der Substanz ergibt Werthe, welche den vom Cystin ($C_6 H_{12} N_2 S_4 O_4$) verlangten sich nähern, die neue Base aber deutlich als ein Reduktionsprodukt des Cystins erkennen lassen, welchem die dem Cystin früher zugeschriebene

Formel $C_3H_7NSO_2$ zukommt. Um die Beziehungen dieser Substanz zu dem Cystin zu bezeichnen, nenne ich dieses Reduktionsprodukt des Cystins: Cystein.

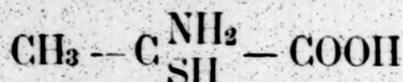
Analysen:

0,2048 gr. Substanz gaben 0,2242 gr. $CO_2 = 0,06114$ gr. C
 $= 29,85\%$ C; und 0,1102 gr. $H_2O = 0,0112$ gr.
 $= 5,95\%$ H.

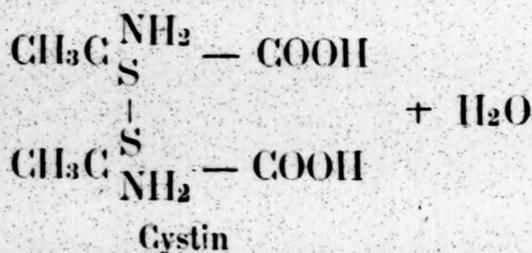
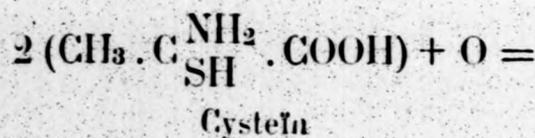
0,1863 gr. Substanz gaben 19,2 cbem. N bei $17,8^\circ$ und
 744 mm. B $= 11,64\%$ N.

	$C_3H_7NSO_2$	$C_6H_{12}N_2S_2O_4$
Gefunden:	Verlangt:	Verlangt:
C 29,85%	29,75%	30,00%
H 5,95 «	5,78 «	5,00 «
N 11,64 «	11,57 «	11,67 «

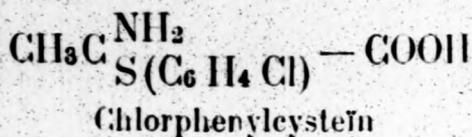
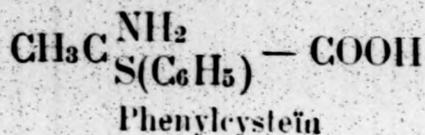
Das Cystein liefert bei der Zersetzung durch Alkalien die gleichen Produkte, wie das Cystin. Die aus dieser Zersetzung für das Cystin abgeleitete Formel



kommt nicht diesem, sondern dem Cystein zu, das sich zum Cystin durchaus verhält wie ein Mercaptan zu dem entsprechenden Disulfid; die Beziehungen beider Körper werden durch folgende Formeln veranschaulicht:



Die früher als substituirte Cystine benannten Verbindungen, wie Phenylcystin und dessen Chlor und Bromderivate sind nunmehr als Cysteine zu bezeichnen.



Auch die aus dem Cystin dargestellte Uramidosäure, welcher nach der von Külz corrigirten Cystinformel die Zusammensetzung $C_8 H_{14} N_4 S_2 O_6$ zukommt, wird mit Zinn und Salzsäure reducirt, wie das Cystin selbst. Das Reduktionsprodukt, die Cysteïnuramidosäure $C_8 H_{18} N_2 SO_3$ ist in Wasser schwer löslich; seine Lösung wird durch Eisenchlorid wie das Cysteïn oxydirt, aber ohne Farbenreaktion.

Ueber diese Körper werde ich später ausführlicher berichten, ebenso über Oxydationsprodukte des Cystins und Cysteïns, welche durch Einwirkung von übermangansaurem Kali gebildet werden.

Das Drehungsvermögen des Cysteïns ist ein sehr viel geringeres als das des Cystins, welches zuerst von Mauthner¹⁾ und von Külz²⁾ bestimmt worden ist, und kann desshalb in etwas verdünnten Lösungen leicht ganz übersehen werden; dieses Verhalten steht im Einklange mit den Beobachtungen über die substituirtten Cysteïne, die Mercaptursäuren und ihre Spaltungsprodukte, welche gleichfalls auf das polarisirte Licht nur sehr schwach einwirken³⁾. Der folgende Versuch erläutert diese Verhältnisse. Eine Lösung von 2,130 gr. Cystin in 15 cem. Salzsäure, mit Wasser auf 100 cem. verdünnt, zeigte im Mittel mehrerer Beobachtungen in einer 2 dem. langen Röhre eine Drehung von $-9^{\circ} 7'$. (Nach Mauthner⁴⁾ beträgt das specifische Drehungsvermögen des Cystins -205.8° , während aus der vorstehenden Beobachtung ein solches von -214° sich berechnen würde; vermuthlich ist der höhere Werth der vorliegenden Beobachtung durch den grösseren Salzsäuregehalt der Lösung bedingt.) Die salzsaure Lösung wurde nun mit Stanniol behandelt, zuerst in der Kälte, nach einigen Stunden in gelinder Wärme bis eine reichliche Wasserstoffentwicklung eintrat. Hierauf wurde die Lösung durch Schwefelwasserstoff vom Zinn befreit und zur Trockene verdunstet; der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die

1) Diese Zeitschrift, Bd. VII, S. 222.

2) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 15, S. 1401.

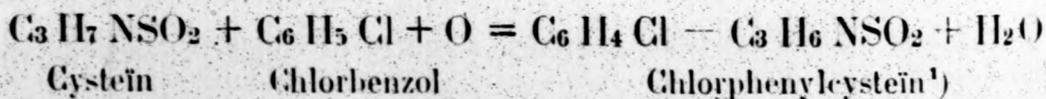
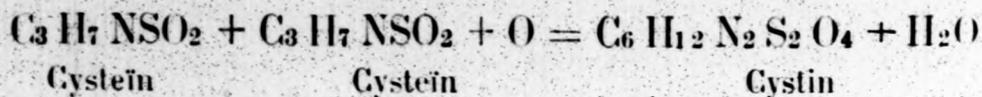
3) Baumann: Ebendasselbst, Bd. 15, S. 1731.

4) Mauthner: Diese Zeitschrift, Bd. 7, S. 225.

Lösung auf 50 cem. verdünnt; diese würde, wenn sie noch alles Cystin enthalten hätte, eine Drehung von $-18^{\circ}14'$ gezeigt haben; die beobachtete Drehung beträgt aber nur $-0^{\circ}45'$ vielleicht noch etwas weniger bis $-0^{\circ}40'$. Diese Lösung wurde mit Eisenchlorid versetzt, wobei die früher beschriebene Reaktion eintrat und die Rückbildung des Cystins erfolgt; durch gleichzeitiges Hinzufügen von Salzsäure wird das Auskrystallisiren des Cystins verhindert. Wurde ein Ueberschuss von Eisenchlorid vermieden, so erhält man auf diese Weise eine fast ungefärbte Lösung, welche alles Eisen als Oxydulsalz enthält. Diese Lösung zeigte wenige Minuten nach dem Zusatz des Eisenchlorids eine Drehung von $-13^{\circ}30'$. Der Versuch zeigt, obschon er nicht ganz genau durchgeführt wurde, dass die Umwandlung des Cysteins in Cystin eine vollständige ist. Gibt man zu der mit Eisenchlorid versetzten Lösung des salzsauern Cysteins Natriumacetat, so kristallisirt alsbald das Cystin aus, und man erhält so die ganze Menge des zu dem Versuche gebrauchten Cystins zurück.

Ein ähnlich leichter Uebergang des Disulfids in das Mercaptan und umgekehrt, wie beim Cystin und Cystein, ist mehrfach beobachtet worden. p-Chlor und p-Brom-Thiophenol in alkoholischer Lösung gehen beim Stehen an der Luft schon nach kurzer Zeit in die entsprechenden Disulfide über. Die kürzlich von Fr. Mylius beschriebenen Amido- und Nitrophenylmercaptane werden durch Eisenchlorid leicht in Disulfide übergeführt, aus welchen man durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure die Mercaptane wieder erhält¹⁾.

Die Entstehung der Mercaptursäuren aus dem Cystein im Organismus erscheint nunmehr als ein der Bildung des Cystins analoger Vorgang:



¹⁾ Franz Mylius: Beitrag zur Kenntniss organischer Thiobasen. Inaug.-Dissert. Berlin 1883.

Die hin und wieder gemachte Beobachtung, dass man aus cystinhaltigem Harn nicht diejenige Menge von Cystin abscheiden kann, welche der beim Kochen des Harns mit Alkali gebildeten Menge von Schwefelmetall entspricht, erklärt sich wohl aus dem Umstande, dass in den Harn ausser Cystin auch das Cystein übergehen kann, welches dort durch die reducirenden Bestandtheile des Harns vor der Oxydation, d. h. der Umwandlung in Cystin geschützt bleibt.

Schliesslich möchte ich noch das Verhalten des Cystins gegen concentrirte Jodwasserstoffsäure erwähnen. Versuche hierüber habe ich schon vor einiger Zeit angestellt in der Hoffnung, durch eine Ersetzung der NH_2 -Gruppe des Cystins durch 1 H-Atom die Thiomilchsäure zu erhalten. Allein das Cystin erwies sich beim Erhitzen mit Jodwasserstoff bis gegen 135° beständig; dabei wird das Cystin nur theilweise in Cystein verwandelt; die Zersetzung geht nicht weiter. Erst über 140° tritt vollkommene Zersetzung ein; dabei wird ein farbloses, leicht flüchtiges, stark nach Mercaptan riechendes Oel in geringer Menge erhalten, daneben in gleichfalls geringer Menge eine flüchtige, nicht schwefelhaltige Säure, während der Stickstoff ganz in Form von Ammoniak ausgetreten ist. Thiomilchsäure konnte unter den Reaktionsprodukten nicht aufgefunden werden, was im Uebrigen wohl dadurch zu erklären ist, dass diese Säure selbst durch die Jodwasserstoffsäure bei hoher Temperatur weiter zerlegt wird. Um so bemerkenswerther sind die Resultate von Mauthner²⁾, welcher beim Erhitzen des Cystins mit Wasser eine stickstofffreie Säure mit dem Kohlenstoffgehalte des Cystins erhalten hat, welche vielleicht zu der Thiomilchsäure in naher Beziehung steht.

1) Die entsprechende Mercaptursäure ist das Acetylderivat des Chlorphenyleysteins, vergl. diese Zeitschrift, Bd. V, S. 531.

2) Mauthner: Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 16, S. 295.

Freiburg i. B., im März 1884.