

## Zur Kenntniss des Cystins und des Cystëins.

Von

**Karl Brenzinger.**

(Mitgetheilt von E. Baumann.)

---

(Der Redaction zugegangen am 25. April 1892.)

---

Das Cystin wurde im Jahre 1810 von Wollaston in Blasensteinen, welche fast ganz aus Cystin bestanden, entdeckt. Als eine schwefelhaltige Substanz ist es von Baudrimont und Malegati (Journal de Pharm., t. 24, p. 663) erkannt worden. Ueber die Zusammensetzung des Cystins gingen die Ansichten der Chemiker lange Zeit auseinander. Prout (Gmelin, Handbuch der org. Chemie, Bd. 5, S. 133) war der Erste, der eine Analyse des Cystins ausführte, dabei jedoch den Schwefelgehalt desselben übersehen hatte, welcher, wie schon erwähnt, von Baudrimont und Malegati (loc. citato) nachgewiesen worden ist.

Thaulow (Annal. der Chemie u. Pharm., Bd. 27, S. 197) führte eine vollständige Analyse des Cystins aus, und stellte auf Grund der erhaltenen Werthe die Formel  $C_3H_6NSO_2$  auf. Diese Formel wurde von Gmelin (Lehrbuch der org. Chemie, 4. Auflage, Bd. 5, S. 133) wegen der unpaaren Atomzahl verworfen und durch  $C_3H_7NSO_2$  ersetzt.

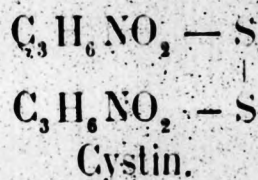
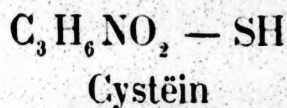
Cramer (Jahresberichte 1865, S. 654) betrachtete das Cystin als dem Serin analog zusammengesetzt und sprach sich für die letztgenannte Formel aus. Dagegen kamen Dewar und Gamgee zu dem Schlusse, dass die Zusammensetzung des Cystins  $C_3H_5NSO_2$  sei (Journ. of Anat. and Phys., Bd. 7, S. 112). Dieselben Autoren geben an, dass bei der

Einwirkung von salpetriger Säure auf das Cystin Brenztraubensäure gebildet würde und betrachteten deshalb das Cystin als  $\beta$ -Amidothiobrenztraubensäure,  $\text{CH}_2(\text{NH}_2) - \text{CS} - \text{COOH}$ .

Hoppe-Seyler (diese Zeitschrift, Bd. 5, S. 330) zeigte aber, dass das Cystin bei der Einwirkung von Alkalien den Stickstoff in Form von Ammoniak völlig abgibt und dabei kein Methylamin, wie nach der Formel von Dewar und Gamgee zu erwarten wäre, liefert. Aus eigenen Analysen des Cystins schloss Hoppe-Seyler, dass die Cystinformel von Dewar und Gamgee unrichtig sei und entschied sich für die ältere Formel  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NSO}_2$ , obwohl seine für Wasserstoff gefundenen Werthe etwas zu niedrig ausgefallen waren.

Bald nachher zeigte Külz auf Grund eigener Analysen und solcher, welche von Laubenheimer und von Tollens (Zeitschrift für Biologie, Bd. 20, S. 6) ausgeführt worden waren, dass nur die von Thaulow aufgestellte Cystinformel  $\text{C}_3\text{H}_6\text{NSO}_2$  mit den analytischen Werthen in gutem Einklange stehe, dass dieselbe jedoch wegen der unpaaren Zahl der ungeradwerthigen Elemente zu verdoppeln sei. Neuerdings ist es Külz gelungen, die Bildung des Cystins bei der Pankreasverdauung nachzuweisen<sup>1)</sup>.

Auf einem ganz anderen Wege als dem der Analyse fand Baumann, dass dem Cystin die von Külz aufgestellte Formel  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{S}_2\text{N}_2\text{O}_4$  in der That zukommt, indem er zeigte, dass das Cystin das Disulfid eines mercaptanartigen Körpers des Cysteins ist, welches die Formel  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NSO}_2$  besitzt. Baumann (diese Zeitschrift, Bd. 8, S. 300) zeigte, dass das Cystin leicht durch Einwirkung von nascirendem Wasserstoff in Cystein umgewandelt wird, und dass Letzteres durch Oxydation an der Luft und durch schwache Oxydationsmittel, wie Eisenchlorid in Cystin zurückverwandelt wird, d. h. dass das Cystin das Disulfid des Cysteins darstellt, wie aus folgenden Formeln ersichtlich ist:



<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biol., Bd. 27, S. 415.



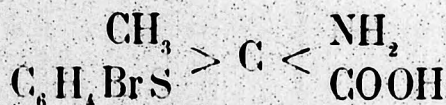
Ueber die Constitution des Cystins und des Cysteins waren von Baumann und Preusse (diese Zeitschrift, Bd. 5, S. 328) schon früher auf indirectem Wege Schlüsse gezogen worden aus der Untersuchung eigenartiger Stoffwechselproducte, welche sie nach Fütterung von Halogenbenzolen aus dem Harn von Hunden gewonnen hatten. Diese Körper sind die sog. Mercaptursäuren, durch deren Untersuchung die genannten Autoren ermittelten, dass sie zum Cystin nicht nur in einer nahen Beziehung ständen, sondern als Substitutionsproducte derselben aufzufassen seien.

Die Mercaptursäuren sind aus dem Harn der Hunde nach Verfütterung von Chlor-, Brom- oder Jod-Benzol erhalten worden. Obwohl es bis jetzt nicht gelungen ist, die Synthesen dieser Körper auszuführen, so ist doch ihre Constitution in unzweifelhafter Weise durch Baumann und Preusse (diese Zeitschrift, Bd. 5, S. 309 ff.), durch Schmitz (Inaugural-Dissertation, Freiburg 1886) und durch König (s. vorstehende Abhandlung) festgestellt worden.

Die Bromphenylmercaptursäure, welche nach Eingabe von Brom-Benzol im Hundeharn auftritt und die Formel  $C_{11}H_{12}NSBrO_3$  besitzt, wird durch starke Säuren in Essigsäure und einen Körper  $C_9H_{10}BrNSO_2$  gespalten, welcher seinerseits ein Bromphenylsubstitutionsproduct des Cysteins ( $C_6H_4Br$ )S —  $C_3H_6NO_2$  darstellt. Die Constitution dieses Körpers wurde aus seiner Zersetzung durch Alkalien, welche im Sinne folgender Gleichung verläuft, abgeleitet:

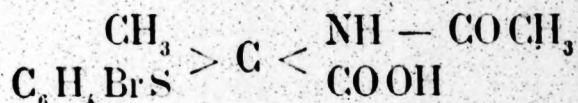


Diese Zersetzung ist nur verständlich, wenn dem Bromphenylcystein die Formel



zugeschrieben wird, nach welcher es als  $\alpha$ -Amidothiobromphenylpropionsäure zu bezeichnen ist. Aus dieser Amidosäure kann durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid ein Acetylderivat gewonnen werden, welches durchaus identisch ist mit

der ursprünglichen Mercaptursäure, und welcher demnach die Formel



zukommt.

Den wichtigsten Punkt der Beweisführung von Baumann und Preusse bildet der Nachweis der Brenztraubensäure, welchem deshalb eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden ist. Da die Brenztraubensäure bei der Einwirkung von Alkalien in der Wärme schnell weiter verändert wird, konnten zunächst nur Umwandlungsproducte derselben, Oxalsäure und Uvitinsäure, nachgewiesen werden. Statt der Brenztraubensäure wurde, wenn die Spaltung des Bromphenylcysteins in der Wärme bei Gegenwart von Natriumamalgam bewirkt wurde, das Reductionsproduct der Brenztraubensäure, die Gährungsmilchsäure erhalten (Baumann und Preusse, loc. cit.). Später, nachdem die ungemein empfindliche Phenylhydrazinreaction der Brenztraubensäure von Emil Fischer entdeckt war, gelang es auch, die Phenylhydrazonbrenztraubensäure unmittelbar aus den Spaltungsproducten der Mercaptursäuren abzuscheiden, wodurch der directe Nachweis der Brenztraubensäure geführt wurde (Schmitz, Inaugural-Dissertation, Ueber Jodphenylmercaptursäure, Freiburg 1886).

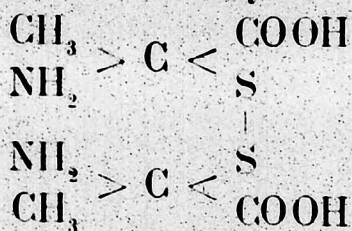
Bei der Vergleichung des Verhaltens des Cystins und der aus den Mercaptursäuren gewonnenen Producte zeigte sich die Analogie nicht nur in der Zusammensetzung, sondern auch bei der Spaltung beider Körper. Da das Cystin beim langen Erhitzen mit Alkalien den Stickstoff völlig in Form von Ammoniak abspaltet, und dass dabei zugleich Schwefelalkali gebildet wird, ist durch quantitative Versuche von Hoppe-Seyler (loc. cit.) gezeigt worden. Baumann (Berichte der D. chem. Gesellschaft, Bd. 15, S. 1734) fand, dass beim Erhitzen des Cystins mit Barytwasser neben geringen Mengen von Oxalsäure eine Säure gebildet wird, welche wie Uvitinsäure, das Umwandlungsproduct der Brenztraubensäure, sich verhält. Dagegen konnte ein directer Nachweis der



Brenztraubensäure unter den Spaltungsproducten des Cystins oder Cystëins bis jetzt nicht geführt werden, weil das Cystin durch Alkalien langsamer zersetzt wird, als die Mercaptursäuren; unter diesen Umständen war es verständlich, dass die gebildete Brenztraubensäure alsbald weiter verändert wurde und nicht mehr durch die Phenylhydrazinreaction nachweisbar war.

Neuerdings haben Baumann und Goldmann (diese Zeitschrift, Bd. 12, S. 261) gezeigt, dass noch in einem anderen Punkte eine Differenz im Verhalten des Cystins und der Mercaptursäuren besteht, insofern das Cystin beim Erhitzen mit Alkalien seinen Schwefel auch beim längeren Erhitzen nicht vollständig abgibt, während die analoge Spaltung der Mercaptursäuren in kurzer Zeit glatt und quantitativ unter Bildung von Mercaptan erfolgt. Diese Differenz kann man durch den Umstand erklären, dass die SH-Gruppe durch die Disulfidbildung, welche bei den Mercaptursäuren ausgeschlossen ist, das von Letzteren abweichende Verhalten des Cystins bedingt.

Auf Grund der früher angeführten Thatsachen, hat Baumann dem Cystin und dem Cystëin folgende Formeln



Cystin



Cystëin

zugeschrieben. Das Cystin ist also das Disulfid der  $\alpha$ -Amidothiomilchsäure.

Für die Zusammengehörigkeit des Cystins und der Mercaptursäuren sprechen ausser der Bildung der Letzteren im Organismus auch weitere von Goldmann und Baumann ausgeführte Versuche über das Verhalten des Cystins selbst im Stoffwechsel von Thieren, durch welche gezeigt wurde, dass nach Eingabe von Cystin nicht nur die Schwefelsäureausscheidung, sondern auch der sogenannte nicht oxydirte Schwefel des Harns in dem Verhältniss, wie diese Stoffe im normalen Harn vorkommen, vermehrt werden.

Für die endgiltige Ermittlung einer Constitutionsformel ist aber in allen Fällen das stärkste Argument auf dem Wege der Synthese zu gewinnen. Und dieser Weg ist für Untersuchungen über Cystin besonders deshalb angezeigt, weil das Cystin selbst als eine seltene und kostbare Substanz nur in kleinen Mengen erhalten werden kann. Durch einen kürzlich hier beobachteten Fall von Cystinurie ist Herr Professor Baumann in den Besitz eines neuen Vorrathes von Cystin gelangt und forderte mich auf, dieses Präparat zunächst zur Herstellung von Verbindungen, durch welche eine weiter gehende Vergleichung der Constitution der Mercaptursäuren und des Cystins geführt werden konnte, zu gebrauchen.

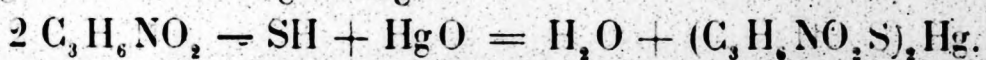
Die mir gestellte Aufgabe bestand zunächst darin, einen Weg aufzufinden, um vom Cystin aus, wenn nicht zu den Mercaptursäuren selbst, so doch zu diesen ganz analog zusammengesetzten Körpern zu gelangen. In Folgendem werden zunächst diejenigen Versuche geschildert, welche zur Darstellung des Aethylcysteins führten. In einem zweiten Theile der vorliegenden Arbeit sind Versuche beschrieben, welche zur Synthese des Cystins führen sollten, ihr Ziel aber bisher nicht erreichten. Die dabei gemachten Beobachtungen dürften vielleicht für Andere, welche ein ähnliches Ziel verfolgen, nicht ganz ohne Interesse sein.

### Erster Theil.

#### 1. Quecksilberverbindung des Cysteins,



Wenn das Cystin das Disulfid des Cysteins darstellt, wie aus früher angeführten Versuchen von Baumann zu schliessen ist, so müsste das Cystein den Mercaptanrest SH enthalten. Es wurde zunächst versucht, Mercaptide des Cysteins herzustellen, um von diesen aus zu anderen Substitutionsproducten des Cysteins zu gelangen. Man konnte erwarten, dass bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd auf das freie Cystein die Bildung des Quecksilbermercaptides im Sinne folgender Gleichung erfolge:





Einige vorläufige Versuche zeigten, dass hierbei nicht obige einfache Reaction eintritt, sondern dass auch die  $\text{NH}_2$ -Gruppe sich an der Umsetzung betheiligt.

Es konnte auf diesem Wege ein krystallisirtes Mercaptid nicht gewonnen werden; die Ausbeute an dem Gemenge der Quecksilberverbindungen war ausserdem dadurch noch beeinträchtigt, dass ein Theil des Cystéins bald wieder in Cystin zurückverwandelt wurde. Es wurde daher auf einem anderen Wege versucht, zur Quecksilberverbindung zu gelangen.

Fügt man zu einer Lösung von salzsaurem Cystéin Quecksilberchlorid, so entsteht sofort ein schwerer krystallinischer Niederschlag in reichlicher Menge. Die von dem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit enthält weder Cystin noch Cystéin und gibt beim Eindampfen viel Salzsäure ab. Bei der Einwirkung des Quecksilberchlorids konnten daher folgende Reactionen eingetreten sein:

- I.  $2 \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2\text{SH} + \text{HgCl}_2 = 2 \text{HCl} + (\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2\text{S})_2\text{Hg}$ .
- II.  $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2\text{SH} + \text{HgCl}_2 = \text{HCl} + \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2\text{SHgCl}$ .
- III. Eine dritte Einwirkung des Quecksilberchlorids konnte darin bestehen, dass das Quecksilberchlorid an die  $\text{NH}_2$ -Gruppe sich anlagerte.

Der gebildete Niederschlag ist in kaltem Wasser und in Weingeist so gut wie unlöslich, auch von siedendem Weingeist wird er nicht aufgenommen. In viel siedendem Wasser löst er sich schwer auf und scheidet sich beim Erkalten in mikroskopisch kleinen Kryställchen wieder ab. Die Quecksilberverbindung ist chlorhaltig. Die Reaction war somit nicht ausschliesslich im Sinne der ersten Gleichung erfolgt, und die Analyse ergab, dass keine einheitliche Substanz vorlag.

Bei der Analyse wurden folgende Werthe erhalten:

#### Chlorbestimmung.

- I. 0,1899 gr. Substanz (exsiccator trocken) lieferten 0,1203 gr.  $\text{AgCl}$ , entsprechend 15,63%  $\text{Cl}$ .
- II. 1,0027 gr. Substanz gaben 0,6532 gr.  $\text{AgCl}$ , gleich 16,20%  $\text{Cl}$ .

Die erste Chlorbestimmung wurde durch Eintragen der mit Soda gemengten Substanzen in einen Silbertiegel, in dem

sich schmelzender Salpeter befand, ausgeführt. Bei einer zweiten Chlorbestimmung wurde die Substanz mit reinem Aetznatron längere Zeit gekocht und das dabei in Lösung gegangene Chlornatrium in gewöhnlicher Weise bestimmt.

#### Quecksilberbestimmung.

I. 0,2223 gr. Substanz lieferten 0,1475 gr.  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ , entsprechend 56,58%  $\text{Hg}$ .

II. 0,3167 gr. Substanz gaben 0,21265 gr.  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ , gleich 56,99%  $\text{Hg}$ .

Die Bestimmungen des Quecksilbers wurden in folgender Weise bewerkstelligt: Die in concentrirter Salzsäure gelöste Substanz wurde mit rauchender Salpetersäure versetzt, bis die stürmisch eintretende Oxydation beendet war. Alsdann wurde, ohne einzudampfen, zu der erkalteten Flüssigkeit phosphorige Säure hinzugefügt und das abgeschiedene Calomel gewogen.

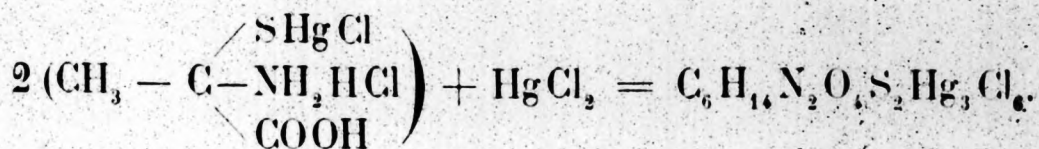
Die nach Carius' Methode ausgeführte Schwefelbestimmung ergab folgende Werthe:

0,2084 gr. Substanz lieferten 0,1020 gr.  $\text{BaSO}_4$ , gleich 6,62%  $\text{S}$ .

Aus der Stickstoffbestimmung resultirten die Zahlen:

0,4403 gr. Substanz gaben bei 20° C. und 743 mm. B. 10 cbcm. Stickstoff, entsprechend 2,73%  $\text{N}$ .

Die bei der Analyse erhaltenen Werthe zeigen, dass die Reaction in der Hauptsache nach Reaktionsgleichung No. II verlaufen ist. Zunächst traten zwei Moleküle Quecksilberchlorid mit dem salzsauren Cystein in Reaction unter Bildung einer wasserlöslichen Verbindung, welche auf zwei Moleküle salzsaures Cystein zwei Moleküle Sublimat enthielt. Erst auf Zusatz von einem dritten Molekül Quecksilberchlorid entstand ein bleibender Niederschlag, dem wahrscheinlich folgende Zusammensetzung zukommt:



Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, stimmen die analytischen Daten auf diese Formel nicht scharf. Am stärksten



ist die Abweichung zwischen dem gefundenen und dem berechneten Chlorgehalt, welcher beinahe 4% beträgt.

		Berechnet für		Gefunden:	
		$C_6H_{14}N_2S_2O_4Cl_6Hg_3$ :		I.	II.
$C_6$	= 72	= 6,82%	—	—	
$H_{14}$	= 14	= 1,34 »	—	—	
$N_2$	= 28	= 2,68 »	2,73%	—	
$S_2$	= 65	= 6,06 »	6,62 »	—	
$O_4$	= 64	= 6,06 »	—	—	
$Cl_6$	= 213	= 20,18	15,63%	16,20%	
$Hg_3$	= 600	= 56,87	56,68 »	56,99 »	
		1055	100,01.		

Dass hauptsächlich der Chlorgehalt abweichend vom berechneten Werthe gefunden worden ist, findet seine Erklärung ohne Zweifel darin, dass die locker gebundene Salzsäure schon durch Wasser abgespalten wird. Krystallisirt man die Quecksilberverbindung aus Wasser um, so ist das Filtrat reichlich chlorhaltig, durch Schwefelwasserstoff wird aus dem Filtrat ferner Quecksilbersulfid abgeschieden. Auch mit kaltem Wasser findet schon eine Abspaltung von Chlorwasserstoffsäure statt. Das umkrystallisirte Product enthält zum Beispiel nur noch den dritten Theil vom früher angegebenen Chlorgehalte, während der Quecksilbergehalt unverändert bleibt, wie aus folgender Analyse ersichtlich ist:

0,2457 gr. Substanz lieferten 0,0627 gr. AgCl, entsprechend 6,22% Cl.  
0,2457 gr. Substanz gaben 0,1615 gr. HgS, gleich 56,61% Hg.

Das Resultat dieser Analyse ist verständlich, denn beim Erhitzen mit Wasser wird nicht nur Salzsäure, sondern auch Quecksilberchlorid abgespalten. Die ursprüngliche Quecksilberverbindung gibt schon beim Trocknen unter  $100^\circ$  Salzsäure reichlich ab; beim Erhitzen über  $100^\circ$  färbt sie sich allmählig dunkel und schliesslich wird Schwefelquecksilber abgespalten. Im Vacuum findet eine beständige, wenn auch geringe Abnahme statt, wie aus folgenden Wägungen ersichtlich ist:

1,3661 gr. der lufttrockenen Substanz verloren nach 15stündigem Verweilen über Schwefelsäure 0,0716 gr. Nach weiteren 15 Stunden ergab sich eine Differenz von 0,0182 gr.: nach 3 Stunden betrug der Gewichtsverlust 0,0075 gr., nach einer vierten und fünften Wägung 0,0036 und 0,0012 gr. Der

Gesamtverlust in 39 Stunden betrug 0,1021 gr., also zwischen sieben und acht Procent der angewandten Substanz.

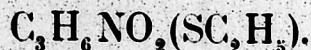
Dass der Quecksilberverbindung die oben angeführte Formel  $C_6H_{14}N_2S_2O_4HgCl_6$  zukommt, wurde noch auf einem anderen Wege ermittelt. Bei einem Versuche wurde ganz reines Cystin in Cystein verwandelt und die Lösung desselben mit einer Quecksilberchloridlösung von bekannter Stärke versetzt, bis auf weiteren Zusatz von Quecksilberchlorid kein Niederschlag mehr gebildet wurde. Es zeigte sich hierbei, dass auf ein Molekül Cystin oder zwei Moleküle Cystein fast genau drei Moleküle Quecksilberchlorid verbraucht wurden, wie aus folgendem Versuche hervorgeht:

2,4 gr. Cystin wurden durch Reduction in Cystein übergeführt. Das staubtrockene salzsaure Salz des Cysteins wurde in Wasser gelöst und dieser Lösung allmählig eine Sublimatlösung von 8 gr. Sublimat, gleich drei Molekülen in 180 gr. Wasser hinzugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde lufttrocken gewogen; seine Menge betrug 9,6 gr., die Theorie würde 9,8 gr. erfordert haben. Beim Zusammenbringen von Quecksilberchlorid und salzsaurem Cystein beobachtet man, dass der erst entstandene Niederschlag in einem Ueberschuss von salzsaurem Cystein sich wieder auflöst. Erst wenn nahezu 120 chem. der Quecksilberchloridlösung verbraucht sind, wird ein bleibender Niederschlag erzeugt, der sich auf weiteren Zusatz von 60 chem. der Sublimatlösung vermehrt. In dem Filtrate ist Salzsäure reichlich, Quecksilber nur in Spuren nachweisbar. Der so erhaltene Niederschlag stellt somit das zusammengesetzte Mercaptid des Cysteins dar. Es lag nahe zu versuchen, ob nicht durch Einwirkung von Alkalien Beseitigung vom überschüssigen Quecksilberchlorid erzielt und dadurch das einfache Mercaptid erhalten werden könnte. Zu diesem Zwecke wurde mit Natriumcarbonat digerirt; dabei wurde reichlich Chlor abgespalten; durch Bildung von Quecksilberoxyd färbte sich der Niederschlag bei gewöhnlicher Temperatur gelb; es gelang jedoch nicht, eine Trennung des muthmasslichen Mercaptides von dem beigemengten Quecksilberchlorid oder Oxyd zu bewirken. Für die Darstellung



der Quecksilberverbindung des Cystëins ist es keineswegs erforderlich, das reine Cystin zu verwenden. Man erhält diese Substanz vielmehr eben so gut, wenn man Cystinsteine direct verarbeitet, weil die Quecksilberverbindung aus ziemlich stark saurer Lösung so gut wie vollständig abgeschieden wird. Die Substanzen, welche neben dem Cystin in den Cystinsteinen enthalten sind, wie phosphorsaure Magnesia, Kalk, Ammoniak und oxalsaure Verbindungen bleiben in Lösung. Die Abscheidung der Quecksilberverbindung des Cystëins kann daher mit Vortheil dazu benützt werden, um den Cystingehalt in Cystinsteinen direct zu bestimmen. Bei der Bestimmung ist ein Ueberschuss von Quecksilberchlorid thunlichst zu vermeiden, da derselbe ein längeres Auswaschen der Quecksilberverbindung bedingen würde, wodurch auch Salzsäure und Quecksilberchlorid abgespalten würden. Man erreicht dieses leicht, wenn man die Menge Quecksilberchloridlösung von bekannter Stärke sich merkt, welche gerade nöthig war, um einen bleibenden Niederschlag zu bilden, man titirt also sozusagen und fügt dann zur völligen Abscheidung die Hälfte der schon verbrauchten Menge Sublimatlösung noch hinzu. Der Niederschlag wird sehr rasch abgesaugt und lufttrocken gewogen.

## 2. Aethylcystëin,



Da es nicht gelungen war, das Quecksilbermercaptid frei und in reinem Zustande zu isoliren, so wurden Versuche gemacht, die oben beschriebene Quecksilberbindung zur Darstellung von Substitutionsproducten des Cystëins zu benützen. Nach mehreren vergeblichen Versuchen gelang es, eine Methode aufzufinden, den Rest des Quecksilberchlorids, welcher durch Schwefelbindung im Cystëin enthalten ist, durch eine Aethylgruppe zu ersetzen und auf diesem Wege das Aethylcystëin darzustellen.

5 gr. eines 90procentigen Cystinsteines wurden in salzsaures Cystëin übergeführt und daraus mittelst Quecksilberchlorid 18 gr. der Quecksilberverbindung erhalten; die angewandte Cystinmenge betrug nach der erhaltenen Ausbeute

an der Quecksilberverbindung zu schliessen  $\frac{1}{4}$  gr. = 4,5 gr. Cystin. Die 18 gr. Mercaptid wurden mit 100 ccm. Aethylalkohol übergossen und 60 gr. Aethyljodid hinzugegeben. Wurde das Gemisch am aufsteigenden Kühler auf dem Wasserbade unter häufigem Umschütteln erwärmt, so zwar, dass die Temperatur auf 60—70° blieb, so bemerkte man nach ungefähr einer Viertelstunde, dass die Quecksilberverbindung sich auflöste, und dass nach drei Viertelstunden die Einwirkung beendet und Alles in Lösung gegangen war. Die weingelb gefärbte Lösung wurde in Wasser gegossen, wobei das Quecksilberjodid in gelben Krystallen sich abschied, die beim Reiben mit einem Glasstabe roth wurden. Die abfiltrirte Lösung wurde zur Entfernung des Aethyljodids auf dem Wasserbade kurze Zeit erwärmt und zur Entfernung des Quecksilbers mit Schwefelwasserstoff behandelt. Die vom Schwefelquecksilber abfiltrirte Lösung wurde bei 70° auf ein kleines Volumen verdunstet, mit Ammoniumcarbonat genau neutralisirt und mit der 25fachen Menge absolutem Alkohol versetzt. Dabei entstand eine reichliche krystallinische Fällung einer farblosen Substanz, welche durch Umkrystallisiren aus 50procentigem Weingeist gereinigt wurde.

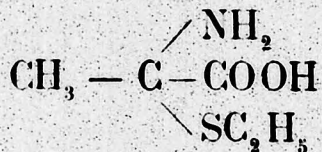
Aus der weingeistigen Lösung krystallisiren perlmutterglänzende Blättchen. Dieselben fühlen sich fettig an und werden nur schwer von Wasser benetzt. Die Lösung zeigt keinen besonderen Geschmack und reagirt neutral. Die Substanz schmilzt bei 226—228° und färbt sich braun. Die Analyse ergab folgende Werthe:

- I. 0,1426 gr. Substanz gaben 0,2102 gr. CO<sub>2</sub>, gleich 40,18% C, und 0,100 gr. H<sub>2</sub>O, entsprechend 7,77% H.  
 II. 0,0993 gr. Substanz lieferten 0,1590 gr. BaSO<sub>4</sub>, gleich 21,96% S.  
 III. 0,0816 gr. Substanz ergaben bei 17° C. und 737 mm. B. 6,9 ccm. feuchten Stickstoff, entsprechend 9,41% N.

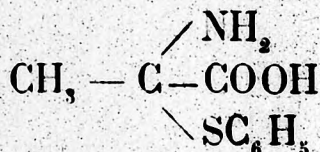
		Berechnet für	Gefunden:
		C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NSO <sub>2</sub> :	
C <sub>5</sub>	= 60	= 40,26%	40,18%
H <sub>11</sub>	= 11	= 7,31 »	7,77 »
N	= 14	= 9,34 »	9,41 »
S	= 32	= 21,54 »	21,96 »
O <sub>2</sub>	= 32	= 21,54 »	—
		<hr/>	
		149	99,99%



Aus der Analyse ist ersichtlich, dass ein Aethylsubstitutionsproduct des Cysteins erhalten worden ist. Der Körper entspricht in seiner Zusammensetzung vollständig den von Baumann und Preusse (loc. cit.) beschriebenen Phenylcystein, wie durch folgende Formeln zum Ausdruck kommt:



Aethylcystein



Phenylcystein.

Beide Körper unterscheiden sich dadurch, dass das Letztere in Wasser schwer löslich ist. Das Aethylcystein verbindet sich mit Salzsäure, in welcher es noch reichlicher löslich ist, als in Wasser. Beim Verdunsten der Salzsäure hinterbleibt eine strahlig krystallinische Masse, welche das salzsaure Salz des Aethylcysteins darstellt. In Natronlauge ist es unter schwacher Rothfärbung, welche beim Erhitzen wieder verschwindet, löslich. Das salzsaure Salz gibt mit Platinchlorid ein Doppelsalz, welches in Wasser leicht löslich ist. Aus der wässerigen Lösung wird auf Zusatz von Alkohol ein undeutlich krystallinisches, gelb gefärbtes Doppelsalz ausgeschieden. Das in Wasser gelöste freie Aethylcystein reagirt mit Quecksilberchlorid nur allmählig und erzeugt mit demselben eine weisse krystallinische Fällung, die in heissem Wasser löslich ist und beim Erkalten in mikroskopischen Krystallen sich wieder abscheidet.

Die Cystine sind optisch activ. Das spezifische Drehungsvermögen des Cystins in ammoniakalischer Lösung ist nach Külz  $-142,02^\circ$  (Berichte der D. chem. Gesellschaft, Bd. 15, S. 1401), in saurer Lösung nach Mauthner  $-205,8^\circ$  (diese Zeitschrift, Bd. 7, S. 225). Baumann (diese Zeitschrift, Bd. 8, S. 303) fand das spezifische Drehungsvermögen des Cystins in stark saurer Lösung zu  $-214^\circ$ . Das Drehungsvermögen des Cysteins ist viel geringer als das des Cystins. Nach einem Versuche Baumann's (loc. cit.) berechnet sich das spezifische Drehungsvermögen des Cysteins in salzsaurer Lösung auf  $-12^\circ 36'$ . Ebenso gering ist das Drehungsvermögen der Mercaptursäuren und der aus denselben gewonnenen optisch

activen Producte. Nach Schmitz (Inaugural-Dissertation, Freiburg 1886, S. 13) beträgt bei der Jodphenylmercaptursäure der Werth für  $[\alpha]_D - 10^\circ 40'$ .

Stärker drehend als das Cystein in saurer Lösung und die Mercaptursäuren zeigt sich das freie Aethylcystein. Die mit der 5procentigen wässerigen Lösung im Laurent'schen Halbschatten-Apparat ausgeführten Drehungsbestimmungen gaben folgende Ablenkungen:

1. Ablesung	— $2^\circ 50'$
2. »	— $2^\circ 50'$
3. »	— $2^\circ 52'$
4. »	— $2^\circ 48'$
5. »	— $2^\circ 52'$
6. »	— $2^\circ 47'$

Mithin im Mittel —  $2^\circ 49'$ . Daraus ergibt sich für  $[\alpha]_D - 28^\circ 18'$ . Demnach ist das Drehungsvermögen des freien Aethylcysteins ungefähr  $2\frac{1}{2}$  mal stärker, als das des Cysteins. Indessen ist auch hier der Einfluss des Lösungsmittels wie beim Cystin selbst ein bedeutender. Beobachtungen mit einer 10procentigen Lösung des salzsauren Aethylcysteins, bei Ausschluss von überschüssiger Salzsäure, ergaben viel niedrigere Werthe.

Eine 10procentige Lösung des salzsauren Salzes des Aethylcysteins gibt folgende Ablenkungen:

1. Ablesung	— $1^\circ 12'$
2. »	— $1^\circ 03'$
3. »	— $1^\circ 09'$
4. »	— $1^\circ 12'$
5. »	— $1^\circ 15'$
6. »	— $1^\circ 20'$

Mithin im Mittel  $1^\circ 11'$  in der 1 dm.-Röhre. Daraus ergibt sich für  $[\alpha]_D$  der Werth  $11^\circ 50'$ , ein Werth, der dem des salzsauren Cysteins schon sehr nahe kommt, Letzteres zeigt für  $[\alpha]_D$  den Werth —  $12^\circ 36'$ .

### 3. Spaltung des Aethylcysteins durch Alkalien.

Wenn das Aethylcystein die durch seine Zusammensetzung und durch die Art seiner Bildung angezeigte, dem Phenylcystein analoge, Constitution besitzt, so musste es wie



dieses bei den Einwirkungen von Alkalien glatt zerlegt werden in Aethylmercaptan, Ammoniak und Brenztraubensäure. Ein qualitativer Versuch ergab zunächst, dass beim Erhitzen der Substanz mit Natronlauge und Bleiacetat kein Schwefelblei mehr abgeschieden wurde, obwohl vollständige Zersetzung unter Ammoniakentwicklung eintrat. Die Flüssigkeit färbte sich etwas braun. Beim Erwärmen mit Aetznatron allein tritt neben Ammoniak bald ein sulfidartiger Geruch auf. Bringt man das Aethylcystein mit Natronlauge und etwas Fehling'scher Lösung zusammen, so findet beim Erwärmen auf 80° nach einiger Zeit die Abscheidung eines käsig flockigen, schwach gelblich gefärbten Niederschlages statt, welcher unschwer als die Kupferverbindung des Aethylmercaptans zu erkennen war. Bringt man den abfiltrirten Niederschlag mit Salzsäure zusammen und erwärmt, so tritt ein intensiver Geruch nach Aethylmercaptan auf, durch welches ein Bleipapier, das man darüber hält, citronengelb gefärbt wird. Der auf diese Weise durch Zersetzen mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung aus dem Aethylcystein gewonnene Kupferniederschlag wurde analysirt und eine Kupferbestimmung als Kupfersulfür ergab folgende Resultate:

0,0725 gr. Substanz ergaben 0,0308 gr.  $\text{Cu}_2\text{S}$ , entsprechend 33,87% Cu.

	Berechnet für	Gefunden:
	$\text{Cu}(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$ :	
Cu =	34,05%	33,87%.

Es besteht also hinsichtlich der Abspaltung des Mercaptans und Ammoniaks zwischen Aethyl- und Phenylcystein kein Unterschied. Dagegen gelang es nicht, das dritte Spaltungsproduct des Aethylcysteins, die Brenztraubensäure, als Phenylhydrazinbrenztraubensäure nachzuweisen.

Die Ursache dieses unerwarteten Verhaltens des Aethylcysteins wurde erkannt, als Bromphenylcystein, welches von den früheren Arbeiten her sich noch in der Sammlung des Laboratoriums befand, und Aethylcystein, von jedem 0,1 gr., unter gleichen Bedingungen mit alkalischer Kupferlösung erhitzt wurden. Dabei zeigte sich, dass die Abscheidung des Kupfermercaptides in beiden Fällen ziemlich gleichzeitig begann, wenn man beide Substanzen bei einer Temperatur von ca. 90°

der Einwirkung von Aetznatron und Fehling'scher Lösung aussetzte. Allein bei der Zersetzung des Phenylcystöins ist diese Spaltung in acht Minuten beendet. Filtrirt man nach dieser Zeit das Kupfermercaptid ab und erhitzt das Filtrat weiter mit Fehling'scher Lösung zum Sieden, so findet keine weitere Bildung von Kupfermercaptid mehr statt. Ganz anders bei dem Aethylcystöin. Filtrirt man hier nach acht Minuten das gebildete Mercaptid ab und erhitzt das Filtrat von Neuem mit Fehling'scher Lösung, so entsteht wieder ein Niederschlag von Kupfermercaptid, der bei fortgesetztem Erhitzen noch beträchtlicher ist, als die zuerst erhaltenen Mengen. Erst nach dreiviertelstündigem Erhitzen von 0,1 gr. Aethylcystöin mit Fehling'scher Lösung und Natronlauge war die Spaltung beendet und wurde beim weiteren Kochen kein Mercaptid mehr abgeschieden.

Wenn man das Bromphenylcystöin mit 10procentiger Natronlauge einige Minuten bis zum Sieden erhitzt, mit Essigsäure ansäuert, vom abgeschiedenen Bromphenylmercaptan abfiltrirt und die Flüssigkeit mit essigsauerm Phenylhydrazin versetzt, so krystallisirt in kurzer Zeit die Phenylhydrazinbrenztraubensäure in feinen langen Nadeln, welche die Flüssigkeit bald ganz erfüllen, aus. Diese Reaction gelingt bei dem Aethylcystöin nicht. Die Ursache des Ausbleibens derselben konnte in der langsamen Zersetzung des Aethylcystöins gesucht werden, indem die allmählig abgespaltene Brenztraubensäure durch das Alkali in bekannter Weise weiter umgewandelt wird. Um diese Annahme auf ihre Richtigkeit zu prüfen, wurden einige Tropfen Brenztraubensäure mit 10procentiger Natronlauge auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei zeigte sich, dass nach fünf Minuten langem Erhitzen durch die Phenylhydrazinreaction in der angesäuerten Flüssigkeit die Brenztraubensäure noch deutlich und reichlich nachgewiesen werden konnte. Wurde aber zwanzig Minuten lang erhitzt, so gab die mit Essigsäure angesäuerte Lösung kein Brenztraubensäurehydrazon mehr. Es genügt somit, die Brenztraubensäure nur halb so lange mit Natronlauge zu erhitzen, als zur Zersetzung des Aethylcystöins erforderlich ist, damit die der

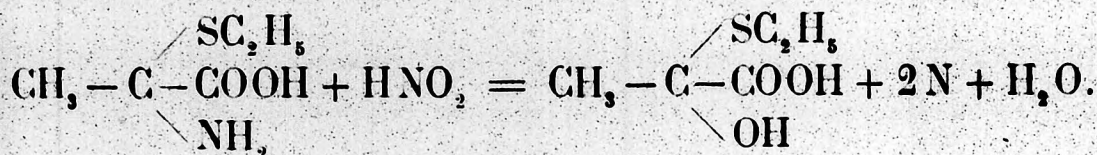


Flüssigkeit zugesetzte Brenztraubensäure völlig verschwindet. Durch dieses Verhalten ist also eine Erklärung dafür gegeben, weshalb bei der Zersetzung des Aethylcystéins die Brenztraubensäure durch die ungemein empfindliche Phenylhydrazinprobe nicht nachgewiesen werden konnte.

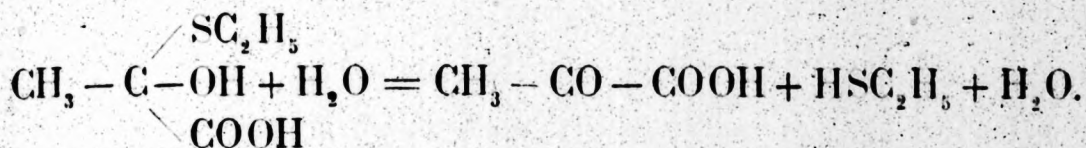
Bei der Wichtigkeit, welche dem Nachweise der Brenztraubensäure bei der Zersetzung des Aethylcystéins zukommt, wurde auf verschiedenen anderen Wegen die Spaltung des Aethylcystéins vorgenommen, in der Erwartung, dadurch Phenylhydrazinbrenztraubensäure zu bekommen. Es zeigte sich, dass schon das Erhitzen mit Natriumcarbonat in Lösung genügt, um aus dem Aethylcystéin Mercaptan abzuspalten; allein die Zersetzung geht in diesem Falle so langsam vor sich, dass die etwa dabei gebildete Brenztraubensäure durch die längere Dauer der Einwirkung der Sodalösung wiederum zersetzt wird. Controlversuche mit Brenztraubensäure, welche mit derselben Lösung eine halbe Stunde erhitzt wurde, zeigten, dass nach dieser Zeit die Brenztraubensäure aus der Lösung verschwunden war. Erhitzen des Aethylcystéins mit freiem Phenylhydrazin führte zu keinem besseren Resultate, ebenso wenig als durch Erhitzen von Aethylcystéin mit essigsaurem Phenylhydrazin auf 130° Phenylhydrazinbrenztraubensäure abgeschieden werden konnte.

Die Brenztraubensäure selbst kann man wohl mit Phenylhydrazin oder essigsaurem Phenylhydrazin längere Zeit auf 110—130° erhitzen, ohne dass das gebildete Hydrazon wesentlich weiter verändert wird; es muss also hier keine Zersetzung des Aethylcystéins erfolgt sein.

In dem Aethylcystéin ist nach dem früher Ausgeführten ohne allen Zweifel eine NH<sub>2</sub>-Gruppe enthalten. Es war dadurch die Möglichkeit gegeben, aus dem Aethylcystéin durch Einwirkung von äquivalenten Mengen salpetriger Säure die sehr unbeständige Aethylmercaptanbrenztraubensäure zu erhalten, eine Reaction, die im Sinne folgender Gleichung verlaufen würde:



Letztere Säure ist sehr unbeständig und wird schon durch Wasser in Aethylmercaptan und Brenztraubensäure zersetzt.



Zu diesem Versuche wurden 1,5 gr. Aethylcystein in Wasser gelöst, mit 0,7 gr. Natriumnitrit zusammengebracht und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Schon in der Kälte trat Gasentwicklung ein, die aber verhältnissmässig geringfügig blieb. Es schien erforderlich, die Reaction durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade zu unterstützen; hierbei wurde die Gasentwicklung etwas reichlicher, blieb aber immer noch träge. Es schien indessen so, als ob diese Reaction nicht in dem beabsichtigten Sinne verlief. Aus der langsamen Gasentwicklung konnte man schliessen, dass die Einwirkung der salpetrigen Säure nicht glatt verlief. In dem Reactionsproducte wurde auf Zusatz von essigsäurem Phenylhydrazin keine Spur von Brenztraubensäurehydrazon gebildet. Auch hier ist der Umstand störend und kann als Ursache des Misslingens der Reaction angesehen werden, dass die Brenztraubensäure selbst schon in Berührung mit salpetriger Säure bei gewöhnlicher Temperatur eine weiter gehende Zersetzung erleidet. Ein Controlversuch zeigte, dass einige Tropfen Brenztraubensäure, welche in wenig Wasser gelöst waren, auf Zusatz von salpetrigsaurem Natron schon nach fünf Minuten in der Flüssigkeit durch die Phenylhydrazinprobe nicht mehr nachweisbar waren. In diesem Falle wurde die noch in der Flüssigkeit vorhandene salpetrige Säure durch einige Krystalle von Harnstoff beseitigt, bevor das Phenylhydrazin hinzugegeben wurde. Dieser Versuch zeigt auch dadurch, warum und weshalb es im Gegensatz zu den Angaben von Dewar und Gamgee (loc. cit.) nicht möglich ist, aus dem Cystin durch Einwirkung von salpetriger Säure Brenztraubensäure in Substanz zu erhalten.

Bei der Zersetzung des Aethylcysteins durch Alkalien wurde noch eine Beobachtung gemacht, welche ich nicht



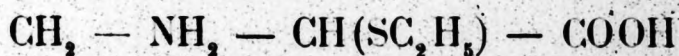
unerwähnt lassen darf. Baumann und Preusse haben gezeigt, dass bei der Zersetzung der Mercaptursäuren und des Phenylcysteins die Abspaltung von Ammoniak und Mercaptan immer gleichzeitig erfolgt. In gleicher Weise hat Baumann beim Cystin beobachtet, dass die Abspaltung des Schwefels und Ammoniaks bei der Einwirkung von Alkalien auch gleichzeitig eintritt. Erhitzt man das Aethylcystein mit Natronlauge zum Sieden, so kann man durch Quecksilberoxydulpapier das Auftreten des Ammoniaks unmittelbar nach der reichlichen Abscheidung des Kupfermercaptides wahrnehmen. Erhitzt man aber das Aethylcystein gerade auf diejenige Temperatur, bei welcher die Spaltung überhaupt eintritt, so ist die Entwicklung des Ammoniaks erst dann deutlich zu beobachten, wenn die Abscheidung des Kupfermercaptides nahezu beendet ist.

Erwärmt man 0,1 gr. Aethylcystein mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung auf  $70-75^{\circ}$ , so tritt während zweier Stunden die Abscheidung des Kupfermercaptids auf, ohne dass mehr als Spuren von Ammoniak nachweisbar sind. Nach zwei Stunden stellen sich die Abscheidungen des Mercaptides ein; an ihre Stelle tritt nun eine Ausscheidung von Ammoniak ebenfalls allmählig ein. Dieselbe kann während einer Stunde mit Quecksilberoxydulpapier nachgewiesen werden, eine Reaction, die im Zeitraum der ersten zwei Stunden nicht zu erhalten ist. Am folgenden Tage kann durch Aufkochen noch mehr Ammoniak erhalten werden.

0,1 gr. Aethylcystein würden 0,0114 gr. Ammoniak liefern; 0,1 gr. der Chlorphenylmercaptursäure dagegen bloß 0,00621 gr. Bei der Chlorphenylmercaptursäure konnte die geringere Ammoniakmenge bei gleicher Temperatur unter denselben Bedingungen und bei gleichem Flüssigkeitsvolumen schon nach dreiviertel Stunden mit Quecksilberoxydulpapier nachgewiesen werden. Es scheint demnach, dass auch die Ammoniakentwicklung beim Aethylcystein träger und langsamer verläuft, als beim Phenylcystein, respective der Mercaptursäure.

Aus dem Vorstehenden ist ersichtlich, dass das Aethyl- und Phenylcystein unter dem Einflusse von Alkalien unter

Ammoniak- und Mercaptan-Bildung zerlegt werden und dass die Spaltung wesentlich schneller verläuft bei dem Phenylcystein als bei dem Aethylcystein. Der Grund dieses ungleichen Verhaltens kann durch die festere Bildung des Restes der Thioäthylgruppe gegeben sein. Ob eine solche wirklich statt hat, konnte durch den Versuch nicht in anderer Weise, als es geschehen ist, nachgewiesen werden. So beachtenswerth die geringen Differenzen in der Zersetzung der beiden Cysteine auch sind, so können dieselben doch nicht, namentlich im Hinblick auf die früher ausgeführten Controlversuche mit der Brenztraubensäure für eine verschiedene Constitution der beiden Cysteine geltend gemacht werden. Man darf vielmehr in der Thatsache, dass das Aethylcystein auf dem früher geschilderten Wege aus dem Cystin dargestellt werden kann, und dass dieses Aethylcystein, was die Abspaltung von Ammoniak und Mercaptan anbelangt, sich so wie das Phenylcystein verhält, eine Bestätigung der von Baumann (loc. cit.) begründeten Constitution des Cystins erblicken. Das von Baumann aus dem Cystin, wenn auch in geringer Menge, erhaltene Umwandlungsproduct der Brenztraubensäure, die Uvitinsäure, ist bei den von mir angestellten Versuchen der Spaltung des Aethylcysteins nicht aufgesucht worden, weil dazu die zur Spaltung des Aethylcysteins verwendeten Mengen nicht gross genug waren. Wollte man für das Aethylcystein, beziehungsweise das Cystin eine andere als die oben aufgestellte Formel annehmen, so bliebe nur die Möglichkeit, dass das Schwefelatom und die Amidogruppe an zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen sitzen. Es würden dann für Aethylcystein die beiden folgenden Formeln in Betracht kommen:



$\alpha$ -Thioäthyl- $\beta$ -amidopropionsäure

und



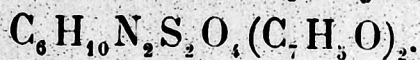
$\alpha$ -Amido- $\beta$ -thioäthylpropionsäure.

Keine dieser beiden Formeln würde die Thatsache erklären können, dass Ammoniak und Mercaptanunter der Einwirkung von siedendem Alkali gleichzeitig abgespalten



werden. Keine der beiden Formeln würde überhaupt die relativ leichte und vollständige Abspaltung des Mercaptanrestes erklären können, denn solche Körper, in welchen ein oder zwei Mercaptanreste an einem Kohlenstoffatom gebunden sind, an welches nur Kohlenstoff- und Wasserstoffatome ausserdem geknüpft sind, spalten beim Erhitzen mit Alkalien kein Mercaptan ab. Während zum Beispiel die Thioglycolsäure beim Erhitzen mit Bleioxyd und Natronlauge alsbald Schwefelblei gibt, spaltet die Thiophenylglycolsäure selbst beim langen Kochen mit Natronlauge kein Mercaptan ab. Ich habe mich durch besondere Versuche von diesem Verhalten der Thioglycolsäure und der Thiophenylglycolsäure überzeugt. Auch die Dithioäthylpropionsäure  $\text{CH}_3 - \text{C}(\text{SC}_2\text{H}_5)_2\text{COOH}$  spaltet beim Erhitzen mit Alkalien keine Spur von Aethylmercaptan ab. Ebenso wenig wäre die Abspaltung von Ammoniak beim Kochen mit Sodalösung verständlich, wenn im Cystin oder Aethylcystein die Gruppe  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  oder die Gruppe  $=\text{CHNH}_2$  enthalten wäre. Denn weder das  $\alpha$ -Alanin noch das  $\beta$ -Alanin geben beim Erhitzen mit wässrigem Aetznatron Ammoniak ab.

#### 4. Ueber Benzoylcystin.



Von Baumann und Udránszky (diese Zeitschrift, Bd. 15, S. 79) sind vor Kurzem Versuche angestellt worden, einen ursächlichen Zusammenhang des gleichzeitigen Auftretens von Cystin und von Diaminen bei der Cystinurie aufzufinden. Bei diesen Versuchen wurde das Cystin in Form von Benzoylcystin aus dem Harne gewonnen. Die nach und nach gesammelte Menge der Benzoylverbindung des Cystins wurde mir von Herrn Professor Baumann behufs weiterer Verarbeitung übergeben. Das Benzoylcystin ist schon von Baumann und Goldmann (diese Zeitschrift, Bd. 12, S. 254) erwähnt worden. Indessen ist dieser Körper noch nicht eingehender geschildert, auch ist noch keine Vorschrift für die Darstellung dieser Substanz veröffentlicht worden. Es mag daher hier wohl am Platze sein, dieses nachzuholen und auch

einige wenige Salze desselben, soweit das kostbare Material deren Darstellung gestattete, zu beschreiben.

2 gr. reines Cystin wurden in wenig 10procentiger Natronlauge gelöst und die Flüssigkeit mit Wasser auf 110 ccm. verdünnt. Man fügte weitere 50 ccm. Natronlauge und 6 ccm. Benzoylchlorid hinzu und schüttelte, bis der Geruch nach Benzoylchlorid völlig verschwunden war. Die Flüssigkeit wurde sodann auf drei Liter verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die bei der ebengenannten Reaction als Nebenproduct auftretende Benzoësäure blieb bei dem Flüssigkeitsvolumen von drei Litern zum grössten Theil in Lösung, das wasserunlösliche Benzoylcystin schied sich dabei in überraschender Weise in Form einer dicken Gallerte aus, so zwar, dass der Kolben beim Umwenden keine Flüssigkeit ausfliessen liess. Die Gallerte wurde durch Schütteln und Zertrennen mit einem Glasstabe in der Flüssigkeit vertheilt und durch Absaugen gesammelt. Das an der Luft getrocknete unreine Präparat wurde zur weiteren Reinigung in wenig 10procentiger Natronlauge aufgelöst, die Lösung mit Wasser auf drei Liter verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die jetzt benzoësäurefrei, jedoch wieder gallertartig sich abscheidende Substanz wurde schliesslich aus mässig verdünntem Alkohol umkrystallisirt, wobei sich blumenkohlartige Massen ausscheiden, die aus feinen biegsamen Nadeln bestehen, welche geringen Seidenglanz besitzen. Der Schmelzpunkt dieser Substanz liegt bei  $180-181^{\circ}$ , beim weiteren Erhitzen tritt Zersetzung ein. Von Goldmann und Baumann (diese Zeitschrift, Bd. 12, S. 255) ist derselbe zu  $156-158^{\circ}$  angegeben. Es scheint, dass hier kein vollständig reines Benzoylcystin vorgelegen hat.

Die Benzoylirung verläuft bei der angewandten Menge von 6 ccm. Benzoylchlorid nicht quantitativ, man gewinnt etwa nur die Hälfte des Cystins als Benzoylcystin; die andere Hälfte des Cystins bleibt in der Mutterlauge und kann daraus durch eine zweite Benzoylirung gewonnen werden. Man dampft die schwach saure Flüssigkeit vorsichtig und bei gelinder Wärme auf ein kleines Volumen ein und schüttelt noch einmal auf die gleiche Weise mit Benzoylchlorid und Natronlauge.



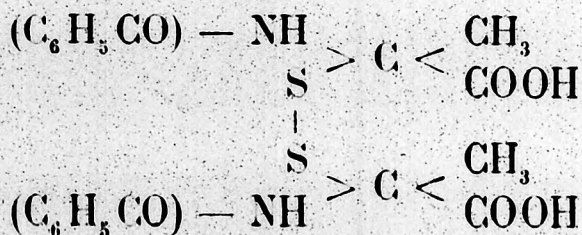
Die Ausbeute entspricht in dem Falle des zweimaligen Benzoylirens nahezu der Theorie: 2 gr. Cystin würden 3,8 gr. liefern, beim Versuche ergaben sich 3,5 gr. Dem Benzoylcystin kommt die Formel  $C_6H_{10}N_2S_2O_4(C_7H_5O)_2$  zu, wie aus der Analyse hervorgeht:

- I. 0,1135 gr. Substanz gaben 0,2225 gr.  $CO_2$ , gleich 53,45% C. und 0,051 gr.  $H_2O$ , entsprechend 4,91% H.  
 II. 0,2161 gr. lieferten bei 29° C. und 737 mm. B. 13,6 ccm. feuchten Stickstoff, gleich 6,68% N.  
 III. 0,1012 gr. Substanz ergaben 0,1047 gr.  $BaSO_4$ , gleich 14,18% S.

Zusammenstellung der gefundenen mit den der Formel entsprechenden Zahlen:

	Berechnet für		Gefunden:
	$C_6H_{10}N_2S_2O_4(C_7H_5O)_2$ :		
$C_{20}$	= 240	= 53,57%	53,45%
$H_{20}$	= 20	= 4,46 >	4,91 >
$S_2$	= 64	= 14,28 >	14,18 >
$N_2$	= 28	= 6,25 >	6,68 >
$O_6$	= 96	= 21,43 >	—
	448	99,99.	

Gemäss seiner Bildung aus Cystin (vergl. E. Goldmann und Baumann, diese Zeitschrift, Bd. 12, S. 255) kommt dem Benzoylcystin folgende Formel zu:



Es stellt also die Dibenzoylverbindung des Cystins dar. Dieselbe ist in Wasser so gut wie unlöslich, ebenso wenig wird sie von verdünnten oder concentrirten Säuren gelöst, da sie keine Salze mehr mit denselben bilden kann. In Alkohol und Aether ist das Benzoylcystin jedoch löslich und kann durch Letzteren aus Flüssigkeiten ausgeschüttelt werden. In verdünnter Natronlauge löst es sich auf und erzeugt mit viel Natronlauge ein krystallinisches Natronsalz, aus welchem durch Salzsäure wieder die charakteristische Gallerte von Benzoylcystin gefällt wird. Mit Natronlauge gekocht, verhält es sich wie das Cystin, bildet jedoch ausser Ammoniak und Schwefel-

alkali noch Benzoësäure. Aus Carbonaten treibt es Kohlensäure aus. In Aetzbaryt löst es sich leicht auf, die Lösung liefert beim Eindampfen das



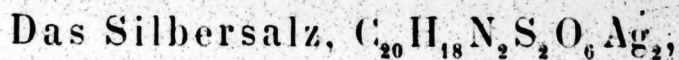
das in feinen biegsamen, alkohol- und wasserlöslichen Krystallen sich abscheidet.

#### Barytbestimmung.

0,1168 gr. Substanz des wasserfreien Salzes lieferten 0,0467 gr.  $BaSO_4$   
= 23,50%; die Theorie verlangt 23,49% Ba.

#### Krystallwasserbestimmung.

0,19235 gr. Substanz gaben bei 140° C. 0,0252  $H_2O$  ab = 13,05%;  
die Theorie verlangt 13,37%  $H_2O$ .



entsteht beim Fällen von neutralem Bariumsalz mit neutralem, salpetersaurem Silber als flockiger, lichtempfindlicher Niederschlag. Derselbe ist krystallwasserfrei und löst sich kaum in Wasser und Alkohol; von warmem Ammoniak wird es leicht gelöst. Die ammoniakalische Lösung wird mit verdünnter Salpetersäure gallertartig gefällt.

#### Silberbestimmung.

0,0931 gr. Substanz hinterliessen beim Glühen 0,0304 metallisches Silber,  
entsprechend 32,65%; die Theorie erfordert 32,62%.

Es ist nicht gelungen, aus dem Benzoylcystin ein Benzoylcystein darzustellen. Die zu diesem Zwecke versuchte Reduction mit Zinn und Salzsäure (das Benzoylcystin wurde vorher in etwas Alkohol gelöst) führte zur Abspaltung von Benzoësäure und Bildung von Cystein. Das vom Zinn befreite Filtrat wurde zur Trockene verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit einigen Tropfen Eisenchlorid oxydirt. Es trat die für das Cystein bekannte indigblaue Färbung auf, die rasch wieder verschwand. Beim Ansäuern mit Salzsäure wurde jedoch keine gallertartige Fällung erhalten, sondern aus der angesäuerten Flüssigkeit konnte Benzoësäure durch Ausschütteln mit Aether gewonnen werden. Ein anderer Theil des nicht oxydirten Rückstandes gab mit Quecksilberchlorid die für das



Cystein charakteristische Fällung. Es war somit wohl eine Reduction vor sich gegangen, jedoch verlief dieselbe anders als angestrebt wurde. Das Molekül des Benzoylcystins wurde in Benzoësäure und Cystein zerlegt.

Das Benzoylcystin wird in der Kälte von concentrirter Salzsäure weder gelöst, noch angegriffen. Wendet man bei der Einwirkung der Salzsäure dagegen eine Temperatur von  $100-110^{\circ}$  an und erhitzt in geschlossenen Röhren 18—20 Stunden, so tritt eine allmälige Lösung des Benzoylcystins ein. In dem Maasse, als die Lösung erfolgt, spaltet sich auch Benzoylcystin in seine Componenten Benzoësäure und Cystin. Der langsame Verlauf dieser Reaction erklärt sich aus der geringen Löslichkeit der Benzoylverbindung. Auf diesem Wege kann man aus dem Benzoylcystin das Cystin glatt und quantitativ wieder gewinnen.

##### 5. Versuch der Darstellung einer Uramidosäure.

Das Benzoylcystin gibt keine Uramidosäure mehr; die Bildung einer derartigen Substanz wird durch die Gegenwart der Benzoylgruppe im Amidreste ausgeschlossen. Dagegen kann man das Cystin durch Anlagerung von Isocyansäure in einen zusammengesetzten Harnstoff überführen. Diese Reaction ist analog der Bildung der Hydantoinsäure aus Amidoessigsäure und kann folgendermassen eingeleitet werden:

2,4 gr. Cystin wurden mit 3 gr. cyansaurem Kali und circa 20 cbcm. Wasser auf dem Wasserbade schwach erwärmt. Nach einiger Zeit wurden weitere  $2\frac{1}{2}$  gr. cyansaures Kali hinzugefügt. Beim längeren Erwärmen trat allmähig unter Braunfärbung Lösung ein. Man liess über Nacht stehen und erwärmte am anderen Tage vor dem Ansäuern mit Schwefelsäure auf  $70^{\circ}$  Grad. Als der sehr stechende Geruch der Cyansäure völlig verschwunden war, wurden die Sulfate mit Alkohol ausgefällt und die Flüssigkeit unter Zusatz von 25 cbcm. verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade eingedampft. Der aus heissem Wasser umkrystallisirte Rückstand lieferte gelblich weisse, undurchsichtige und undeutliche Blättchen, die im kalten Wasser kaum löslich sind. Trotz zwei- bis dreimaligem Um-

krystallisiren aus heissem Wasser veränderten die Krystalle ihren Habitus nicht wesentlich und konnten nicht in besserer Form erhalten werden. Die Krystalle zersetzten sich beim Erhitzen unter Entwicklung von Ammoniak, ohne zu schmelzen. Sie sind in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich; auch in kaltem Weingeist lösen sie sich schwer. Beim Umkrystallisiren setzte sich die Anfangs stark sauer reagirende Substanz in einen völlig neutralen Körper um, von welchem schliesslich nur eine kleine Menge in reinem Zustande erhalten wurde. Eine Kohlen- und Wasserstoffbestimmung zeigte, dass die zuerst gebildete Uramidosäure sich in das zugehörige Hydantoin verwandelt hatte:

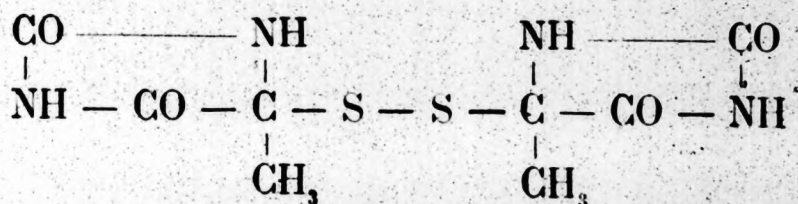
0,1201 gr. Substanz gaben 0,1473 gr.  $\text{CO}_2$ , entsprechend 33,44% C, und 0,0445 gr.  $\text{H}_2\text{O}$ , gleich 4,11% H.

Berechnet für die Uramidosäure:		Berechnet für das Uramidosäureanhydrid:	
C	= 29,44%	C	= 33,10%
H	= 4,29 %	H	= 3,44 %

Gefunden:

33,44%  
4,11 %

Der neuen Verbindung kommt somit die Constitutionsformel zu:



#### Zusammenstellung der bis jetzt gewonnenen Resultate.

- I. Das Cystein reagirt mit Quecksilberchlorid unter Bildung des Atomcomplexes —  $\text{SHgCl}$ .
- II. Das Quecksilbersalz liefert mit Jodäthyl Aethylcystein.
- III. Das Aethylcystein spaltet wie das Phenylecystein mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung gekocht, Mercaptan und Ammoniak ab, zersetzt sich jedoch langsamer als das Phenylecystein.
- IV. Beim Aethylcystein ist durch alkalische Mittel, sowie durch salpetrige Säure die Brenztraubensäure als



Spaltungsproduct nicht nachweisbar, weil Letztere zu leicht weiter verändert wird.

- V. Das Cystin bildet ein Benzoylderivat, welches durch Salzsäure in Benzoësäure und Cystin gespalten wird.
- VI. Das Cystin bildet mit Isocyansäure eine Uramidosäure, welche durch Abspaltung von Wasser leicht in das entsprechende Hydantoin übergeht.

### Zweiter Theil.

Die im zweiten Theil der Arbeit zu beschreibenden Versuche einer Synthese des Cystins haben ihren Endzweck nicht erreicht. Immerhin sind die dabei gemachten Beobachtungen wenigstens zum Theil insofern von Bedeutung, als sie wohl den einen oder anderen Weg als besonders geeignet erscheinen lassen, auf welchem diese Synthese vielleicht ausgeführt werden kann. Wenn dem Cystin die früher aufgestellte Formel zukommt, so würde ein einfacher Weg zu seiner Synthese vom  $\alpha$ -Alanin oder der Brenztraubensäure ausgehen.

Aus dem Alanin könnte Cystin entstehen, wenn Ersteres beim Erhitzen mit Schwefel unter Schwefelwasserstoffentwicklung sich mit diesem verbindet im Sinne der Gleichung:

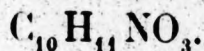


Der Versuch zeigte, dass beim Erhitzen des Alanins mit Schwefel zwar Schwefelwasserstoff entwickelt wird, dabei aber immer andere Reactionen unter Abspaltung von Wasser eingeleitet werden, bei welchen nie Spuren von Cystin entstehen.

Günstigere Bedingungen, als das Alanin, schien für manche synthetische Versuche das Benzoylalanin darzubieten, welches, wie Baum (diese Zeitschrift, Bd. 9, S. 467) gezeigt hat, leicht durch Benzoylirung aus dem Alanin erhalten werden kann. Bei der Darstellung grösserer Mengen dieses Körpers wurde das folgende Verfahren, welches in einigen Punkten von der von Baum benützten Methode abweicht, als zweckmässig gefunden.

Da über das Benzoylalanin bis jetzt nur einige dürftige Angaben vorliegen, gebe ich im Folgenden auch meine Beobachtungen über diese Substanz wieder.

### 1. Benzoylamidopropionsäure,



10 gr. Alanin wurden in 100 gr. Wasser und 300 cbcm. 10procentiger Natronlauge gelöst, und mit 45 cbcm. Benzoylchlorid unter guter Kühlung durchgeschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Das gebildete Benzoylalanin und die Benzoësäure wurden mit Salzsäure abgeschieden und getrocknet. Ein Theil des trockenen Productes wurde mit fünf Theilen Aether zur Entfernung der Benzoësäure ausgeschüttelt und die letzten Spuren von Benzoësäure mit Petroläther ausgewaschen. Durch Umkrystallisiren des Rückstandes aus heissem Wasser erhält man reines Benzoylalanin vom Schmelzpunkt 165—166° (vergl. Baum, diese Zeitschrift, Bd. 9, S. 467). Das Benzoylalanin löst sich in 250 Theilen kaltem Wasser; aus gesättigten Lösungen scheidet es sich in sechsseitigen Blättchen aus. In Alkohol ist es leicht, in Aether schwer löslich, doch kann es aus wässerigen Lösungen mit viel Aether ausgeschüttelt werden. In Petroläther ist es unlöslich. Es ist wie die Hippursäure nicht unzersetzt flüchtig; bei der trockenen Destillation entsteht Benzoësäure, Ammoniak, Wasser, Benzonitril und Kohlensäure. Die Alkalisalze sind in Wasser sehr leicht löslich. Das Bariumsalz wurde in Form einer gummiartigen Masse erhalten. Die Blei- und Quecksilberverbindungen sind in Wasser unlösliche amorphe Niederschläge. Beim Erhitzen des Benzoylalanins in Lösung mit Kupferhydroxyd erhält man krystallisirte blaugrüne Salze. Silberoxyd wird beim Erwärmen mit der wässerigen Lösung des Benzoylalanins gelöst. Beim Erkalten krystallisirt das Silbersalz in lichtbeständigen Blättchen aus, die sich sehr schwer in Wasser, leicht in kaltem Ammoniak lösen. Dasselbe ist unlöslich in Alkohol. Die Analyse stimmt für die Formel  $C_{10}H_{10}NO_3Ag$ .

#### Silberbestimmung.

0,1935 gr. Substanz gaben beim Glühen 0,0696 metallisches Silber, entsprechend 35,99% Ag; die Theorie verlangt 36%.



## 2. Benzoylamidopropionsäureäthylester,



Da das Benzoylalanin bei der trockenen Destillation sich vollständig zersetzt, so wurde der Ester dargestellt, um denselben in später zu beschreibender Weise mit Schwefel in Reaction zu bringen. Durch die Anwendung des Esters sollte auch der Abspaltung von Carboxyl bei diesem und anderen Versuchen vorgebeugt werden. Zur Darstellung des Esters wurde eine alkoholische Lösung von Benzoylalanin mit trockenem Salzsäuregas gesättigt und über Nacht stehen gelassen. Beim Uebersättigen der Flüssigkeit mit Natronlauge wurde der Ester abgeschieden und durch einmalige Krystallisation aus heissem Wasser rein dargestellt. Er bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 76—77°. Aus 20 gr. Benzoylalanin wurden 18 gr. Ester gewonnen.

## Analyse:

- I. 0,1951 gr. Substanz lieferten 0,4694 gr. CO<sub>2</sub>, entsprechend 65,04% C, und 0,1252 gr. H<sub>2</sub>O = 7,13% H.  
 II. 0,1761 gr. Substanz gaben bei 10° C. und 755 mm. B. 9,8 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 6,62% N.

Berechnet für		Gefunden:
C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> :		
C <sub>12</sub>	= 144 = 65,16%	65,04%
H <sub>15</sub>	= 15 = 6,78 »	7,13 »
N	= 14 = 6,33 »	6,62 »
O <sub>3</sub>	= 48 = 21,72 »	—
	<hr/> 221	
	99,99%	

Der Ester ist fast unlöslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Aether. Ueber 270° siedet der Ester, wobei aber stets unter Bildung gefärbter Producte Zersetzung eintritt, so zwar, dass man aus dem Destillate nur einen kleinen Theil der unveränderten Substanz wieder gewinnen kann.

Zur weiteren Charakterisirung der Benzoylamidopropionsäure wurde noch ihr Amid dargestellt.

Benzoylamidopropionsäureamid,  $C_{10}H_{12}N_2O_2$ .

3 gr. Aethylester werden mit 50 ccm. starkem wässerigem Ammoniak kurze Zeit erwärmt und 12 Stunden bei Seite gestellt. Beim Eindampfen der Flüssigkeit erhält man kleine Krystalle, die aus verdünntem Alkohol sich in dicken Nadeln vom Schmelzpunkt  $226-227^\circ$  ausscheiden. Die Krystalle sind weiss und sehen etwas verwittert aus. In Wasser sind sie schwer, in Alkohol leicht löslich. Erhitzt man sie über ihren Schmelzpunkt, so tritt vollständige Zersetzung ein.

## Stickstoffbestimmung.

0,1881 gr. Substanz gaben 22,2 ccm. feuchten Stickstoff bei  $10^\circ C.$  und 753,5 mm. B., entsprechend 14,01 %.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{10}H_{12}N_2O_2$ :	
14,57 % N	14,01 % N.

## 1. Versuche mit der Benzoylverbindung des Alanins.

Mit der freien Säure, sowie mit dem Ester wurden folgende Versuche in synthetischer Richtung ausgeführt. Es war denkbar, dass das Wasserstoffatom des mittelständigen Kohlenstoffatoms durch Chlor ersetzbar sei, welches dann leicht gegen die SH-Gruppe ausgetauscht werden konnte. Concentrirtes Chlorwasser wirkte jedoch in der Weise ein, dass Benzoësäure gebildet wurde, ohne dass es gelungen ist, ein Chlorproduct zu isoliren. Um die schädliche Wirkung des Wassers zu umgehen, wurde die Bromirung in Chloroformlösung versucht, jedoch ohne besseren Erfolg. Es wurde nämlich jedesmal der Stickstoff in Form von Bromammonium ausgeschieden, so dass angenommen werden musste, dass trotz der schützenden Benzoylgruppe die Bromirung dennoch am Imidwasserstoff stattgefunden hat.

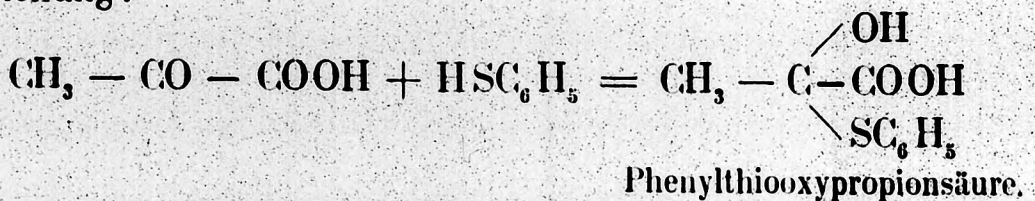
Werden Ester und Schwefel in Reagirröhren zusammengeschmolzen, so entweichen Ströme von Schwefelwasserstoff. Die nach dem Erhitzen erhaltene Reactionsmasse wurde zur Abspaltung der Benzoylgruppe mit Salzsäure im Rohre erhitzt, vom Schwefel abfiltrirt und mit Natronlauge und Bleiacetat direct auf Cystin geprüft. Es fand keine Abspaltung von Schwefelblei statt. Schwefelchlorür  $S_2Cl_2$  ist ohne Einwirkung auf den Ester.



## 2. Versuche mit der Brenztraubensäure.

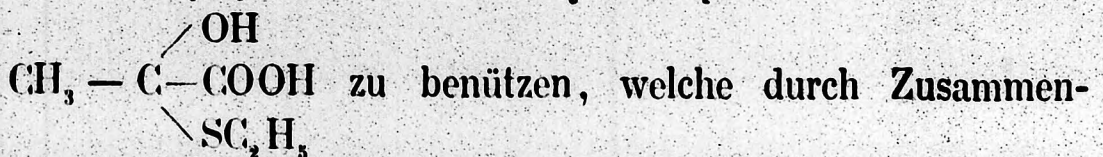
Nachdem die Versuche, von Alanin aus zum Cystin zu gelangen, fehlgeschlagen waren, wurde bei weiteren Versuchen die Brenztraubensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

Baumann (Berichte der D. chem. Gesellschaft, Bd. 18, S. 263) hat schon früher versucht, ein durch die Phenylgruppe  $C_6H_5$  substituirtes Cystein darzustellen. Er ging dabei von der Phenylthioxypropionsäure aus, welche man leicht erhält, wenn Brenztraubensäure und Phenylmercaptan zusammengebracht werden. Die Reaction vollzieht sich nach folgender Gleichung:



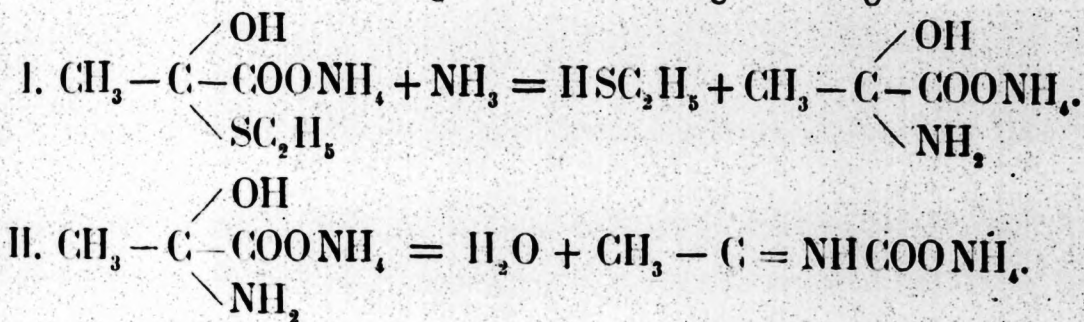
Letztere Säure krystallisirt zwar, ist aber im Uebrigen recht unbeständig, so dass es nicht gelungen ist, Chlor oder die Amidogruppe in dieselbe einzuführen. In ähnlichem Sinne wirkte König (Inaugural-Dissertation, Erlangen 1887). Derselbe versuchte es, von der Chlorbenzolsulfinsäure und der Brenztraubensäure aus zu der recht beständigen p-Chlorphenylsulfonoxypropionsäure zu gelangen. Es trat hier jedoch Zersetzung der Brenztraubensäure ein.

In dem Aethylcystein haben wir einen Körper kennen gelernt, dessen schwerere Zersetzbarkeit Alkalien gegenüber ohne Zweifel durch die festere Bindung der Thioäthylgruppe bedingt ist. Es lag daher nahe, zu versuchen, zur Synthese des Aethylcysteins die Aethylmercaptanbrenztraubensäure

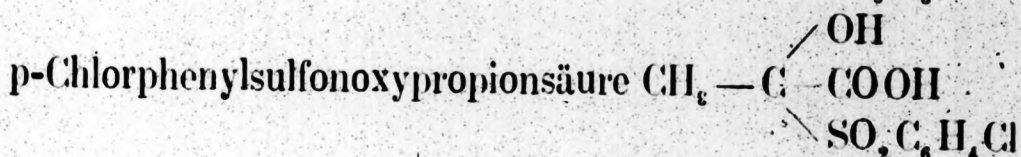
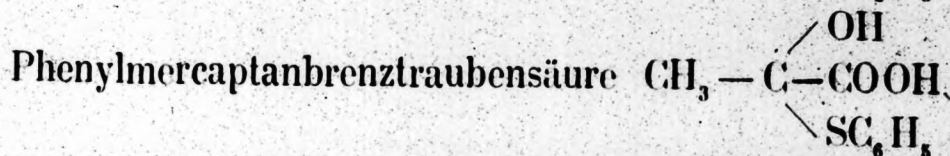
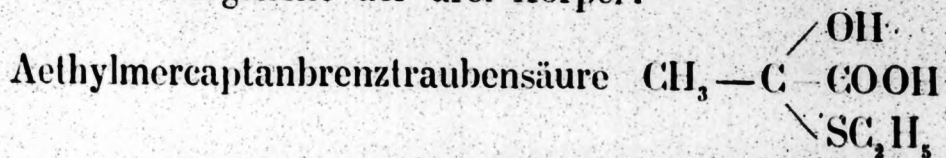


bringen äquivalenter Mengen von Aethylmercaptan und Brenztraubensäure in der Kälte erhalten wird. Sie bildet eine syrupdicke Flüssigkeit, welche auch bei starker Abkühlung nicht erstarrt. Diese Säure, die Aethylthiooxypropionsäure, rechtfertigte aber keineswegs die Erwartungen, welche durch die festere Bindung des Thioäthylrestes in dem Aethylcystein

angezeigt werden. Denn die Thioäthylgruppe ist in ihr keineswegs fester gebunden, als der Mercaptanrest in der Phenylmercaptanbrenztraubensäure. Es erfolgt vielmehr die Abspaltung des Mercaptans leichter, als bei der Thiophenylpropionsäure. In offenen Schalen mit etwas Wasser zusammengebracht, gibt sie in ein bis zwei Tagen ihr Mercaptan ab, indem Brenztraubensäure zurückbleibt. In Aether und Alkohol ist sie löslich, sie ist nicht befähigt, krystallisirende Salze zu bilden. Löst man die Säure in etwas absolutem Alkohol und fügt einen Ueberschuss von alkoholischem Ammoniak hinzu, so entsteht ein intensiver Geruch nach Aethylmercaptan, zugleich scheidet sich ein schmieriges Product ab, welches wegen seiner Unbeständigkeit nicht isolirt werden konnte. Es ist wahrscheinlich, dass dieses Product der Hauptsache nach aus dem Ammoniumsalz der Imidobrenztraubensäure besteht und dass seine Bildung durch eine Reaction des primär gebildeten Ammoniumsalzes der Aethylmercaptanbrenztraubensäure mit Ammoniak im Sinne folgender Gleichungen erfolgt:



Beim Vergleiche der drei Körper:

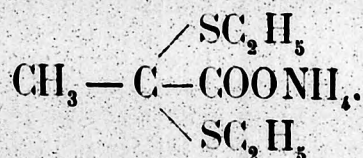


findet man, dass je saurer die schwefelhaltigen Gruppen, desto fester sie an das hydroxylierte Kohlenstoffatom gebunden sind. Es nimmt also im Maasse der sauren Eigenschaften der ein-



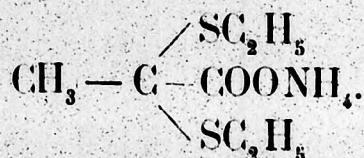
getretenen schwefelhaltigen Gruppen auch die Beständigkeit des Moleküls zu. So kann man zum Beispiel die p-Chlorphenylsulfonoxypionsäure mit Natronlauge kochen, ohne dass Sulfinsäure abgespalten wird. Es ist aus diesen Versuchen mit ziemlicher Sicherheit zu entnehmen, dass es wohl kaum gelingen dürfte, auf diesem Wege zu dem Aethylcystein zu gelangen. Die Tendenz des Ammoniaks, das Mercaptan zu verdrängen, ist weit grösser als die, unter Wasseraustritt an die Stelle der Hydroxylgruppen zu treten.

Wird bei der Darstellung des Additionsproductes nicht gekühlt, so erwärmt sich das Gemenge von Aethylmercaptan und Brenztraubensäure bis zum Siedepunkt des Mercaptans. Aus dieser Reactionsmasse lässt sich mit Ammoniak ein gut krystallisirendes Ammoniumsalz gewinnen, das in mehr als zolllangen schön ausgebildeten Krystallen von Schmelzpunkt 174 bis 176° anschießt. Im weiteren Verlauf der Untersuchungen stellte sich heraus, dass dasselbe identisch war mit dem auf einem anderen Wege gewonnenen Ammoniumsalz der Diäthylthiopropionsäure. Es kommt ihm daher die Formel zu:



Es ist also hier die Bildung des Mercaptols der Brenztraubensäure ohne die Gegenwart von wasserentziehenden Mitteln erfolgt. Reichlicher erhält man dieses Salz in der unten beschriebenen Weise.

#### Diäthylthiopropionsaures Ammonium,



1 Molekül Brenztraubensäure und 2 Moleküle Aethylmercaptan werden unter Abkühlung gemischt. In das dicke Oel wird Salzsäure ungefähr eine halbe Stunde eingeleitet und dann zur Entfernung der Salzsäure auf dem Wasserbade schwach erwärmt und mit Wasser gewaschen. Gibt man zu

dem Oel vorsichtig Ammoniak, so erstarrt es zu einem Krystallbrei von feinen Nadeln, welche durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt werden können. Sie sind in Alkohol und Wasser leicht löslich und krystallisiren aus beiden Lösungsmitteln ausgezeichnet. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bei 174—176°.

Die Analyse des aus Alkohol umkrystallisirten Salzes lieferte Werthe, die für die Formel  $C_7H_{17}S_2NO_2$  stimmen:

- I. 0,1837 gr. Substanz gaben 0,2650 gr.  $CO_2$ , entsprechend 39,34% C, und 0,1285 gr.  $H_2O$ , gleich 7,78% H.  
 II. 0,2018 gr. Substanz lieferten bei 11° C. und 740 mm. B. 11,7 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 6,72% N.  
 III. 0,1702 gr. Substanz lieferten 0,3730 gr.  $BaSO_4$ , entsprechend 30,09% S.

		Berechnet für	Gefunden:
		$C_7H_{17}S_2NO_2$ :	
$C_7$	= 84	= 39,81 %	39,34 %
$H_{17}$	= 17	= 8,10 »	7,78 »
$S_2$	= 64	= 30,33 »	30,09 »
N	= 14	= 6,63 »	6,72 »
$O_2$	= 32	= 30,33 »	—
		<hr/>	
		211	100,00.

Aus dem Ammoniumsalz wird durch Säuren die freie Säure als ein übelriechendes Oel abgeschieden, das sich Alkalien gegenüber durch eine grosse Beständigkeit auszeichnet. Man kann halbe Tage lang mit Natronlauge und Fehling'scher Lösung kochen, ohne dass auch nur Spuren von Kupfermercaptid gebildet werden, um so auffallender ist daher die leichte Abspaltung von Mercaptan durch ammoniakalische Silberlösung. Schon beim ganz gelinden Erwärmen mit ammoniakalischer Silberlösung wird Silbermercaptid als flockiger Niederschlag abgeschieden. Die Silberbestimmung der trockenen Substanz ergab folgende Werthe:

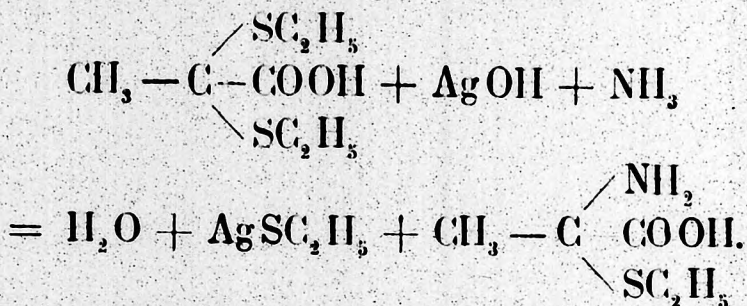
0,2790 gr. Substanz hinterliessen beim Glühen 0,1795 gr. metallisches Silber entsprechend 64,34%; das Silbermercaptid verlangt 63,90%.

Beim Erwärmen der Silberverbindung mit verdünnter Salzsäure wurde sie in Mercaptan und Chlorsilber zerlegt.

Die leichte Abspaltbarkeit des Mercaptans in dem oben geschilderten Falle legte den Gedanken nahe, durch vorsichtige



Einwirkung von ammoniakalischer Silberlösung nur eine der beiden Thioäthylgruppen abzuspalten und die Reaction im Sinne der folgenden Gleichung einzuleiten:



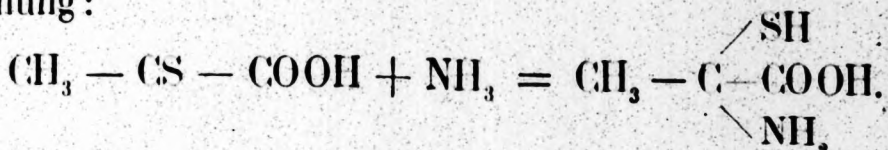
Dabei zeigte sich aber, dass das bei der Reaction verwendete Silber immer zur Abspaltung von beiden Thioäthylgruppen verwendet wird, und wenn auf 1 Molekül des dithioäthylpropionsauren Ammoniums 1 Molekül salpetersaures Silber zur Anwendung kam, die Hälfte des Ammoniumsalzes wieder gewonnen werden konnte.

Die Eigenschaft des Quecksilbers, mit Leichtigkeit Mercaptide zu bilden, wurde zu einem ähnlichen Versuche benützt, welcher im Folgenden beschrieben wird:

Quecksilberacetamid (1 Molekül) wurde in absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung mit einer solchen von 2 Molekülen Ammoniumsalz in Alkohol 20—30 Minuten lang geschüttelt. Es entstand sofort ein Niederschlag, welcher zum grössten Theile aus Quecksilbermercaptid bestand, welches aus verdünntem Weingeist umkrystallisirt in perlmutterglänzenden Blättchen erhalten wurde, die unschwer als Quecksilbermercaptid erkannt wurden. Es ist aber auch bei dieser Reaction nicht gelungen, das gesuchte Aethylcystein zu erhalten, weil auch immer beide Mercaptanreste gleichzeitig austreten.

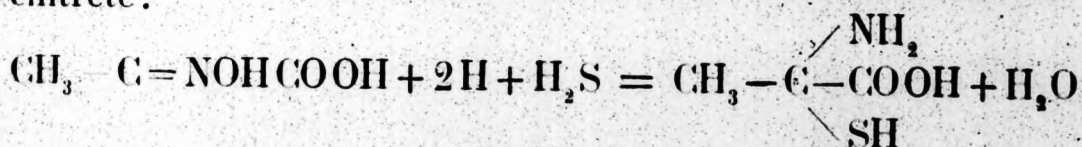
Ein anderer Weg, um aus der Brenztraubensäure zum Cystin zu gelangen, bot sich dar, falls es ermöglicht werden konnte, die geschwefelte Brenztraubensäure  $\text{CH}_3 - \text{CS} - \text{COOH}$  darzustellen. Dieser Körper entsteht nicht, wie Böttinger (Ann. d. Chem. u. Pharm., Bd. 188, S. 320) gezeigt hat, bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Brenztraubensäure. Dabei tritt vielmehr eine Reduction ein und als Hauptproduct gewinnt man die Thiomilchsäure. Es wurde deshalb versucht, die Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf die Brenztrauben-

säure bei Gegenwart von Condensationsmitteln wie Chlorzink und Phosphoroxychlorid zu bewirken; in der Hoffnung, dass die dabei gebildete Thiobrenztraubensäure mit Ammoniak zunächst in Cystein übergehen würde im Sinne der folgenden Gleichung:



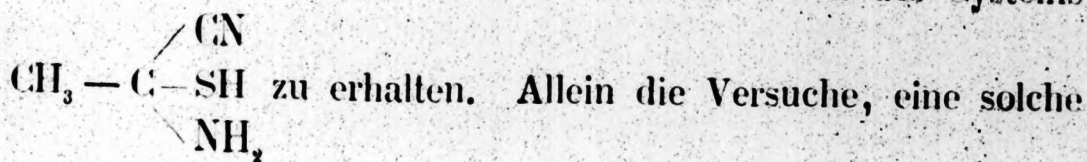
Allein ein in dieser Richtung unternommener Versuch führte nicht zu dem angestrebten Ziel, wahrscheinlich deshalb, weil bei der Einwirkung des Schwefelwasserstoffes auf die Brenztraubensäure nicht die einfach geschwefelte, sondern complicirter zusammengesetzte Producte entstehen, welche, da sie nicht krystallisiren, nicht getrennt werden konnten.

Auch ein Versuch, von der Isonitrosobrenztraubensäure aus, welche man durch Einwirkung von Hydroxylamin auf Brenztraubensäure erhält, zum Cystein oder Cystin zu gelangen, blieb ohne Resultat. Die Isonitrosobrenztraubensäure wurde in der Erwartung, dass eine gleichzeitige Reduction und Anlagerung von Schwefel im Sinne der folgenden Gleichung eintrete:



mit überschüssigem Schwefelammonium digerirt. In dem Rückstande konnte weder Cystein noch Cystin nachgewiesen werden.

Es wurde endlich noch ein Versuch unternommen, aus Thioacetamid, welches nach der Vorschrift von Hantsch (Annalen, Bd. 250, S. 264) in grosser Menge leicht gewonnen werden kann, das Cystin darzustellen. Da in dem Thioacetamid  $\text{CH}_3\text{C} - \text{SNH}_2$  das Schwefelatom leicht beweglich ist und bei manchen Reaction in die SH-Gruppe umgewandelt wird, so lag der Gedanke nahe, durch Addition von Blausäure zu dem Thioacetamid das Nitril des Cysteins





Anlagerung herbeizuführen, lehrten, dass beide Körper nicht auf einander einwirken.

Die geschilderten Versuche zeigen, dass es mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft ist, an ein und demselben Kohlenstoffatom eine gleichzeitige Anfügung von SH- und NH<sub>2</sub>-Gruppen zu erzielen, und die Aufgabe, das Cystin synthetisch darzustellen, ist trotz seiner relativ einfachen Zusammensetzung wohl aus diesem Grunde ungelöst geblieben.