

# Über Aminosäureabbau und Glykokollbildung.

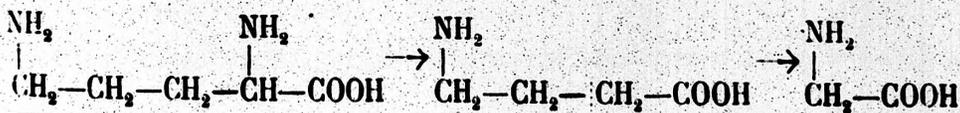
Von  
**F. Knoop.**

(Aus der medizinischen Abteilung des chemischen Laboratoriums zu Freiburg i. Br.)

(Der Redaktion zugegangen am 23. Dezember 1913.)

Während sich aus der vorstehenden<sup>1)</sup> Abhandlung ergibt, daß die für den physiologischen Abbau der Fettsäuren gefundenen Gesetze auch Geltung behalten, wenn man durch Substitutionen und Doppelbindungen Bedingungen schafft, von denen man Modifikationen erwarten möchte, zeigten entsprechende Versuche, die eine Abänderung des typischen Aminosäureabbaues durch weitere Substituenten im Molekül erproben wollten, ein anderes Resultat.

Die Aminosäuren werden nach allem, was wir bisher wissen, entsprechend den Neubauerschen Ausführungen so abgebaut, daß über die  $\alpha$ -Ketonsäuren die nächst niederen Fettsäuren gebildet werden. Dabei wird also vor allem der Stickstoff abgespalten, und es entstehen sofort Verbindungen von einem ganz anderen physikalischen und physiologischen Charakter. Bei dieser Art des Abbaues ist bei den einfachen Monaminsäuren vom Typus des Leucins die Bildung einer Aminosäure aus der anderen also nicht möglich. Und doch müssen wir nach allem, was über Glykokollausscheidung bekannt ist, annehmen, daß mindestens diese Aminosäure sich im Tierkörper bilden kann. Dafür ließe sich zunächst das Ornithin herbeiziehen, das über die  $\gamma$ -Aminobuttersäure Glykokoll nach dem gleichen Schema bilden sollte, welches für eine Kreatinbildung aus Arginin angeführt wurde.<sup>2)</sup>



<sup>1)</sup> Vgl. S. 141 dieses Bandes.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 67, S. 495 (1910).

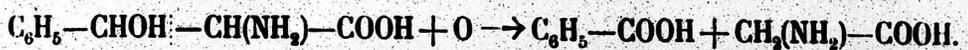
Doch ließen sich so nur geringe Mengen herleiten. Der Nachweis der Synthese von Aminosäuren sollte indessen theoretisch allen Anforderungen genügen können, und ich habe deshalb auf dem Wiener Physiologenkongreß darauf hingewiesen, daß diese Synthese uns die Annahme eines atypischen Abbaues der einfachen Aminosäuren  $C_nH_{(2n+1)}O_2N$  entbehrlich mache. Denn gegen diese spricht alles, was wir wissen, z. B. das Fehlen jeder Benzoesäurebildung aus Phenylalanin sowie dessen quantitativer Übergang in Homogentisinsäure bei der Alkaptonurie, der wiederholt beobachtet ist.

Nun kennen wir aber Eiweißspaltstücke, bei denen weitere Substituenten einen anderen Angriff des Moleküls als den besprochenen möglich machen. Und da ist es im Hinblick auf die besprochene Glykokollbildung von Interesse, das Serin zu untersuchen, das zugleich  $\alpha$ -Amino- und  $\beta$ -Oxysäure ist. Es bedarf der Feststellung, in welcher Weise eine  $\beta$ -Oxygruppe den Einfluß einer  $\alpha$ -Aminogruppe beim Abbau modifiziert. Wird diese Oxyaminosäure auch nach dem obigen Schema aufgespalten und verhält sie sich also wie Alanin, oder erfährt die  $\beta$ -Oxygruppe den Angriff? Im ersteren Falle müßte sich Oxybrenztraubensäure und Glykolsäure bilden, im andern Falle würde Aminomalonsäure entstehen, die in vitro leicht  $CO_2$  abspaltet und also Glykokoll liefern könnte.

Dieser Weg einer Glykokollbildung erscheint naheliegend, aber ihn auf direktem Wege auch zu erweisen, das gebildete Glykokoll zu isolieren und seine Entstehung aus dem Serin sicherzustellen, erscheint kaum möglich am Gesamtorganismus, vielleicht im Durchblutungsversuch. Es wurde deshalb ein indirekter Weg eingeschlagen und die Frage, ob eine  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -Oxysäure unter Erhaltung des  $\alpha$ -Substituenten am  $\beta$ -C-Atom abgebaut werden kann, durch Verfütterung von  $\beta$ -Phenylserin geprüft. Würde dieses abgebaut wie die gleiche Verbindung ohne Hydroxyl, das Phenylalanin, so dürfte keine Benzoesäure gebildet werden, es müßte über Phenyl oxybrenztraubensäure Mandelsäure entstehen, die praktisch kaum Benzoesäure liefert, sondern als solche im Harn erscheint. Wird aber das  $\beta$ -C-Atom angegriffen, so muß Benzoesäure erscheinen, und dann bleibt

nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß das Glykokoll in toto abgespalten wird. Denn außer den obigen Zwischenprodukten ließe sich nur noch Phenylglycerinsäure denken, deren Bildung per analogiam schon unwahrscheinlich ist; aber diese Säure ist nach eigenen unveröffentlichten Untersuchungen (1904) sowie solchen von Friedmann so schwer verbrennlich, daß sie sich nicht in nennenswerten Mengen bilden kann, ohne im Harn zu erscheinen.

Der Versuch hat die ausschließliche Ausscheidung von Hippursäure ergeben — weder Mandelsäure noch Glycerinsäure ließen sich nachweisen. Die Substitution von Sauerstoff am  $\beta$ -C-Atom von  $\alpha$ -Aminosäuren verändert darnach die Angreifbarkeit des Moleküls derart, daß die Oxydation nunmehr an dieser Gruppe ansetzt. Damit erscheint die Abspaltung von Glykokoll als eine physiologische Reaktion beim Abbau von  $\beta$ -Oxyaminosäuren.



Denn auch ein anderer Modus des Abbaues ist dadurch so gut wie ausgeschlossen. Man könnte nach Analogie der Putrescinbildung aus Ornithin — etwa hier besonders im Hinblick auf das nahe verwandte Adrenalin — an eine primäre  $CO_2$ -Abspaltung denken; aber auch dann würden keine anderen Abbauprodukte zu erwarten sein, als bei dem normalen Aminosäureabbau. Denn Phenyläthylamin liefert nach Spiro so gut Essigsäure in der Seitenkette, wie Phenylalanin seine Stammsubstanz. Und nach Ewins und Laidlow gilt das gleiche für das Oxyphenyläthylamin. Der Abbau muß deshalb in anderer Form vor sich gehen und da bleibt nur der oben abgeleitete Weg.

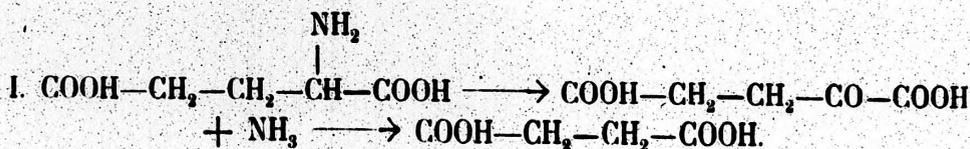
Die Möglichkeit, daß das Glykokoll im Momente der Abspaltung oxydativ angegriffen wird, ist zunächst zuzugeben. Doch entstünde dabei eine Oxyaminosäure, die im Organismus zur Aminosäure reduziert werden kann. Und das wird vermutlich besonders leicht vor sich gehen, wenn sie zugleich acyliert wird, wie die Phenylaminobuttersäure und Phenylaminoessigsäure durch den Acetylrest. Hier könnte der Benzoylrest die gleiche Rolle spielen, zumal er in statu nascendi vom

gleichen C-Atom abgesprengt wird, das dann — gegebenenfalls — zu reduzieren wäre.

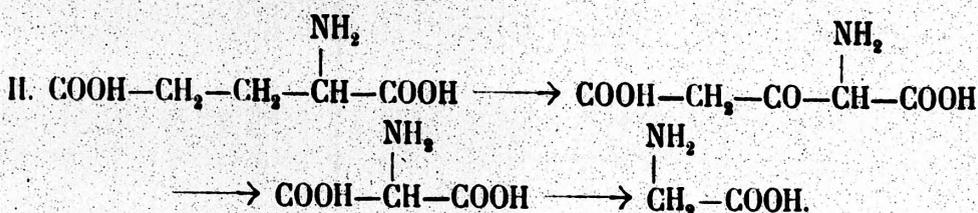
Aber hier begeben wir uns auf ein Gebiet der Spekulation, für das ich Grundlagen durch Untersuchung über den Mechanismus der Acetylierung zu schaffen erst noch beschäftigt bin. Den Beweis, daß eine intakte Aminosäure abgespalten wird, hoffe ich durch Synthese und Verfütterung oder Durchblutung von N-Methylphenylserin erbringen zu können. Hier müßte Sarcosin gebildet werden, und da dieses schwer verbrennlich ist, so ließe sich durch seinen Nachweis im Harn der angenommene Reaktionsmechanismus tatsächlich erweisen.

Aber auch die Glykokollmengen, die auf diesem Wege aus Serin entstehen können, reichen nicht aus, um die ganze Hippursäurebildung bei Überschwemmung mit Benzoesäure zu erklären. Man könnte hier — außer dem Ornithin — vielleicht einen Teil des Cystins mit heranziehen, besser aber noch an eine Aminosäure denken, die in viel größerem Maße genossen wird, als die genannten zusammen, nämlich an die Glutaminsäure. Diese kann, wenn man die zwei Hälften ihres Moleküles betrachtet, einmal als  $\alpha$ -Aminosäure, einmal als Fettsäure abgebaut werden. Wird sie als Aminosäure oxydiert, so muß Bernsteinsäure entstehen; bestimmt das andere Carboxyl den Angriff, so muß die Oxydation über  $\beta$ -Ketoglutaminsäure hier ebenfalls zur Aminomalonsäure führen, die durch  $\text{CO}_2$ -Abspaltung Glykokoll liefert.

#### Aminosäureabbau.



#### Fettsäureabbau.



Auch diese Annahme läßt sich hoffentlich durch Verfütterung von N-Methylglutaminsäure prüfen. Wir sind mit

der Synthese dieser Substanz, die Schwierigkeiten bereitet, noch beschäftigt.

Ein besonderer Versuch galt noch dem Nachweis, daß ein ähnlicher Abbau am  $\beta$ -C-Atom bei anderen, nicht weiter substituierten Aminosäuren nicht statthat. Wir kennen jetzt durch die schönen Synthesen v. Brauns weitere Homologe der Phenylalaninreihe. Von ihnen wurde die  $\epsilon$ -Phenyl- $\alpha$ -aminocaprinsäure verfüttert, und festgestellt, daß sie nur Hippursäure, keine Phenacetursäure liefert. Für diesen Fall liegt also ein Abbau vor, der ausschließlich den von Neubauer für die Phenylaminoessigsäure abgeleiteten, für die Aminobuttersäure dieser Reihe bestätigten Gesetzen folgt. Eine Oxydation unter Abspaltung von Glykokoll läßt sich darnach auch hier — und somit wohl für alle Homologen vom Typus des Alanins nicht annehmen. Sonst müßten im vorliegenden Fall die Oxydationsprodukte der Phenylbuttersäure erscheinen, die sich nicht nachweisen lassen.

Eine Bildung von Acetylprodukten, wie bei der homologen Phenylaminobuttersäure, war nicht zu beobachten; das stimmt mit der gewiß bemerkenswerten Tatsache überein, daß Phenylaminocaprinsäure viel mehr Hippursäure liefert als die Aminobuttersäure dieser Reihe. Über eine größere Serie von Versuchen, die den offenbar vielseitigen Mechanismus der Acetylierung von Aminosäuren zum Gegenstand haben, hoffe ich in Bälde berichten zu können.

#### Experimenteller Teil.

Phenylserin wurde nach den Angaben von Erlenmeyer und Frühstück<sup>1)</sup> durch Kondensation von Benzaldehyd und Glykokoll bei alkalischer Reaktion dargestellt.<sup>2)</sup> 12 g der Substanz wurden im Verlaufe von 2 Tagen verfüttert. — Die Aufarbeitung des Harnes geschah nach den oft geschilderten Methoden; sie bot nichts Abnormes. Die Menge der gewonnenen Hippursäure betrug 2,6 g. Die minimalen Rück-

<sup>1)</sup> Liebigs Annal. d. Chem., Bd. 284, S. 45.

<sup>2)</sup> Herrn H. Fuhrmann habe ich für freundliche Hilfe bei dieser Synthese zu danken.

stände wurden im Vakuum getrocknet und wiederholt mit Benzol ausgekocht, das keinen irgendwie nennenswerten Rückstand hinterließ.

Zur Darstellung der Phenylaminocaprinsäure schickte Herr v. Braun uns in dankenswertester Freundlichkeit Phenylbutylbrommalonsäure, aus der über die (uns spontan krystallisierende) Phenylbromcaprinsäure<sup>1)</sup> mit konzentriertem  $\text{NH}_3$  nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur die Aminosäure in guter Ausbeute (ca. 80% der Theorie) erhalten wurde.

0,193 g verbrauchten nach Kjeldahl 9,3 ccm  $\frac{n}{10}$ -Säure.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ . Ber.: 6,76% N. Gef.: 6,74% N.

Von der etwas fade schmeckenden Substanz wurden zunächst 5 g auf einmal, gut in gemischtem Futter verteilt, gegeben. Der Hund brach indessen das ganze Futter aus. Später wurde im Verlauf von 2 Tagen in vielen Portionen zusammen 9 g verfüttert. Die Verarbeitung des Harnes bot keine Schwierigkeiten. Neben 2,3 g Hippursäure ließen sich andere, ätherlösliche Säuren nicht beobachten.

---

<sup>1)</sup> Auch die homologe Phenylbrompropionsäure konnte bei längerem Stehen krystallinisch erhalten werden.