

## Synthese der Oxyaminobornsteinsäure.<sup>1)</sup>

Von

Carl Neuberg und Martin Silbermann.

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

(Der Redaktion zugegangen am 10. Februar 1905.)

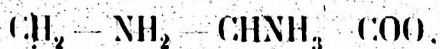
Wie in der voraufgehenden Mitteilung dargelegt ist, stellt die  $\alpha$ - $\beta$ -Diaminopropionsäure ein Bindeglied zwischen der Glycerinsäure und den wichtigen Amino- resp. Oxysäuren der 3-Kohlenstoffreihe dar, namentlich durch die von uns aufgefundene Fähigkeit, durch Ersatz nur einer der beiden Aminogruppen in eine Oxyaminosäure überzugehen. Der Entdecker der Diaminopropionsäure, O. Klebs, hat gezeigt (l. c.), daß bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf dieselbe inaktive Glycerinsäure entsteht. Um den Ersatz nur einer Aminogruppe gegen Hydroxyl zu bewirken, bedarf es der genauen Dosierung der anzuwendenden salpetrigen Säure. Letzteres erreicht man am einfachsten durch Einwirkung von Silbernitrit auf das Chlorhydrat der Diaminopropionsäure. Die Reaktion des sukzessiven Austausches der Aminogruppe gegen Hydroxyl führt nicht zu dem physiologisch wichtigeren Serin, sondern zum Isoserin.<sup>2)</sup> Allein bei Ausführung der Reaktion mit den bisher unbekanntem optisch aktiven Formen der Diaminopropionsäure wird man zu optisch aktivem Isoserin gelangen, das einmal das Entschwefelungsprodukt des Steincysteins darstellt, und andererseits in optisch aktive Milchsäure nach dem Verfahren von Jochem über die  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -chloropropionsäure wird verwandelt werden können. Ebenso wie bei der

<sup>1)</sup> Vorgetragen in der Sitzung der Deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin am 11. Juli 1904.

<sup>2)</sup> Zu demselben Ergebnis ist unabhängig von uns (Ber., Bd. XXXVII, S. 341 [1904] und gleichzeitig A. Ellinger (Ber., Bd. XXXVII, S. 338 [1904] gelangt.

partiellen physiologischen Desamidierung der Diaminofettsäuren, z. B. bei der Bildung der  $\delta$ -Aminovaleriansäure aus  $\alpha$ - $\delta$ -Diaminovaleriansäure,<sup>1)</sup> erweist sich auch bei der Nitritreaktion die dem Karboxyl benachbarte Aminogruppe als leichter eliminierbar.

Zwar bezieht Curtius<sup>2)</sup> die Bildung eines übrigens nicht isolierten und näher untersuchten Diazoesters bei der Einwirkung der salpetrigen Säure auf den Äthylester der  $\alpha$ - $\beta$ -Diaminopropionsäure auf die intermediäre Bildung von Serinester, der aber nicht zu fassen ist. Wenn der entstehende Diazoester wirklich  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -oxypropionsäureäthylester ist, so steht diese Beobachtung mit unseren Befunden nicht in Widerspruch, denn es ist offenbar ein großer Unterschied für die Stabilität und Reaktionsfähigkeit des Diaminosäuremoleküls, ob dieses frei, oder als Ester zugegen ist. Haben doch beispielsweise die freien Aminosäuren vermutlich eine betainartige Konstitution:



die natürlich der Ester von bekanntlich viel stärkerem basischen Charakter



nicht haben kann.

Jedenfalls involviert die Überführung der Diaminopropionsäure in Isoserin eine neue Methode zur Darstellung von Oxyaminosäuren, die auch schon in einem weiteren Fall die Synthese eines interessanten, erst kürzlich aufgefundenen Eiweißspaltungsproduktes ermöglicht hat.

Bisher existieren 4 generelle Methoden<sup>3)</sup> zur Darstellung von Oxyaminosäuren der Fettreihe.

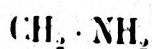
1. Das älteste Verfahren beruht auf der Umsetzung von Oxyhalogensäuren mit Ammoniak. Es ist zuerst von

<sup>1)</sup> E. und H. Salkowski, Ber., Bd. XVI, S. 1191 u. 1802 (1883).

<sup>2)</sup> Ber., Bd. XXXVII, S. 1279 (1904).

<sup>3)</sup> Über eine Spezialbildungsweise des Serins siehe Erlenmeyer jun., Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV, S. 3769 (1902), und Annalen der Chemie, Bd. CCCXXXVII, S. 236 (1904).

Melikow<sup>1)</sup> und von Erlenmeyer<sup>2)</sup> zur Darstellung der  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -aminopropionsäure



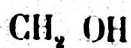
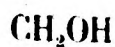
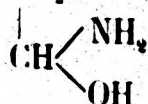
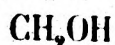
aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlormilchsäure



benutzt und von Fischer und Leuchs verbessert.

2. Das zweite Verfahren rührt gleichfalls von Melikow<sup>3)</sup> her und besteht in der Einwirkung von Ammoniak auf Epihydrinsäuren. Sie hat z. B. zur ersten Darstellung des Isoserins aus Glycidsäure und Ammoniak gedient, wenn auch der genannte Autor die Konstitution dieser Verbindungen nicht mit Sicherheit festgestellt hat.

3. Die dritte Methode verdanken wir Fischer und Leuchs.<sup>4)</sup> Sie ist dem alten Streckerschen Verfahren zur Synthese von Aminosäuren nachgebildet und beruht auf der Addition von Blausäure an die Oxyaldehydammoniak und Verseifung der entstehenden Nitrile. So führt sie z. B. vom Glykolaldehyd über den Aldehydammoniak und das Amidocyanhydrin zum Serin:



Das Prinzip dieser Methode ist schon früher von R. Strauß<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Ber., Bd. XII, S. 2227 (1879).

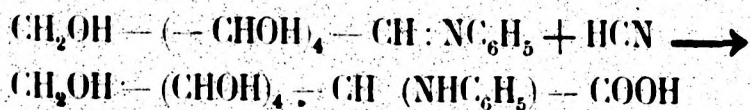
<sup>2)</sup> Ber., Bd. XIII, S. 1077 (1880).

<sup>3)</sup> Ber., Bd. XIII, S. 958 (1880).

<sup>4)</sup> Ber., Bd. XXXV, S. 3790 (1902).

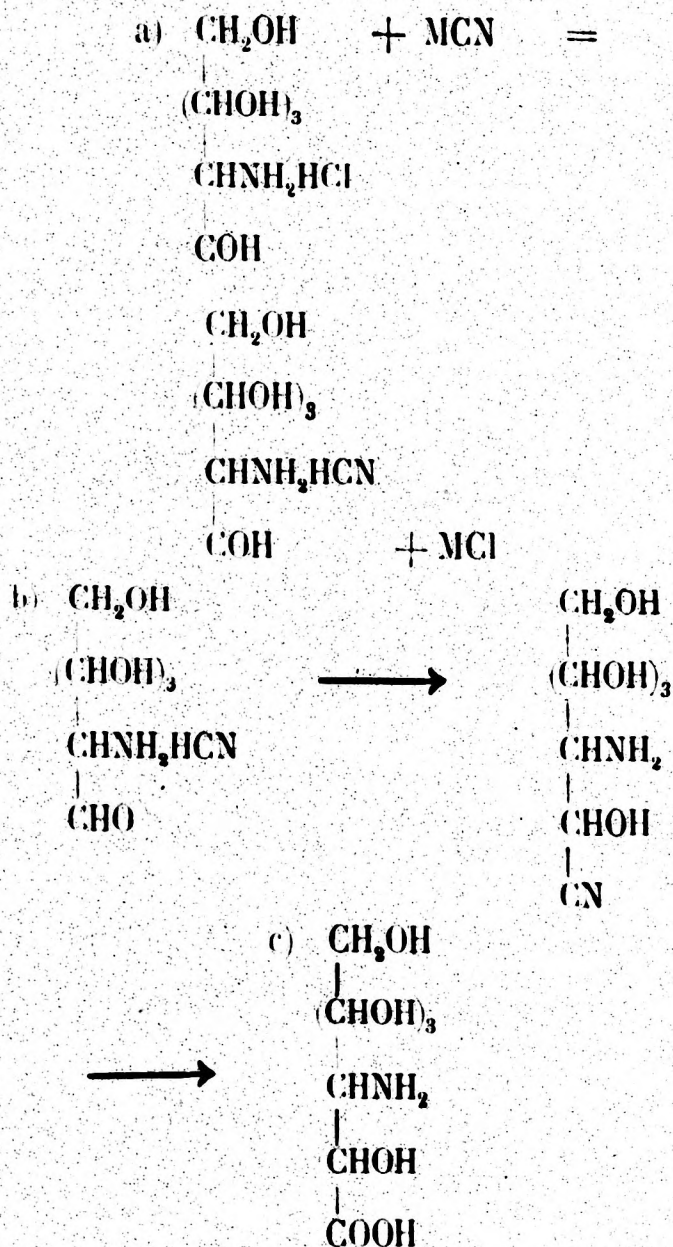
<sup>5)</sup> Ber., Bd. XXVII, S. 1389 (1894).

zur Synthese von 1. Anilido-d-glukoheptonsäure aus Glukoseanilid und Blausäure



und analogen Phenylamidosen benutzt.

4. Das vierte Verfahren rührt von Neuberg und Wolff<sup>1)</sup> her und beruht auf der Anlagerung von Blausäure an Aminoaldehyde oder vielmehr auf der Umsetzung der salzsauren Aminoaldehyde mit Cyanalkalien, resp. der Sulfate mit Baryumcyanid (a); dabei wandelt das entstehende Cyanid sich in das Oxynitril um (b), welches dann verseift wird (c). Auf diesem Wege sind aus dem Glukosamin die beiden isomeren 2. Aminoglukoheptonsäuren erhalten:



<sup>1)</sup> Ber., Bd. XXXV, S. 4012 (1902) und Bd. XXXVI, S. 618 (1903).

Von diesen Verfahren liefert unter allen Umständen nur das dritte Oxyaminosäuren, deren Aminogruppe sich in  $\alpha$ -Stellung befindet, während bei den ersten beiden Methoden die Stellung des Amids vom Ort der reagierenden Gruppen und bei dem vierten Verfahren vom Charakter des Aminoaldehyds abhängt.

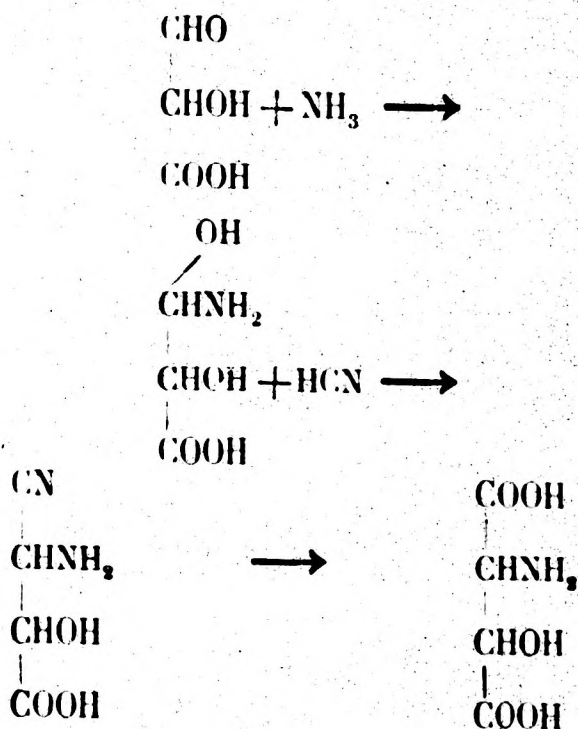
Unser neues Verfahren ermöglicht — abgesehen von  $\alpha$ -Aminosäuren — die Darstellung von Oxyaminosäuren mit sehr verschiedener Stellung der Aminogruppe im Molekül, da hier die dem Karboxyl benachbarte Aminogruppe eliminiert und dadurch nur der Ort der  $\alpha$ -Hydroxylgruppe festgelegt ist.

Vor kurzem hat Zd. H. Skraup<sup>1)</sup> unter den hydrolytischen Zersetzungsprodukten des Caseins neben anderen Substanzen in kleiner Menge eine äußerst interessante Verbindung von der Zusammensetzung  $C_4H_7NO_5$  aufgefunden, die er als Oxyaminobernsteinsäure



anspricht.

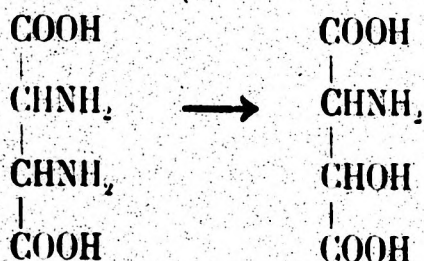
Nach den bisherigen Methoden erschien die Synthese dieser Substanz nicht leicht ausführbar. Beispielsweise ist eine Übertragung der Fischer-Leuchschen Methode auf die Aldehydglyzerinsäure



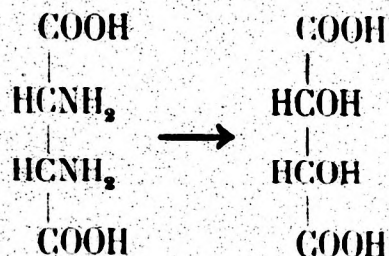
<sup>1)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XLII, S. 274 (1904).

kaum möglich, denn Versuche an der homologen Glukuronsäure haben gelehrt, daß die Aldehydsäuren vermutlich wegen ihres Säurecharakters an der Karbonylgruppe kein Ammoniak fixieren.

Dagegen führt unser neues Verfahren unschwer zum Ziel. Als Ausgangsmaterial dient die Diaminobernsteinsäure. Behandelt man dieselbe in schwefelsaurer Lösung mit der einer Aminogruppe äquivalenten Menge Baryumnitrit, so erfolgt der Ersatz eines Amids gegen Hydroxyl und es resultiert Oxyaminobernsteinsäure (Monoaminoweinsäure)



Zu unseren Versuchen hat eine nach Th. Lehrfelds Angaben<sup>1)</sup> aus symmetrischer Dibrombernsteinsäure dargestellte Diaminobernsteinsäure gedient. Nach Tafels und Farchys Untersuchungen<sup>2)</sup> kommt letzterer die Mesoform zu, da sie in Mesoweinsäure verwandelt werden kann:

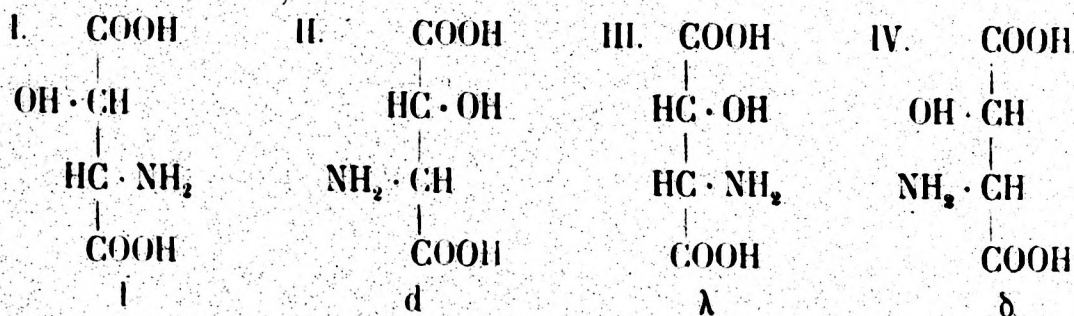


Daher möchten wir auch unserer Säure die entsprechende Formulierung geben. Sie wird wohl mit dem Eiweißspaltungsprodukt nicht absolut identisch sein,<sup>3)</sup> indem letzteres wahr-

<sup>1)</sup> Ber., Bd. XIV, S. 1817 (1881).

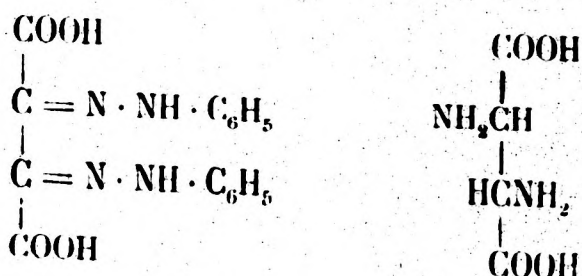
<sup>2)</sup> Ber., Bd. XX, S. 247 (1887), und Bd. XXVI, S. 1980 (1893).

<sup>3)</sup> Die Theorie sieht 6 Formen der Oxyaminobernsteinsäure voraus, 2 racemische (bestehend aus I + II, sowie III + IV) und 4 optisch-aktive (I, II, III, IV).



Von diesen sind I und II nebst ihrem Racemkörper Derivate der

scheinlich optisch aktiv oder höchstens racemisiert ist. Doch hat Skraup darüber noch keine Angaben gemacht. Übrigens ist auch die der *r*-Weinsäure entsprechende *r*-Diaminobernsteinsäure nach Tafel<sup>1)</sup> auf anderem Wege erhältlich, nämlich durch Reduktion des Dioxyweinsäurebiphenylosazons



Die Synthese der Oxyaminobernsteinsäure verläuft also vollkommen analog der des Isoserins, als dessen Karboxyderivat sie auch aufgefaßt werden kann.

Durch Desamidierung, d. h. Überführung in die entsprechende Form der Weinsäure, läßt sich die Konfiguration der Oxyaminobernsteinsäure leicht ermitteln.

Ähnliche Untersuchungen in anderen Reihen werden eine Kenntnis von den Beziehungen der beiden wichtigsten Körperklassen, Zuckerarten und Eiweißkörpern resp. Aminosäuren, zu einander anbahnen. In der 6-Kohlenstoffreihe ist eine solche Untersuchung schon früher von Neuberg und Wolff<sup>2)</sup> durchgeführt, indem sie durch Reduktion der *d*-Glukosaminsäure zur *d-n*-Aminokaprinsäure gelangten. Einen besonderen Reiz verleiht diesen Beziehungen die Entdeckung der sichtbaren Zwischenglieder zwischen Kohlehydraten und Aminosäuren, den Oxyaminosäuren, deren regelmäßiges Vorkommen unter den Bausteinen des Eiweißes jetzt von E. Fischer<sup>3)</sup> und Skraup<sup>4)</sup> erwiesen ist, nachdem ihr vereinzelt Auftreten schon früher

aktiven Weinsäuren resp. der Traubensäure, III und IV, sowie deren Racemform Abkömmlinge der Mesoweinsäure.

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Ber., Bd. XXXV, S. 4009 (1902).

<sup>3)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 223 und 462, und Bd. XXXIX, S. 155 (1903).

<sup>4)</sup> l. c.

von Cramer,<sup>1)</sup> von Orgler und Neuberg,<sup>2)</sup> sowie von Langstein<sup>3)</sup> beobachtet war.

### Synthese der Oxyaminobernsteinsäure.



Um die allgemeine Brauchbarkeit der neuen Reaktion zur Synthese von Oxyaminosäuren aus Diaminosäuren zu prüfen, haben wir dieselbe auf die der Reihe der Dikarbonsäuren angehörende Diaminobernsteinsäure angewandt, zu deren Darstellung aus der Dibrombernsteinsäure die ursprüngliche Methode von Lehrfeld<sup>4)</sup> in der bei der Diaminopropionsäure angegebenen Weise modifiziert wurde.

100 g Dibrombernsteinsäure wurden mit 800 ccm konzentriertem Ammoniak (25%) und 100 g fein gepulvertem Ammoniumkarbonat im eisernen Autoklaven 6 Stunden auf 110° erhitzt, wobei der Druck auf 11 Atmosphären stieg. Beim Öffnen des Autoklaven trat ein intensiver Geruch nach Acetylen auf, dessen Bildung durch Nebenreaktionen verständlich ist.<sup>5)</sup>

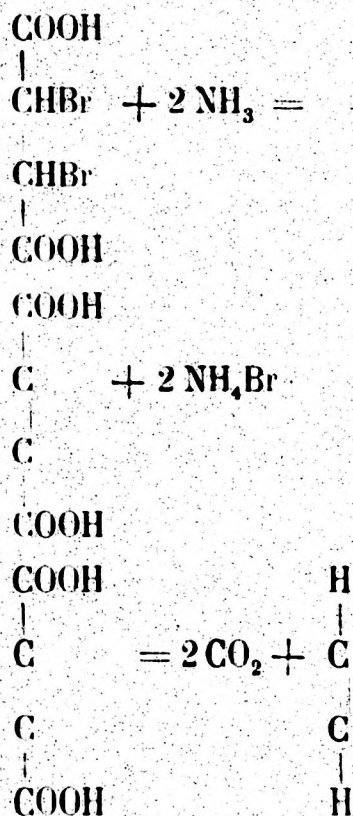
<sup>1)</sup> Journ. f. prakt. Chem., Bd. XCVI, S. 76 (1865).

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 420 (1902).

<sup>3)</sup> Ber., Bd. XXXV, S. 176 (1902).

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> Offenbar geht ein Teil der Dibrombernsteinsäure durch zweifache Abspaltung von Bromwasserstoff in Acetyldikarbonsäure über, die dann selbst, resp. deren Ammoniumsalz, durch Abspaltung von Kohlensäure Acetylen ergibt.





Das Reaktionsprodukt wurde nach Abfiltrieren vom Eisenhydroxyd auf dem Wasserbade eingedampft, wobei sich neben der erwarteten Diaminosäure auch eine reichliche Menge von Ammoniumbromid abschied. Durch seine Löslichkeit in Wasser konnte letzteres leicht entfernt werden. Die zurückbleibende Diaminosäure wurde aus Ammoniak unter Zusatz von Knochenkohle umkristallisiert. Die Ausbeute war den Angaben Lehrfelds entsprechend sehr gering. Es wurden aus 100 g Dibrombernsteinsäure nur 4,4 g Diaminobernsteinsäure gewonnen.

Zur Darstellung der Monoaminosäure diente nicht — wie früher bei der Darstellung des Isoserins aus Diaminopropionsäure — Silbernitrit + Salzsäure, sondern Wittsches<sup>1)</sup> Baryumnitrit + Schwefelsäure. 4,5 g Diaminobernsteinsäure wurden in 30 ccm Normalschwefelsäure + 600 ccm Wasser gelöst, und dazu unter Turbinieren allmählich die berechnete Menge Baryumnitrit (3,75 g), gelöst in wenig Wasser, gegeben. Hierbei trat ohne die geringste Beimengung von roten Dämpfen eine lebhaft entwickelte Entwicklung von Stickstoff ein, welche auch nach 6 stündigem Rühren noch andauerte. Es wurde daher die gesamte Lösung bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf dem Wasserbade erwärmt, mit Bleikarbonat gekocht, um die eventuell gebildete Weinsäure zu entfernen, von den Bleisalzen + Baryumsulfat abfiltriert, das in Lösung gegangene Blei durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entfernt und die schließlich erhaltene Lösung nach Vertreibung des Schwefelwasserstoffs 1 Stunde mit überschüssigem Kupferkarbonat gekocht. Hierbei ging das sich bildende Kupfersalz der Säure mit tiefblauer Farbe in Lösung und schied sich beim Einengen der filtrierten Flüssigkeit in Kristallen ab. Nach dem Absaugen und Waschen (zuerst mit verdünntem, dann mit absolutem Alkohol und Äther) war es sofort rein. Die Ausbeute an Kupfersalz betrug 1,2 g. Auch aus den Mutterlaugen konnte noch eine kleinere Menge gewonnen werden.

---

<sup>1)</sup> O. N. Witt und Ludwig, Ber., Bd. XXXVI, S. 4384 (1903).

## Analyse.

- a) 0,1662 g Substanz ergaben 0,0623 g CuO  
 b) 0,1704 „ „ „ 10,0 ccm N (17°, 757 mm)  
 c) 0,1410 „ „ „ 0,1188 g CO<sub>2</sub>, 0,0317 g H<sub>2</sub>O und 0,0530 g CuO

Für C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>NCu

Berechnet:		Gefunden:	
22,80%	C	22,98%	
2,38%	H	2,49%	
6,65%	N	6,87%	
30,16%	Cu	30,00; 30,07%	

Der Rest des Kupfersalzes, das demnach die Konstitution



besitzt, wurde in wässriger Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat vom Schwefelkupfer auf ein kleines Volumen eingengt und mit Alkohol versetzt, worauf in geringer Menge die freie Oxyaminosäure sich in undeutlichen weißen Kristallen vom Schmelzpunkt 314—318° abschied. Zu einer Analyse reichte die bisher erhaltene Menge der neuen Verbindung nicht. Bemerkt sei, daß sie geschmacklos ist und in kleinster Menge beim trockenen Erhitzen fichtenspanrötende Dämpfe<sup>1)</sup> entwickelt.

<sup>1)</sup> Vergl. G. Neuberg, Zur Kenntnis der Pyrrolreaktion: Festschrift für Ernst Salkowski, Berlin 1904, S. 271.