Die Elementaranalyse der erhaltenen Krystalle ergab folgende Werte:

0,2108 g der Substanz gaben 0,1114 g Wasser und 0,4800 g Kohlensäure.

Berechnet für $C_{10}H_{11}NO_3$:

Gefunden:

C 62,18

62,10 %

H 5,70

5,87 „

Das β -Benzoylalanin liefert weder ein salzsaures Salz noch ein Platin- oder Golddoppelsalz, wohl aber ein Silbersalz.

Silbersalz: $C_{10}H_{11}NO_3$ Ag. Ich erhielt dasselbe, indem ich die wässrige Lösung des β -Benzoylalanins mit einer wässrigen Lösung von Silbernitrat versetzte. Durch Hinzufügen einiger Tropfen Ammoniaklösung bis zur schwach alkalischen Reaktion schied sich das Silbersalz in Form eines weißen, keine deutlich krystallinische Struktur zeigenden Niederschlags aus. Ich löste denselben deshalb noch einmal unter Erwärmen in der Mutterlauge, aus welcher er sich nach dem Erkalten derselben in Gestalt kleiner, feiner Nadeln wieder ausschied. Fp. 240°.

Eine Silberbestimmung ergab bei 0,1092 g Substanz, welche beim Trocknen auf 100° 0,0010 g an Gewicht verloren hatte, 0,0434 g metallisches Silber = 40,11 %. Berechnet: 40 % Ag.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

178. Ueber das β -Alakreatin (β -Guanidinpropionsäure).

Von Dr. F. H. Holm aus Zeist (Holland).

(Eingegangen den 1. XI. 1904.)

Von den beiden Isomeren des Kreatins, dem α - und dem β -Alakreatin:

ist das letztere bisher nur so wenig studiert worden, daß das entsprechende β -Alakreatinin zur Zeit überhaupt noch nicht bekannt ist. Herr Geh. Rat E. Schmidt hat mich daher veranlaßt, diese Lücke,

im Anschluß an die von ihm und seinen Schülern ausgeführten Kreatininuntersuchungen, auszufüllen.

Nachdem durch Strecker¹⁾ das Glycocyamin durch Einwirkung von Glycocoll auf Cyanamid und dementsprechend durch Volhard²⁾ und durch Strecker³⁾ auch das Kreatin aus Sarkosin und Cyanamid dargestellt worden war, lag es nahe, auch andere Amidosäuren in der gleichen Richtung mit Cyanamid in Reaktion zu versetzen. Baumann⁴⁾ sowohl, als auch Salkowski⁵⁾ erhielten im Verfolg dieser Reaktion aus α -Alanin und Cyanamid das α -Alakreatin, Mulder⁶⁾ aus β -Alanin und Cyanamid das β -Alakreatin. Von diesen beiden Kreatinen zeigt das α -Alakreatin mit dem naturellen Kreatin insofern große Aehnlichkeit, als es durch Erhitzen auf 180° oder beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure, unter Abspaltung von Wasser, in α -Alakreatinin:

wie das Kreatinin basische Eigenschaften besitzt. Mulder hoffte in entsprechender Weise von dem β -Alakreatin zu dem β -Alakreatinin zu gelangen, jedoch ohne den gewünschten Erfolg. Auf Grund seiner bezüglichen Versuche glaubt Mulder annehmen zu sollen, daß das β -Alakreatin beim Erhitzen in Guanidin und Acrylsäure zerfällt:

Ob dies wirklich der Fall ist, erscheint mir zunächst zweifelhaft. Als ich 2 g β -Alakreatin 10 Minuten lang auf 214°, den Schmelzpunkt desselben, erhitze, entwickelte sich Ammoniak, wie durch Ueberführung in das Platindoppelsalz konstatiert wurde. Der braungelbe Rückstand löste sich in warmem Wasser zu einer klaren, beim Erkalten gallertartig werdenden Flüssigkeit. Auf Zusatz von Salzsäure trat sofortige Klärung ein. Goldchlorid verursachte in dieser Lösung eine Trübung, welche sich allmählich zu öligen Tröpfchen verdichtete. Auch aus verdünntem Alkohol oder durch längere Aufbewahrung im Exsiccator konnte dies ölige Golddoppelsalz nicht in eine analysierbare Form übergeführt werden. Das Reaktionsprodukt zeigte somit keine Aehnlichkeit mit dem Guanidin, dessen Golddoppelsalz durch Schwerlöslichkeit und Krystallisationsfähigkeit ausgezeichnet ist.

1) Compt. rend. 52, 1212.

2) Zeitschr. f. Chem. 1869, 318.

3) Annal. d. Chem. 157, 4.

4) Annal. d. Chem. 166, 83.

5) Ber. d. chem. Ges. 6, 535.

6) Ibidem 8, 1266 u. 9, 1905.

Darstellung.

Bei dem ersten Versuche, β -Alakreatin (β -Guanidinpropionsäure) darzustellen, wandte ich äquimolekulare Mengen des β -Alanins und Cyanamids an, nämlich 3 g β -Alanin auf 1,4 g Cyanamid, erhielt aber auf diese Weise kein einheitlich schmelzendes Produkt, auch stimmten die Platindoppelsalze der erhaltenen Verbindung nicht genau mit dem Platinsalze des β -Alakreatins überein. Ich erhielt 29,84% Pt und 29,65% Pt, während die berechnete Menge für das Platinsalz des β -Alakreatins $(C_4H_7N_3O_2HCl)_2PtCl_4$ 29,02% Pt beträgt. Erst nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser erhielt ich schließlich reines β -Alakreatin, doch war die Menge desselben, infolge des beim Umkrystallisieren erlittenen Substanzverlustes, nur gering.

Bei einem neuen Versuche wandte ich daher die von Mulder angegebenen Mengenverhältnisse an, nämlich 10 g β -Alanin auf 3,5 g Cyanamid. Die sich, nach längerer Aufbewahrung der stets ammoniakalisch gehaltenen Flüssigkeit im Exsiccator, ausscheidenden Krystalle krystallisierte ich noch einmal aus Wasser um und erhielt auf diese Weise große, farblose, kompakte Prismen. Das so erhaltene Produkt schmolz unter Aufschäumen bei 206—213°. Mulder gibt als Zersetzungstemperatur 205—210° an. Die zuletzt sich ausscheidenden Krystalle, welche ich ebenfalls aus Wasser umkrystallisierte, schmolzen bei 158—177°.

Da das Hydrochlorid der Anhydroverbindung der β -Guanidinpropionsäure, das salzsaure β -Alakreatinin, welches ich später noch näher beschreiben werde, sehr gut krystallisiert, versuchte ich diese anscheinend durch ein Nebenprodukt verunreinigten Krystalle, in jene Verbindung überzuführen, um hierdurch zu konstatieren, ob sie noch β -Alakreatin enthielten und zutreffendenfalls dieses zu isolieren. Zu diesem Zwecke erhitzte ich diese Krystalle mit der fünffachen Menge rauchender Salzsäure in geschlossenem Rohr auf 130°. Nach sechstündigem Erhitzen dampfte ich die erhaltene Flüssigkeit bei gelinder Wärme etwas ein, und ließ sie im Exsiccator weiter verdunsten. Die sich ausscheidenden Krystalle waren aber zu hygroskopisch, um eine genaue Schmelzpunktbestimmung mit denselben ausführen zu können. Ich stellte deshalb das Platinsalz dar. Hierbei schied sich anfangs Platinsalmiak in beträchtlicher Menge aus, jedoch resultierten alsbald auch große kompakte, durchsichtige, orangerote Krystalle, welche bei 221° schmolzen.

0,2462 g dieser Substanz erlitten beim Trocknen bei 100° keinen Gewichtsverlust und enthielten 0,0756 g Pt = 30,63%.

Berechnet für das β -Alakreatinplatinchlorid $(C_4H_7N_3O \cdot HCl)_2PtCl_4$ 30,66% Pt.

Beim weiteren Verdunsten der Flüssigkeit im Exsiccator schied sich zuletzt noch das Platinsalz des β -Alanins aus, welches einen Schmelzpunkt von 210° zeigte.

Aus diesen Daten geht hervor, daß die zuletzt aus der Mutterlauge sich ausscheidenden Krystalle, außer β -Alakreatin, noch unverändertes β -Alanin enthielten.

0,1718 g des β -Alakreatins zeigten bei 100° getrocknet keinen Gewichtsverlust. Die Elementaranalyse ergab 0,2288 g CO_2 und 0,1102 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$:

C 36,64

H 6,88

Gefunden:

36,33%

7,13 „

Das erhaltene β -Alakreatin zeigte in wässriger Lösung neutrale Reaktion. Es war verhältnismäßig schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol, Chloroform und Aether.

Der Versuch der Darstellung des β -Alakreatins durch Wechselwirkung von β -Alanin und kohlensaurem Guanidin war ohne Erfolg.

Nencki und Sieber¹⁾ haben durch Erhitzen von Glycocoll mit kohlensaurem Guanidin Glycocyamin: $\text{HN}:\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$, und kohlensaures Ammon erhalten. In ähnlicher Weise hoffte ich aus β -Alanin und kohlensaurem Guanidin β -Alakreatin zu gewinnen, im Sinne der Gleichung:

Ich wandte zu diesem Zwecke äquimolekulare Mengen des β -Alanins und des kohlensauren Guanidins, je 2 g, an. Diese Verbindungen löste ich in wenig Wasser und erhitze alsdann die Lösung auf einer Asbestpappe. Nach dem Verdunsten des Wassers fand unter Aufschäumen eine starke Ammoniakentwicklung statt. Nach halbstündigem Erhitzen ließ ich erkalten, wobei die zuerst sirupartige, schwach gelb gefärbte Masse fest wurde. Beim Erwärmen mit Wasser löste sie sich vollständig auf, um beim Verdunsten der Lösung im Exsiccator allmählich wieder zu einer durchsichtigen festen Masse zu erstarren. Zur Identifizierung dieses Reaktionsproduktes führte ich dasselbe in ein Platinsalz über. Anfangs krystallisierte nur Platinsalmiak aus, später schieden sich warzenförmige Krystallgebilde aus, welche ich aus Wasser, dem ich noch etwas Platinchloridchlorwasserstoffsäure zugesetzt hatte, umkrystallisierte. Es resultierten abermals große, aus feinen Nadeln bestehende, warzenförmige Krystallmassen; dieselben schmolzen noch nicht bei 250° . In Wasser war das Platinsalz leicht löslich, dagegen fast unlöslich in Alkohol.

¹⁾ Erdmann's Journ. f. pr. Chem. 17.

0,1770 g erlitten beim Trocknen bei 100° keinen Gewichtsverlust. Die Analyse ergab 0,0648 g Pt = 36,61 %.

Für das Platinsalz des β -Alakreatins: $(C_4H_9N_3O_2 \cdot HCl)_2PtCl_4$, berechnen sich 29,02% Pt und für das des Guanidins: $(CN_3H_5HCl)_2PtCl_4$, 36,93% Pt. Das erhaltene Platinsalz bestand also aus Guanidinplatinchlorid. Eine Umsetzung in dem gewünschten Sinne schien unter obigen Bedingungen demnach nicht stattgefunden zu haben.

Salze des β -Alakreatins.

Von den Salzen des β -Alakreatins ist bisher nur das Chlorhydrat von Mulder dargestellt worden. Dasselbe scheidet sich in Gestalt farbloser, flacher, an den Ecken abgestumpfter Krystalle nur aus ganz konzentrierten Lösungen aus. Es zeigt schwach hygroskopische Eigenschaften. Fp. 140°. Bei Anwesenheit von viel Alkohol soll es nach Mulder in Nadeln krystallisieren, und zwar mit einem Molekül Krystallwasser, welches bei 130—140° austreten soll.

0,5030 g des von mir dargestellten Salzes verloren bei 100° nur 0,0030 g an Gewicht. Die Analyse ergab 0,4298 g AgCl = 21,26% Cl.

Berechnet: 21,19% Cl.

Das von mir analysierte Salz enthielt also kein Krystallwasser.

Platinsalz: $(C_4H_9N_3O_2 \cdot HCl)_2PtCl_4$. Dasselbe ergab sich aus einer wässerigen, mit Platinchloridchlorwasserstoffsäure versetzten Lösung des β -Alanins nach einigem Stehen im Exsiccator in Gestalt großer, kompakter, orangerot gefärbter Krystalle. Fp. 184°. Es war leicht löslich in Wasser, schwieriger in Alkohol und Aceton, unlöslich in Aether und Chloroform.

Beim Trocknen bei 100° zeigten 0,4528 g keinen Gewichtsverlust. Die Analyse ergab 0,1314 g Pt = 29,02%.

Berechnet: 29,02%.

Goldsalz: $C_4H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$. Erhalten aus einer wässerigen Lösung des β -Alakreatins und Goldchloridchlorwasserstoffsäure. Es krystallisierte erst aus, und zwar in Gestalt farrenkrautartig verzweigter langgezogener Platten, nachdem die Flüssigkeit fast vollständig verdunstet war. Fp. 130—133°. Es war leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aether.

0,2852 g zeigten nach dem Trocknen bei 100° keine Gewichtsabnahme. Die Analyse ergab 0,1190 g Au = 41,73%.

Berechnet: 41,82%.

Wie schon erwähnt, hatte bereits Mulder versucht, durch Erhitzen der β -Guanidopropionsäure eine dem Kreatinin und α -Alakreatinin

isomere Verbindung, daß β -Alakreatinin, zu erhalten, jedoch mit negativem Erfolg.

Da es auch mir nicht gelang, durch Erhitzen des β -Alakreatins daß β -Alakreatinin zu gewinnen (s. S. 613), so versuchte ich dasselbe auf folgende Weise darzustellen:

1 g β -Alakreatin schloß ich mit 5 ccm rauchender Salzsäure in ein Rohr ein und erhitzte dasselbe 8 Stunden lang auf 125–130°. Die erhaltene Flüssigkeit dampfte ich hierauf bei gelinder Wärme etwas ein, und ließ sie dann im Exsiccator weiter verdunsten. Als bald schieden sich säulenförmige, schön ausgebildete, farblose Krystalle aus, welche bei 268–271° schmolzen, bei welcher Temperatur unter Bräunung Zersetzung eintrat. Zum Unterschiede von dem salzsauren Salz des β -Alakreatins, waren diese Krystalle nicht hygroskopisch und bedeutend schwieriger in Wasser löslich als jenes.

0,1940 g veränderten beim Trocknen bei 100° ihr Gewicht nicht. Die Elementaranalyse ergab: 0,2282 g CO₂ und 0,0986 g H₂O.

0,2596 g gaben bei der Chlorbestimmung 0,2476 g AgCl.

Berechnet für	Gefunden:	
C ₄ H ₇ N ₃ O, HCl:	1.	2.
C 32,11	32,08%	—
H 5,35	5,64 „	—
Cl 23,75	—	23,58%.

Es hatte sich demnach unter obigen Bedingungen das Chlorhydrat des β -Alakreatinins gebildet. Da das β -Alakreatinin in seiner Konstitution dem damit isomeren Kreatinin nahesteht, so untersuchte ich, ob das erhaltene Salz auch ähnliche Reaktionen wie diese Base liefert.

Wurde in die Lösung des Alakreatininhydrochlorids mit einigen Tropfen verdünnter wässriger Nitroprussidnatriumlösung und schließlich mit verdünnter Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt, so färbte sich die Flüssigkeit sofort strohgelb, nach kurzer Zeit nahm die Flüssigkeit einen rötlichen Ton an. Kreatinin liefert unter diesen Bedingungen direkt eine rubinrote Färbung.

Wässrige Pikrinsäurelösung und verdünnte Kalilauge riefen keine Veränderung der Färbung hervor. Kreatinin bewirkt unter gleichen Umständen eine sofortige Rotfärbung.

Die wässrige Lösung des salzsauren β -Alakreatinins mit Soda übersättigt und darauf mit Seignettesalz und wenig Kupfersulfat auf 50–60° erwärmt, rief keine Reduktion hervor.

Quecksilberchlorid- und Natriumacetatlösung schieden sofort einen weißen krystallinischen Niederschlag aus.

Platinsalz: (C₄H₇N₃O·HCl)₂PtCl₄, wird aus einer wässrigen, mit Platinchloridchlorwasserstoffsäure versetzten Lösung des salzsauren

β -Alakreatinins in Gestalt kompakter, orangerot gefärbter Krystalle erhalten. Fp. 220° . Es ist leicht löslich in Wasser, unlöslich in kaltem Alkohol und Aether, spurenweise löslich in heißem Alkohol.

0,1788 g erlitten bei 100° 0,0010 g Gewichtsverlust. Die Analyse ergab 0,0550 g Pt = 30,93%.

Berechnet: 30,66%.

Goldsalz: $(C_4H_7N_3O \cdot HCl)AuCl_3$. Erhalten aus einer wässrigen, mit Goldchloridchlorwasserstoffsäure versetzten Lösung des Chlorhydrates des β -Alakreatinins. Es krystallisiert in langen, dünnen Nadeln. Fp. 202° .

0,1618 g verloren beim Trocknen bei 100° 0,0016 g. Die Analyse ergab 0,0700 g Au = 43,70%.

Berechnet: 43,49%.

Aus dem salzsauren β -Alakreatinin versuchte ich das β -Alakreatinin selbst zu erhalten. Zu diesem Zwecke löste ich dasselbe in Wasser und dampfte diese Lösung mehrfach mit Bleioxyd ein, ein Verfahren, welches bereits Liebig¹⁾ bei der Darstellung des Kreatinins aus dem salzsauren Kreatinin anwandte. Die zurückbleibende Masse nahm ich mit warmem Wasser wieder auf, filtrierte und entfernte mit feuchtem Silberoxyd die letzten Spuren von Chlor. Nachdem die Flüssigkeit durch Filtration vom Chlorsilberniederschlag befreit war, fällte ich im Filtrate das gelöste Blei und Silber mittels Schwefelwasserstoff aus, filtrierte und verjagte letzteren aus dem Filtrate durch Erwärmen. Die erhaltene Flüssigkeit zeigte anfangs stark alkalische Reaktion, ebenso wie die wässrige Auflösung des Kreatinins und des α -Alakreatinins. Beim Stehen im Exsiccator schieden sich daraus farblose, kompakte Krystalle aus, welche bei 220 – 222° unter Aufschäumen schmolzen.

In der Mutterlauge obiger Krystalle war nach einiger Zeit eine alkalische Reaktion kaum noch nachweisbar. Die aus derselben sich noch ausscheidenden Krystalle führte ich in das Hydrochlorid über, um auf diese Weise zu erfahren, ob sich das gut krystallisierende Salz des β -Alakreatinins ausscheiden würde. Ich erhielt aber erst nach längerem Stehen der Flüssigkeit im Exsiccator, eine aus blättrigen Krystallen bestehende Ausscheidung, die bei 141° schmolz.

Die schwach alkalische Reaktion der Mutterlauge der bei 220 bis 222° schmelzenden Krystalle, der geringe Schmelzpunktunterschied zwischen den zuerst erhaltenen Krystallen und demjenigen des β -Alakreatins, sowie der mit dem Schmelzpunkt des salzsauren β -Alakreatins fast übereinstimmende Schmelzpunkt des Chlorhydrates

¹⁾ Ann. 62, 299.

der später sich ausscheidenden Krystalle ließen vermuten, daß sich aus dem salzsauren β -Alakreatinin nicht das β -Alakreatinin, sondern unter Aufnahme eines Moleküles Wasser, hauptsächlich das β -Alakreatin gebildet hatte. In den zuerst ausgeschiedenen Krystallen waren wahrscheinlich noch kleine Mengen von β -Alakreatinin vorhanden, während die Mutterlange dieser Krystalle schon eine fast reine wässrige Auflösung des β -Alakreatins darstellte.

Die folgenden Analysen bestätigen diese Vermutung. Zwei Elementaranalysen, welche ich von den getrockneten, bei 220–222° schmelzenden Krystallen ausführte, ergaben folgende Resultate:

1. 0,1349 g gaben 0,1874 g CO_2 und 0,0852 g H_2O .

2. 0,1500 " " 0,2076 " " " 0,0954 " "

Berechnet für

$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_8\text{O}$:	$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_8\text{O}_2$:	Gefunden:	
(β -Alakreatinin)	(β -Alakreatin)	1.	2.
C_4 42,48	C_4 36,64	37,80	37,85%
H_7 6,20	H_9 6,88	7,02	7,08 „

Von dem salzsauren Salze, welches bei 141° schmolz, führte ich noch eine Chlorbestimmung aus, sowie von dem aus demselben dargestellten Platinsalze eine Platinbestimmung; diese ergaben folgende Resultate:

0,2250 g des salzsauren Salzes erlitten beim Trocknen bei 100° 0,0008 g Gewichtsverlust. Die Analyse ergab 0,1920 g AgCl = 21,19% Cl.

Berechnet für $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_8\text{O}_2\text{HCl}$ (salzsaures β -Alakreatin) 21,19% Cl.

Das Platinsalz krystallisierte in orangeroten kompakten Krystallen, welche bei 183° schmolzen.

0,2022 g erlitten beim Trocknen bei 100° keinen Gewichtsverlust. Die Analyse ergab 0,0685 g Pt = 28,93%.

Berechnet für $(\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_8\text{O}_2\text{HCl})_2\text{PtCl}_4$ (β -Alakreatinplatinchlorid) 29,02% Pt.

Aus diesen Resultaten geht hervor, daß sich aus dem salzsauren β -Alakreatinin bei der Behandlung desselben mit Bleioxyd und feuchtem Silberoxyd anfangs zwar β -Alakreatinin bildet, dieses aber größtenteils rasch, unter Aufnahme eines Moleküls Wasser, in β -Alakreatin übergeht. Das β -Alakreatinin ist demnach, im Gegensatz zu dem α -Alakreatinin und dem Kreatinin, als freie Base ein sehr labiler Körper, wie aus der bereits erwähnten raschen Abnahme der alkalischen Reaktion seiner wässrigen Lösung hervorgeht.