

# Über das Verhalten der Diaminopropionsäure im Tierkörper.

Von  
**Paul Mayer**, Karlsbad.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 8. Mai 1904.)

Von der großen Zahl von Eiweißspaltungsprodukten, deren Kenntnis uns die moderne Eiweißchemie vermittelt hat, sind bisher nur wenige auf ihr physiologisches Verhalten untersucht. Die ungleiche Rolle im Tierkörper, die ihnen ihr so sehr verschiedener Bau vindiziert, tritt in den bisher angestellten Versuchen deutlich zutage: ihre Kenntnis ist um so wertvoller, als nach den neuesten Ergebnissen der Verdauungsphysiologie (Cohnheim) im Organismus offenbar eine weitgehende Aufspaltung der Proteinstoffe zu kristallinen Produkten stattfinden kann, die dann, ihrer verschiedenen physiologischen Dignität entsprechend, im Organismus wieder zum Aufbau verwendet werden (Umber, Blumenthal, Kolisch u. a.).

Bisher sind von den Eiweißspaltungsprodukten fast nur die am längsten bekannten Monoaminosäuren auf ihr Verhalten im Tierkörper geprüft worden, und die älteren Angaben haben jüngst durch Stoltes Versuche über das Schicksal dieser Körper nach Einführung in die Blutbahn eine Erweiterung erfahren.<sup>1)</sup> Unter pathologischen Bedingungen sind solche Versuche schon früher von A. Loewy und C. Neuberg<sup>2)</sup> am Cystinuriker mit Mono- und auch Diaminosäuren angestellt. Über das Verhalten der letzteren im Organismus liegen sonst keinerlei Angaben vor.

Um diese Lücke auszufüllen, berichte ich zunächst über

<sup>1)</sup> K. Stolte, Hofmeisters Beitr., Bd. V, H. 1 u. 2, 1904.

<sup>2)</sup> A. Loewy und C. Neuberg, Vortrag auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Cassel 1903.

Versuche mit dem niedrigsten und einfachsten Glied der Diaminosäurereihe. Willstidter<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß die von Drechsel angeblich erhaltene Diaminoessigsäure nicht existiert, so daß die  $\alpha$ - $\beta$ -Diaminopropionsäure,  $\text{CH}_2\text{NH}_2 - \text{CHNH}_2 - \text{COOH}$ , als der einfachste Repräsentant dieser Reihe zu betrachten ist.

Eine ganz besondere Wichtigkeit haben die Mono- und Diaminosäuren erlangt, seitdem sie in Beziehung gebracht wurden mit der Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß.

Nachdem es als sicher erwiesen betrachtet werden konnte, daß die relativ großen Traubenzuckermengen, die der schwere Diabetiker aus dem Eiweiß zu bilden vermag, unmöglich allein aus dem im Eiweißmolekül präformierten Kohlehydratkomplex, der Glukosamingruppe, stammen können, haben verschiedene Forscher, vor allem Fr. Müller, Kossel, Fr. Kraus und R. Cohn, die Anschauung entwickelt, daß für die Zuckerentstehung aus Eiweiß gewisse Atomkomplexe desselben in Betracht kommen, die gar keine Kohlenhydratnatur besitzen, vor allem die bei der Aufspaltung des Eiweißes sich bildenden Aminosäuren, die nach Desamidierung, bezw. Sprengung der Kohlenstoffkette auf synthetischem Wege in Kohlehydrate übergeführt werden könnten. Von Kossel wurden hierfür die Hexonbasen, von Fr. Müller und Fr. Kraus das Leucin ins Auge gefaßt, die in größerer Menge beim Abbau aller Eiweißkörper entstehen. Und wenn auch bisher die mit Leucin angestellten Tierversuche noch keinen einwandfreien Beweis erbracht haben, daß gerade in dem Leucin das chemische Bindeglied zwischen Kohlehydraten und Eiweißkörpern zu suchen ist, so wird doch die Berechtigung der geschilderten Vorstellungen von den meisten Forschern heute anerkannt (s. die letzte Arbeit von Fr. Kraus).<sup>2)</sup> Die Auffindung der Tetraoxyaminocaprinsäure



im Knorpel durch Neuberg und Orgler<sup>3)</sup> hat übrigens ein Zwischenglied dieses Prozesses kennen gelehrt.

<sup>1)</sup> Willstidter, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 35, S. 1378 (1902).

<sup>2)</sup> Fr. Kraus, Berliner klin. Wochenschr., Nr. 1, 1904 (s. hier selbst die einschlägige Literatur).

<sup>3)</sup> Neuberg und Orgler, Diese Zeitschr., Bd. XXXVII, H. 5, 1903.

Eine sehr gewichtige Stütze für die erwähnte Anschauung bildet die jüngst von Neuberg und Langstein<sup>1)</sup> ermittelte Tatsache, daß die Monoaminopropionsäure, das Alanin, in hohem Maße der Glykogenbildung fähig ist, und daß diese Aminosäure beim Durchgang durch den Tierkörper ihre Amidogruppe abspaltet und in Milchsäure übergeht, welche als tautomere Form des Glyzerinaldehyds in naher Beziehung zur Glukose steht.

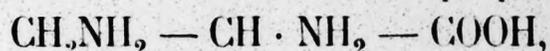
Meine Versuche mit den Diaminosäuren habe ich um so eher mit der Diaminopropionsäure begonnen, als diese Substanz zu einer ganzen Reihe von physiologisch bedeutsamen Produkten in engster Beziehung steht, wie folgende Formeln zeigen:

1.  $\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 - \text{CH} \cdot \text{NH}_2 - \text{COOH}$ , Diaminopropionsäure
2.  $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHNH}_2 - \text{COOH}$ , Serin
3.  $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{COOH}$ , Glyzerinsäure
4.  $\text{CH}_3 - \text{CHNH}_2 - \text{COOH}$ , Alanin
5.  $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COOH}$ , Milchsäure
6.  $\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 - \text{CH} \cdot \text{SH} - \text{COOH}$ , Steincystein
7.  $\text{CH}_2 \cdot \text{SH} - \text{CH} \cdot \text{NH}_2 - \text{COOH}$ , Proteincystein.

Alle diese Substanzen gehören der 3. Kohlenstoffreihe an, auf deren besondere biologische Rolle schon früher kein Geringerer als Emil Fischer hingewiesen hat.

Daß auch die konfigurativen und konstitutionellen Relationen der genannten Verbindungen gerade von der  $\alpha$ - $\beta$ -Diaminopropionsäure ihren Ausgang nehmen, haben jüngst Neuberg und Silbermann<sup>2)</sup> gezeigt.

Im Hinblick auf den erwähnten Neuberg-Langsteinschen Befund habe ich bei der Diaminopropionsäure in erster Linie auf Desamidierung geachtet und geprüft, ob eine solche im Organismus stattfindet, und die Diaminopropionsäure,



hierdurch in Glyzerinsäure,  $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{COOH}$ , übergeführt wird.

<sup>1)</sup> Neuberg und Langstein, Verhandlg. der Physiolog. Gesellsch., Berlin 1903.

<sup>2)</sup> Neuberg und Silbermann, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 37, H. 2, 1904, S. 341.

Ich habe zu diesen Versuchen, die unter den üblichen Kautelen an Kaninchen angestellt wurden, das Chlorhydrat der Diaminopropionsäure verwendet, da die freie Säure wegen ihrer stark basischen Eigenschaften sich als stark giftig erwiesen hatte.

Das Chlorhydrat, das ich mir aus dem käuflichen Bromhydrat durch Überführung mittelst Silberoxyd in die freie Base und deren Neutralisation mit HCl herstellte, wodurch man zugleich eine Befreiung von stets beigemischem Bromammonium erreicht, wurde den Tieren subkutan einverleibt.

Kurze Zeit nach Zufuhr der Substanz zeigten die Kaninchen meist starke Dyspnoe, bisweilen trat Bewußtlosigkeit ein — offenbar eine Folge der Säurewirkung. Sie erholten sich jedoch ausnahmslos und blieben alle am Leben.

Nach einmaliger Einverleibung von 5—10 g gelang es mir nicht, unveränderte Diaminosäure oder Glyzerinsäure aus dem Harn zu isolieren; ich habe deshalb den Nachweis derselben in den vereinigten Harnportionen von 3 Versuchen unternommen, in denen 6, 10 und 10 g Chlorhydrat der Diaminopropionsäure, also im ganzen 26 g subkutan beigebracht waren.

Der gesammelte Harn (420 ccm) wurde auf 200 ccm eingeeengt und mit Bleiessig im Überschuß versetzt; das Filtrat der Bleiessigfällung mit  $\text{NH}_3$  gefällt, und der Bleiessig- $\text{NH}_3$ -Niederschlag, der die supponierte Glyzerinsäure und eventuell unverändert durchgegangene Diaminopropionsäure enthalten mußte, mit  $\text{H}_2\text{S}$  zerlegt. Die vom Schwefelblei abfiltrierte Lösung wurde nach dem Verjagen des  $\text{H}_2\text{S}$  mit überschüssiger Phosphorwolframsäure und behufs besseren Absetzens des schwer filtrierbaren Niederschlages mit ein wenig Barythydrat — natürlich unter Vermeidung von alkalischer Reaktion — versetzt.

a) Der Phosphorwolframsäureniederschlag wurde behufs Freimachung der Diaminopropionsäure mit überschüssigem Barythydrat eine Stunde lang im Kolben auf dem Wasserbad erhitzt, das Filtrat vom Barytniederschlag nach Fällung des Baryts mittelst  $\text{CO}_2$  und Einengung der Lösung auf ein kleines Volumen auf das Vorhandensein von Diaminopropionsäure geprüft, indem ich versuchte, die sehr charakteristische und ganz unlösliche Phenylecyanatverbindung derselben nach Neuberg

und Silbermann<sup>1)</sup> darzustellen. Der Erfolg war ein negativer. Es konnte keine Diaminopropionsäure nachgewiesen werden.

b) Zum Filtrat des Phosphorwolframsäureniederschlags, in welches die Glyzerinsäure übergegangen sein mußte, wurde von neuem Baryhydrat bis zur Ausfällung der überschüssigen Phosphorwolframsäure zugesetzt, abfiltriert, und die auf zirka 200 ccm eingeengte Lösung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bis zur gerade sauren Reaktion (mittels Phenolphthalein ermittelt) und zugleich mit Bleiessig bis zur völligen Ausfällung versetzt. Die vom Niederschlag abfiltrierte Lösung wurde mit  $\text{NH}_3$  gefällt, die Bleiessig- $\text{NH}_3$ -Fällung in der üblichen Weise mit  $\text{H}_2\text{S}$  zerlegt. Die schließlich nach Vertreibung des  $\text{H}_2\text{S}$  erhaltene auf 50 ccm eingeengte Lösung diente zur Prüfung auf Glyzerinsäure, die durch Überführung in das nach Neuberg und Silbermann<sup>2)</sup> schwer lösliche Brucinsalz erfolgen kann. Zu seiner Darstellung wurde die Lösung mit Brucin bis zur alkalischen Reaktion unter Erwärmen versetzt; nach dem Erkalten wurde vom überschüssigen Brucin abgesaugt, der gelöste Anteil mit Chloroform ausgeschüttelt, und die Flüssigkeit bis zum Anschließen der ersten Kristalle eingeengt. Nach völligem Erkalten entstand ein Kristallbrei, der dreimal aus heißem Wasser unter Anwendung von Tierkohle umkristallisiert wurde.

So erhielt ich 0,7 g eines Brucinsalzes, das nach der Aschenbestimmung noch 1,17% Asche enthielt; und zwar erwies sich die Asche aus Gips bestehend.

Nach Abzug derselben ergab die Elementaranalyse folgendes Resultat:

0,1757 g Substanz: 0,3993 g  $\text{CO}_2$ ; 0,1043 g  $\text{H}_2\text{O}$

0,1436 „ „ 7,0 ccm N (23°, 762 mm).

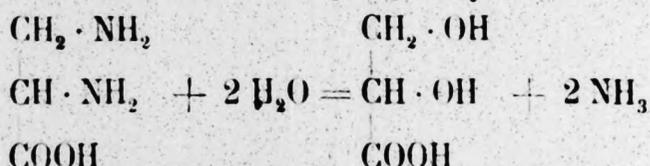
$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{N}_2$ : Berechnet: N = 5,60%; C = 62,40%; H = 6,40%  
Gefunden: N = 5,52%; C = 61,98%; H = 6,65%.

Nachdem somit das erhaltene Brucinsalz sich als glyzerinsaures Brucin erwies, so ist der Beweis erbracht, daß die Diaminopropionsäure im Kaninchenleibe ihre beiden Amido-

<sup>1)</sup> Neuberg und Silbermann, l. c.

<sup>2)</sup> Neuberg und Silbermann, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 37, H. 2, 1904, S. 339.

gruppen abspaltet,<sup>1)</sup> daß also eine vollständige Desamidierung stattfindet, und bei diesem Vorgang Glyzerinsäure entsteht.



Allerdings ist die Menge der ausgeschiedenen Glyzerinsäure sehr gering — 1 g Brucinsalz entsprechen nur 0,2 g freie Säure —, eine Tatsache, die leicht begreiflich erscheint, da naturgemäß der größte Teil der gebildeten Glyzerinsäure weiter verbrennt, wie es nach J. Pohl bei allen analogen aliphatischen Substanzen geschieht.

Der Übergang der Diaminopropionsäure in Glyzerinsäure ist nun ein neuer Beweis für den physiologischen Zusammenhang von amid- und hydroxylhaltigen Gebilden und weiterhin eine Stütze für die Anschauung, daß die Aminosäuren bei der Zuckerbildung aus Eiweiß eine wichtige Rolle spielen.

Denn die Glyzerinsäure steht zu den Kohlehydraten in allerengster Beziehung. Man braucht sich nur vorzustellen, daß die Glyzerinsäure,  $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{COOH}$ , im Organismus zum Glyzerinaldehyd,  $\text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{COH}$ , reduziert wird, so wären die Bedingungen für eine Zuckerbildung aus der Aminosäure bereits gegeben. Denn der Glyzerinaldehyd ist selbst ein echter Zucker, der sich überdies durch Aneinanderlagerung von 2 Molekülen leicht zu Hexosen (Wohl und Neuberg)<sup>2)</sup> kondensieren könnte, um so mehr, als ich einen solchen Vorgang für den Zucker der 2. Kohlenstoffreihe, den Glykolaldehyd, sehr wahrscheinlich gemacht habe.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Im Hinblick auf dieses Ergebnis ist es von Interesse, daß S. Lang in einer jüngst erschienenen Arbeit Hofmeisters Beitr., Bd. V, H. 7 u. 8, 1904), in welcher er über die Fähigkeit der einzelnen Organe, aus verschiedenen Verbindungen  $\text{NH}_3$  abzuspalten, berichtet, die weite Verbreitung eines desamidierenden Vorgangs im Organismus nachweisen konnte.

<sup>2)</sup> Wohl und Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 33, S. 3095 (1900).

<sup>3)</sup> P. Mayer, Diese Zeitschr., Bd. XXXVIII, H. 1—2 (1903).