

Synthese des Tyrosins;

von *E. Erlenmeyer* und *A. Lipp*.

Das Tyrosin ist zuerst von Liebig*) als Zersetzungsproduct des Caseins durch schmelzendes Kalihydrat beobachtet worden. Die Zusammensetzung desselben wurde durch die Analysen von Warren de la Rue**) und von Hinterberger***) festgestellt und läßt sich durch die Formel $C_9H_{11}NO_3$ ausdrücken.

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Tyrosins sind zuerst von Strecker†) und besonders von Städeler††) studirt worden und später von R. Schmitt und Nasse†††), von Barth*) und von Hüfner**), dann wieder von Barth***) und von Ost†).

Bezüglich der Constitution sprach zuerst Strecker (a. a. O. S. 80) die Vermuthung aus, dafs das Tyrosin, ähnlich wie Glycolol und Leucin, einen in verschiedenen Thiersubstanzen vorkommenden Paarling darstelle.

Dann hat Städeler (a. a. O. S. 101), nachdem er bei der Zersetzung des Tyrosins durch chloresaures Kali und Salzsäure die Bildung von Chloranil beobachtet hatte, seine Ansicht über die Constitution desselben in folgender Weise aus-

*) Diese Annalen 57, 127.

**) Dasselbst 64, 36.

***) Dasselbst 71, 73.

†) Dasselbst 53, 70.

††) Dasselbst 116, 57.

†††) Dasselbst 133, 212.

*) Dasselbst 136, 111.

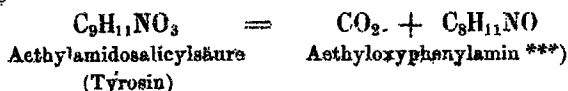
**) Zeitschr. f. Chem. 1868, 391.

***) Diese Annalen 152, 100 und 153, 296.

†) Journ. f. pract. Chem. [2] 11, 159.

gedrückt : Ohne Zweifel hat das Tyrosin eine ähnliche Constitution wie Glycin, Leucin und Benzaminsäure; es verbindet sich wie diese nicht nur mit Basen, sondern auch mit stärkeren Säuren und zwar nach Art des Ammoniaks. Während aber die genannten Verbindungen und die sich zunächst anschließenden den Charakter von schwachen *ein*basischen Säuren besitzen, tritt das Tyrosin als schwache *zwei*basische Säure auf. Jene Körper stammen von einatomigen Radicalen ab, in dem Tyrosin finden wir nicht weniger als drei verschiedene Radicale und unter diesen das Radical des Chinons, worüber wir gegenwärtig noch nichts Näheres wissen. Es scheint daher auch noch nicht an der Zeit zu sein, eine rationelle Formel für das Tyrosin aufzustellen.

Schmitt und Nasse *) hielten das Tyrosin für Aethylamidosalicylsäure. Sie versuchten dasselbe synthetisch darzustellen, indem sie einerseits Aethylamin auf Jodsalicylsäure, andererseits Aethyljodür auf Amidosalicylsäure einwirken ließen, es gelang ihnen aber weder auf die eine noch auf die andere Weise, Tyrosin zu gewinnen. Dann suchten sie nach dem Vorgang von Schmitt**), dem es gelungen war, die Amidosalicylsäure durch Erhitzen in Kohlendioxyd und Oxyphenylamin zu spalten, auch das Tyrosin nach der Gleichung :



zu zersetzen, und sie erhielten in der That eine Basis von der

*) Diese *Annalen* **183**, 212.

***) Habilitationsschrift, Marburg 1864.

****) Der aus Aethylamidosalicylsäure entstehenden Basis würde doch die Constitution $\text{C}_8\text{H}_9\text{NHC}_2\text{H}_5$ zugeschrieben werden müssen; sie wäre nicht Aethyloxyphenylamin, sondern Aethylamidophenol.

Zusammensetzung $C_8H_{11}NO$. Am Schluss ihrer Abhandlung sagen sie : „Durch diese Spaltung ist also ein weiterer Stützpunkt für die Auffassung des Tyrosins als Aethylamidosalicylsäure gewonnen; denn wir nehmen an, daß die Spaltung nach der oben angenommenen Gleichung verlaufen ist“.

Später hat Barth*) nachgewiesen, daß das Tyrosin beim Verschmelzen mit Kalihydrat neben Essigsäure und Ammoniak nicht Salicylsäure, sondern Paraoxybenzoësäure liefert und er schloß daraus, daß das Tyrosin Aethylamidoparaoxybenzoësäure sei.

Als dann Hüfner**) mitgetheilt hatte, daß beim Erhitzen des Tyrosins mit Jodwasserstoff nicht Aethylamin, sondern Ammoniak gebildet wird und dann das Tyrosin für Amidophloretinsäure und demzufolge die von Schmitt und Nasse erhaltene Basis für Amidophlorol erklärt hatte, modificirte Barth***) seine Ansicht dahin, daß er nun das Tyrosin als eine der Parareihe angehörende Oxyphenylamidopropionsäure anspricht. Er läßt es aber (a. a. O. S. 102) noch zweifelhaft, ob diese von der Phloretinsäure oder von der Hydroparacumarsäure abstammt.

Einige Zeit nachher drücken Beilstein und Kuhlberg†) die Constitution des Tyrosins durch die Formel :



aus und fassen dasselbe als „Ammoniakadditionsproduct der Oxyzimmtsäure“ auf. Sie lassen es danach zwar nicht mehr zweifelhaft, ob das Tyrosin Amidophloretinsäure oder Amidohydroparacumarsäure sei, aber sie sprechen sich nicht darüber aus,

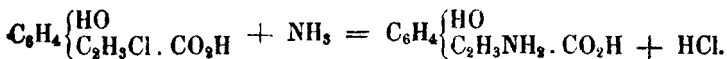
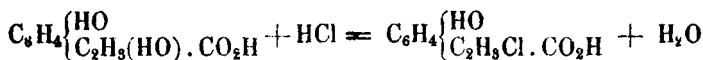
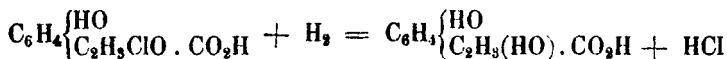
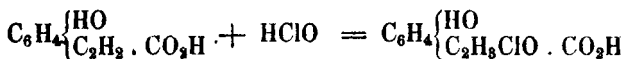
*) Diese Annalen **136**, 111.

**) Zeitschr. f. Chem. 1868, 391.

***) Diese Annalen **153**, 100.

†) Dasselbst **163**, 142.

welche Stellung sie dem Radical NH_2 in der Seitenkette der Hydroparacumarsäure zuschreiben. Sie sind der Meinung, daß sich die Synthese des Tyrosins unter Benutzung der schönen Arbeit Glaser's durch folgende Reactionen verwirklichen lasse :



Sie fügen noch hinzu : „Man hätte demnach nur nöthig, die von Glaser an der Zimmtsäure ausgeführten Umwandlungen an der p-Nitrozimmtsäure zu wiederholen und dann in bekannter Weise die Nitrogruppe gegen den Wasserrest auszutauschen“.

Beilstein und Kuhlberg haben zwar die p-Nitrophenylchlormilchsäure dargestellt, aber später keine weitere Angabe über die Verwirklichung der oben entwickelten Reactionen gemacht, wahrscheinlich weil bald darauf Barth *) mittheilte, daß er, von denselben Folgerungen ausgehend wie Beilstein und Kuhlberg, mit Benutzung der Arbeit von Glaser zunächst die Paracumarsäure als Ausgangspunkt für seine Versuche zur Synthese des Tyrosins gewählt habe, daß aber die Darstellung der Oxyphenylchlormilchsäure mit vielen Schwierigkeiten und großen Verlusten verbunden sei und in der daraus zu erhaltenden Oxyphenylchlorpropionsäure die Auswechslung des Chlors gegen den Ammoniakrest nicht leicht zu gelingen scheine. Ohne die Zwischenproducte einer genaueren Untersuchung zu unterziehen, erhielt er mit Neben-

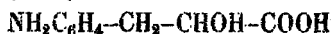
*) Diese Annalen 163, 296.

producten noch verunreinigte Krystalle, welche nach ihren qualitativen Reactionen sehr wohl Tyrosin sein konnten und namentlich die Piria'sche Tyrosinreaction in deutlichster Weise zeigten. Er ist aber weit davon entfernt zu glauben, daß man aus seinen Versuchen auf eine Synthese des Tyrosins schliessen könne, da dasselbe möglicher Weise gar nicht von der Paracumarsäure abstamme.

Kurze Zeit nachher hat Ladenburg*) Versuche zur Synthese des Tyrosins angestellt, indem er von der Ansicht ausging, daß sich die meisten Reactionen des Tyrosins auch durch die Annahme erklären lassen, daß dasselbe Aethylenoxyparaamidobenzoësäure sei. Als er aber diese Verbindung durch Zusammenbringen von Aethylenoxyd und Paraamidobenzoësäure dargestellt hatte, fand er, daß sie von dem Tyrosin verschieden ist.

Dann beabsichtigte erst wieder Fittig**) im Jahre 1879 Versuche zur Synthese des Tyrosins anzustellen, nachdem sein Schüler Posen (a. a. O. S. 144) durch Einwirkenlassen von Ammoniak auf das Bromwasserstoffadditionsproduct der Zimmtsäure Phenylamidpropionsäure erhalten hatte. Ueber die Constitution des Tyrosins hat sich Fittig unseres Wissens nicht näher ausgesprochen.

Ossikovszky***) hat dann noch Betrachtungen über die Constitution des Tyrosins angestellt, die darin gipfeln, daß er das aus den Eiweißkörpern abgespaltene Tyrosin für ein Gemenge von Ortho-, Meta- und Paraverbindungen der zwei möglichen Amidophenylmilchsäuren :



und



*) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **6**, 129.

) Diese Annalen **105, 145.

***) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **12**, 282.

ansieht; er hat auch Versuche zur Synthese des Tyrosins resp. der Amidophenylmilchsäuren in Angriff genommen, die aber nicht zu dem gewünschten Resultat geführt zu haben scheinen.

Zuletzt hat sich noch Bänder resp. Bernthsen*) mit Versuchen beschäftigt, das Tyrosin künstlich darzustellen.

Der eine von uns hat es sich schon vor langer Zeit zur Aufgabe gemacht, das Tyrosin durch Synthese zu erzeugen. Theils durch die Resultate der Untersuchungen von Städeler und von Barth resp. Ost**), theils durch eigene Studien über das Verhalten der α -Amidosäuren war er zu der Annahme geführt worden, daß das Tyrosin Parahydroxyphenyl- α -amidopropionsäure und die Basis von Schmitt und Nasse Parahydroxyphenyläthylamin sein müsse.

Die Beobachtung von Städeler, daß in dem Tyrosin zwei Atome Wasserstoff durch Metall vertreten werden können, liefs es als unzweifelhaft erscheinen, daß das Tyrosin nicht nur das Radical Carboxyl, sondern auch ein Phenolhydroxyl enthalten müsse. Die Beobachtung von Barth, daß aus dem Tyrosin sowie aus der Basis von Schmitt und Nasse beim Schmelzen mit Kalihydrat Paraoxybenzoësäure entsteht, machte es sehr wahrscheinlich, daß sich das Phenolhydroxyl in der Parastellung befinde. Die Wahrscheinlichkeit wurde zur Gewissheit, nachdem Ost auch durch Schmelzen von Tyrosin mit Natronhydrat keine Salicylsäure, sondern nur Paraoxybenzoësäure erhalten hatte.

Durch die Versuche von Barth und von Ost war auch zugleich nachgewiesen, daß das Tyrosin Hydroxyphenyl $\text{HO}-\overset{\text{I}}{\text{C}_6\text{H}_4}$ und nicht etwa Hydroxycresyl oder -Tolyl enthält

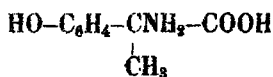
*) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **14**, 2959. Vgl. auch daselbst **15**, 1982.

) Journ. f. pract. Chem. [2] **13, 159.

und dafs die übrigen drei Kohlenstoffatome zu einer einzigen Seitenkette vereinigt sind, welche als Alanin minus 1 Atom Wasserstoff angesehen werden mufs.

Die Vergleichung des chemischen Verhaltens der Phenylamidopropionsäure Posen's, in welcher das Amid die β -Stellung einnimmt, mit dem Verhalten des Tyrosins und der verschiedenen schon bekannten, sowie der in hiesigem Laboratorium dargestellten α -Amidosäuren machte es sehr wahrscheinlich, dafs sich das Radical Amid in der Seitenkette des Tyrosins nicht in der β -, sondern in der α -Stellung befinde.

Man hätte es nun allenfalls, wie vielleicht Hüfner und Barth noch für möglich halten können, dafs das Hydroxyphenyl mit der Seitenkette derart verbunden wäre, dafs es nicht ein Wasserstoffatom in dem CH_3 , sondern ein solches in dem CHNH_2 des Alanins substituirt, so dafs dem Tyrosin die Constitution



zükäme. Da aber Baumann*) bei der Fäulnifs des Tyrosins, sowie E. und H. Salkowski**) bei der Fäulnifs von Eiweifs Hydroparacumarsäure und nicht Phloretinsäure erhalten haben und demzufolge die beiden letzteren sich dahin äufsern, dafs man das bei der Fäulnifs der Eiweifskörper zuerst gebildete Tyrosin geradezu als die Quelle der Hydroparacumarsäure ansprechen dürfe, schien es unzweifelhaft, dafs dem Tyrosin die oben S. 166 angegebene Constitution zugeschrieben werden müsse.

Auf Grund dieser Betrachtungen sowie der Erfahrungen, welche wir bei der Synthese anderer α -Amidosäuren gesammelt hatten, gingen wir nun an die Versuche zur Synthese

*) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 1452.

**) Dasselbst 18, 190.

des Tyrosins. Wir gedachten zuerst den Paranitro-, resp. -hydroxyphenyläthylaldehyd als Ausgangspunkt zu nehmen; da es aber so leicht gelungen war, aus Phenyläthylaldehyd mit Blausäure und Salzsäure die Phenyl- α -hydroxypropionsäure darzustellen und da wir überdies noch zu beweisen hatten, dafs aus Phenyläthylaldehyd, Ammoniak, Blausäure und Salzsäure eine von Posen's Phenylamidopropionsäure verschiedene Verbindung entsteht, so bereiteten wir zunächst die Phenyl- α -amidopropionsäure, indem wir hofften, darin das Parawasserstoffatom des Phenyls durch Hydroxyl substituiren zu können.

Da schon Liebig und später Bopp und Andere durch Schmelzen der Eiweiskörper mit Kalihydrat Tyrosin gewonnen hatten, so hielten wir es für möglich, die Parasulfophenyl- α -amidopropionsäure nach der Methode von Dusart, Kekulé, Würtz in Tyrosin überzuführen. Wir stellten deshalb diese Sulfonsäure dar und unterwarfen sie der Schmelzung mit Kalihydrat. Es erwies sich aber als zu schwierig, das Sulfoxyl durch Hydroxyl zu substituiren, ohne dafs die Seitenkette zugleich oxydirt wurde.

Deshalb gingen wir zur Darstellung des Paranitro- und Paraamidophenylalanins über, um zu versuchen, ob sich das Amidophenyl des letzteren nach P. Grieffs zuerst diazotiren lasse, oder ob zuerst das Amid des Alanins nach Strecker durch Hydroxyl substituirt werde. Im ersten Fall mußte die Einwirkung der für ein Amid berechneten Menge von Salpetrigsäure ohne Entwicklung von Stickgas vor sich gehen, im zweiten Fall mußte mit dem Beginn der Einwirkung der Salpetrigsäure die Stickgasentwicklung anfangen und bis zum Ende der Reaction fort dauern.

Mehrfach variierte Versuche haben Folgendes ergeben: Wenn man zu einer Lösung des salzsauren oder besser des schwefelsauren Salzes von Amidophenylalanin die berechnete

Menge oder weniger als diese von Salpetrigsäure in Form von Anhydrid oder Natriumnitrit bei 0° allmählich hinzubringt, so findet keinerlei Gasentwicklung statt; sobald aber die Flüssigkeit erhitzt und schliesslich zum Kochen gebracht wird, entwickelt sich unter starkem Aufbrausen eine grosse Menge Stickstoff und man erhält dann entweder nur Tyrosin oder neben diesem noch unverändertes Amidophenylalanin. So wurden z. B. mit unzureichender Menge von Salpetrigsäure bei einem Versuch aus 3,6 g Amidophenylalanin 2 g Tyrosin erhalten und 0,7 g Amidophenylalanin zurückgewonnen.

Wenn man dagegen einen Ueberschuss von Salpetrigsäure anwendet, so tritt gegen Ende der Operation schon in der Kälte Gasentwicklung ein und die Flüssigkeit enthält dann nach dem Kochen neben Tyrosin Hydroxyphenylmilchsäure. So wurden bei einem Versuch aus 3,6 g Amidophenylalanin 2,4 g reines Tyrosin und 1 g Hydroxyphenylmilchsäure $[(C_9H_{10}O_4)_2 + H_2O]$ gewonnen. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass die Salpetrigsäure zuerst auf das Amid der Hauptkette diazotirend einwirkt und dass erst in zweiter Linie das Amid der Seitenkette angegriffen und durch Hydroxyl substituiert wird.

Da nun die bei diesen Versuchen erhaltene Hydroxyamido-Verbindung in Zusammensetzung und allen Eigenschaften mit dem Tyrosin aus Horn übereinstimmte, so war es für uns nicht mehr zweifelhaft, dass dieselbe mit diesem identisch, dass sie das gesuchte künstliche Tyrosin sei. Und nach der Reihenfolge der Reactionen, welche uns zu dessen Bildung geführt hatten, konnte dasselbe auch nichts anderes sein, als Parahydroxyphenyl- α -amidopropionsäure.

Um aber auch für Andere, besonders für Ossikowszky den letzten Zweifel zu beseitigen, ob nicht am Ende doch bei der Behandlung des Paraamidophenylalanins mit Salpetrigsäure das Amid der Seitenkette durch Hydroxyl substituiert worden,

während dasjenige der Hauptkette unangegriffen geblieben und demgemäß das Tyrosin doch Amidophenylmilchsäure sei, haben wir Phenylmilchsäure nitrit und amidirt und die erhaltene Paraamidophenylmilchsäure in ihren Eigenschaften mit dem Tyrosin verglichen. Die beiden Körper zeigen sich aber auf den ersten Blick als so wesentlich verschieden von einander, daß der Gedanke an eine Identität beider von vornherein ausgeschlossen bleibt.

Indem wir nun zur Beschreibung unserer Experimente übergehen, erscheint es als zweckmäßig, in dieser Abhandlung zunächst nur über die Umwandlungsweise des Amidophenylalanins in Tyrosin, sowie über die physikalischen und chemischen Eigenschaften des letzteren zu berichten und in einer zweiten Abhandlung dann die Darstellung und Eigenschaften der verschiedenen Verbindungen zu besprechen, welche wir bei unseren Versuchen zur Synthese des Tyrosins kennen gelernt haben. Am Schluss dieser zweiten Abhandlung soll auch noch Einiges über die *p*-Amidophenylmilchsäure mitgeteilt werden.

Ueberführung des p-Amidophenylalanins in p-Hydroxyphenylalanin (Tyrosin).

Bei unseren ersten Versuchen der Darstellung des Tyrosins aus *p*-Amidophenylalanin haben wir in die auf 0° abgekühlte weingeistige Lösung des salzsauren Salzes der Amidoverbindung die berechnete Menge von Salpetrigsäureanhydrid (aus Arsentrioxyd mit Salpetersäure dargestellt) eingeleitet. Die Flüssigkeit wurde dann mit viel Wasser verdünnt und zum Kochen erhitzt. Nachdem die bei Anwendung von 10 g der salzsauren Amidoverbindung 15 bis 20 Minuten dauernde Stickstoffentwicklung zu Ende war, wurde noch eine halbe Stunde gekocht. Die vollständig klare rothbraun gefärbte Flüssigkeit wurde dann auf dem Wasserbad zur Trockne ver-

dampft. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und mit Ammoniak neutralisirt, wodurch sich ein starker krystallinischer Niederschlag bildete, der unter dem Mikroskop schon sehr deutlich die charakteristischen Formen des Tyrosins zu erkennen gab. Nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Alkohol wurden die garben- und besenartig vereinigten Nadeln des Tyrosins von grosser Schönheit erhalten, deren Analyse nach dem Trocknen über Schwefelsäure folgende Zahlen lieferte :

- I. 0,1184 g Substanz gaben 0,2576 CO_2 und 0,0701 H_2O ;
 II. 0,1118 g „ „ 8 cbcm feuchten N bei 20° C. und 723 mm Druck.
 III. 0,0984 g Substanz gaben 7 cbcm feuchten N bei 20° C. und 716 mm Druck.

| | Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ | Gefunden | | |
|---|---|----------|------|------|
| | | I. | II. | III. |
| C | 59,66 | 59,33 | — | — |
| H | 6,07 | 6,50 | — | — |
| N | 7,73 | — | 7,81 | 8,09 |

Statt des Salpetersäureanhydrids haben wir dann auch Natriumnitrit auf salzsaures p-Amidophenylalanin in wässriger Lösung einwirken lassen und sind zu demselben Resultat gekommen. Da sich die Flüssigkeit in beiden Fällen dunkel färbte, so gingen wir dazu über, das schwefelsaure p-Amidophenylalanin anfangs in verdünnter, später in concentrirter Lösung zur Darstellung des Tyrosins zu verwenden, und es erwies sich schliesslich folgendes Verfahren als das zweckmässigste : 3,6 g Amidophenylalanin wurden in 28 g Schwefelsäure (1 : 5) aufgelöst, die Lösung mit 50 cbcm Wasser verdünnt und auf 0° bis — 2° abgekühlt, dann wurde eine Lösung von etwas mehr als der berechneten Menge Natriumnitrit in dem 15fachen Gewicht Wasser aus einer Bürette unter beständigem Umschütteln eingetröpfelt. Die bräunlich gefärbte Flüssigkeit wurde dann erhitzt und schliesslich längere

Zeit gekocht. Schon zwischen 50 und 60° begann die Stickgasentwicklung, bei etwa 80° gerieth die Flüssigkeit in lebhaftes Moussiren, veränderte ihre Farbe nicht, blieb aber vollkommen klar. Als sie dann genau mit Ammoniak neutralisirt wurde, schied sich schon in der Wärme, mehr noch beim Abkühlen eine reichliche Menge von fast weißem Tyrosin ab, das nach dem Trocknen eine seideglänzende Masse bildete. Aus der Mutterlauge liefs sich beim Abdampfen nur mehr sehr wenig Tyrosin gewinnen. Das so dargestellte vollkommen ausgewaschene Präparat lieferte ohne Umkrystallisation nach dem Trocknen über Schwefelsäure bei der Analyse folgende Resultate :

- I. 0,2455 g Substanz gaben 0,5845 CO₂ und 0,1360 H₂O.
 II. 0,1570 g „ „ 11 cbem feuchten N bei 19° C. und 706 mm Druck.

| | Berechnet für C ₉ H ₁₁ NO ₂ | Gefunden | |
|---|---|----------|-------|
| | | I. | II. |
| C | 59,66 | 59,88 | — |
| H | 6,07 | 6,11 | — |
| N | 3,73 | — | 7,50. |

In dieser Weise haben wir eine gröfsere Anzahl von Operationen ausgeführt. Will man gröfsere Mengen von Amidophenylalanin in Arbeit nehmen, so hat man vor allen Dingen für dauernde gute Abkühlung zu sorgen, weil sonst die Flüssigkeit eine sehr starke Färbung annimmt und dann das Tyrosin auch gefärbt ausfällt. Aus der von dem Tyrosin abfiltrirten Flüssigkeit wurde durch Zusatz von Schwefelsäure und Ausschütteln mit Aether die gebildete Hydroxyphenylmilchsäure gewonnen.

Das aus dem Amidophenylalanin erhaltene künstliche Tyrosin unterscheidet sich in seinem Ansehen, in seiner Erscheinung unter dem Mikroskop von dem aus Horn dargestellten in keiner Weise, ebenso zeigt es die Piria'sche und die Hoffmann'sche Reaction genau so wie das natürliche.

Beim Erhitzen auf dem Platinblech verbreitet es denselben charakteristischen Geruch nach verbranntem Horn wie das natürliche. Natürliches und künstliches Tyrosin zeigen beim Erhitzen im Capillarrohr gleiches Verhalten, bei 290° sintern sie zusammen, zwischen 290 und 295° zersetzen sie sich unter lebhafter Gasentwicklung und Hinterlassung einer bräunlich gefärbten Flüssigkeit.

Nur bei der Bestimmung der Löslichkeit des künstlichen Tyrosins in Wasser wurde ein anderes Verhältniß beobachtet, als es Städeler bei dem natürlichen Tyrosin gefunden hatte. Nach Städeler *) bedarf 1 Th. Tyrosin zu seiner Lösung 1900 Th. Wasser von 16°. Unsere Löslichkeitsbestimmungen, in der Weise ausgeführt, daß das künstliche Tyrosin mit Wasser angerührt bei Zimmertemperatur unter häufigem Umschütteln längere Zeit stehen gelassen, dann die von dem Ungelösten abfiltrirte Flüssigkeit eingedampft und der Rückstand bis zum constanten Gewicht bei 100° getrocknet wurde, ergaben folgende Resultate :

I. 72,44 g Lösung, nach 96stündigem Stehen bei 20° erhalten, hinterließen 0,0296 Tyrosin, also war 1 Th. Tyrosin in 2449 Th. Wasser von 20° gelöst.

II. 81,641 g einer Lösung enthielten nach 24stündigem Stehen bei 20° 0,0332 Tyrosin, d. h. 1 Th. in 2459 Th. Wasser von 20° gelöst.

Im Mittel bedarf also 1 Th. Tyrosin 2454 Th. Wasser von 20° zur Lösung.

Dieser große Unterschied von der Beobachtung Städeler's veranlaßte uns, eine Löslichkeitsbestimmung in gleicher Weise von reinem natürlichem Tyrosin auszuführen.

Wir fanden, daß 93,45 g einer Lösung nach 100stündigem Stehen bei 17° 0,0375 natürliches Tyrosin enthielten, so daß 1 Th. desselben in 2491 Th. Wasser gelöst war.

Die geringe Differenz von etwa 1½ pC. mehr Wasser

*) Diese Annalen **116**, 57.

kann wohl der um 3^o niedrigeren Temperatur zugeschrieben werden.

Führt man die Löslichkeitsbestimmungen in der Weise aus, dafs man das Tyrosin mit Wasser zum Kochen erhitzt und dann die erkaltete Lösung unter häufigem Schütteln längere Zeit stehen läfst, so erhält man sehr von einander abweichende Resultate :

29,06 g einer solchen Lösung, die nach 10 Minuten langem Kochen und 48 stündigem Stehen bei 20^o erhalten war, enthielten 0,0178 Tyrosin, d. h. 1 Th. desselben war in 1632 Th. Wasser gelöst.

39,44 g einer in gleicher Weise dargestellten Lösung enthielten 0,0194 Tyrosin oder 1 Th. desselben war in 2033 Th. Wasser gelöst.

Möglicherweise hat Städeler seine Löslichkeitsbestimmung in dieser Art ausgeführt.

Die Bestimmungen der Löslichkeit des künstlichen Tyrosins in siedendem Wasser haben Resultate ergeben, welche mit der Angabe von Städeler für natürliches sehr nahe übereinstimmen.

I. 18,941 g einer durch einstündiges Kochen am aufsteigenden Kühler dargestellten Lösung enthielten 0,1209 künstliches Tyrosin.

II. 21,7614 g einer in gleicher Weise dargestellten Lösung enthielten 0,1424 künstliches Tyrosin. Daraus berechnet sich, dafs :

I. 1 Th. künstliches Tyrosin 156 Th. kochendes Wasser,

II. " " " 152 " " " zur Lösung bedarf. Nach Städeler löst sich 1 Th. natürliches Tyrosin in 150 Th. kochendem Wasser.

Die wässrige Lösung sowohl des künstlichen, als auch des natürlichen Tyrosins reagirt vollkommen neutral. In kaltem Alkohol ist das künstliche Tyrosin wie das natürliche fast unlöslich, in kochendem lösen sich beide sehr schwer, in Aether gar nicht, ziemlich leicht lösen sie sich in Ammoniak und in Alkalilösungen.

Das künstliche Tyrosin bildet wie das natürliche sowohl mit Säuren als mit Basen Salze. Zur Vergleichung mit den Salzen aus natürlichem Tyrosin hielten wir es für ausreichend, das salzsaure Salz, sowie das Kupfer- und Silbersalz des künstlichen Tyrosins zu untersuchen.

Salzsaures Tyrosin, $C_9H_{12}NO_3Cl + 2H_2O$. — Wenn man Tyrosin mit dem 10fachen Gewicht Wasser übergossen durch überschüssige Salzsäure in Lösung bringt und diese über Schwefelsäure stellt, so erhält man stark glänzende, meist büschelförmig verwachsene Prismen, deren Analyse nach dem Trocknen über Schwefelsäure folgende Resultate lieferte :

| | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|-------|--------|
| I. | 0,1156 g Substanz gaben | 0,0490 AgCl und | 0,0126 Ag. | | |
| II. | 0,1216 g " " | 0,0680 " " | 0,0046 " | | |
| III. | 0,1426 g " " | verloren bei 100° | 0,0220 H ₂ O. | | |
| IV. | 0,158 g " " | " " " | 0,0225 " | | |
| | Berechnet für | Gefunden | | | |
| $C_9H_{12}OH$ | | I. | II. | III. | IV. |
| $CH_2CHNH_2ClCOOH + 2H_2O$ | | | | | |
| Cl | 14,03 | 14,01 | 14,06 | — | — |
| H ₂ O | 14,20 | — | — | 15,42 | 14,70. |

Wird das salzsaure Salz des natürlichen Tyrosins in gleicher Weise dargestellt, so erhält man es von derselben Form und Zusammensetzung :

| | | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|
| 0,1034 g desselben | verloren bei 100° | 0,0160 an Gewicht. | |
| | Berechnet wie oben | Gefunden | Verlust beim künstlichen |
| H ₂ O | 14,20 | 15,47 | 15,42. |

Der größere Gewichtsverlust rührt daher, daß neben dem Wasser auch etwas Salzsäure mit fortgeht, wenn man das Salz in den auf 100° erwärmten Trockenkasten bringt. Dieser Salzsäureverlust ist geringer, wenn man das Salz in den kalten Trockenschrank einlegt und diesen allmählich auf 100° erwärmt, wie die obige Bestimmung unter IV. zeigt.

Werden die wasserklaren Krystalle der beiden salzsauren Salze mit Wasser übergossen, so werden sie unter Ausschei-

dung von freiem Tyrosin weiß, und es geht nur ein kleiner Theil als salzsaures Salz in Lösung. In 93 procentigem Alkohol lösen sich beide Salze anfänglich klar auf, aber nach kurzer Zeit trübt sich die Lösung, indem sich freies Tyrosin ausscheidet. Versetzt man eine salzsaure Tyrosinlösung mit dem gleichen Volum rauchender Salzsäure, so scheidet sich eine große Menge von Nadelchen des salzsauren Salzes von obiger Zusammensetzung aus.

Tyrosinkupfer, $(C_9H_{10}NO_3)_2Cu$. — Wenn man in eine kochende concentrirte wässrige Tyrosinlösung Kupferhydroxyd einträgt, so löst sich dieses ziemlich rasch zu einer prachtvoll blaugefärbten Flüssigkeit auf, aus der sich schon beim Erkalten und noch mehr beim Stehen über Schwefelsäure dunkelblaue Nadelchen ausscheiden, die unter dem Mikroskop als monokline Prismen erscheinen. Von natürlichem Tyrosin wurden dieselben Kryställchen erhalten.

Die Kupferbestimmung in dem lufttrockenen Salz ergab folgende Zahlen :

| | | | | | | | |
|-----|----------|------|-----------------------|------|--------|----------|--------|
| I. | 0,1444 g | Salz | hinterließen | beim | Glühen | 0,0272 | CuO. |
| II. | 0,1576 g | " | " | " | " | 0,0296 | " |
| | | | Berechnet für | | | Gefunden | |
| | | | $(C_9H_{10}NO_3)_2Cu$ | | | <hr/> | |
| | | Cu | 14,95 | | | I. | II. |
| | | | | | | 15,04 | 15,00. |

Das Salz hat also dieselbe Zusammensetzung, welche Hofmeister *) für das Kupfersalz des natürlichen Tyrosins gefunden hat. In kaltem Wasser löst es sich sehr schwer, von kochendem wird es in weit größerer Menge gelöst, es erleidet dabei aber theilweise Zersetzung, indem sich die Lösung erst grün färbt und dann schwarzes Kupferhydroxyd ausscheidet, in Alkohol ist es fast unlöslich.

Die Löslichkeitsbestimmung in kaltem Wasser ergab folgende Resultate :

*) Diese Annalen 1889, 24.

- I. 70,14 g einer durch 74 stündiges Stehen bei 21° unter häufigem Umschütteln bereiteten Lösung gaben 0,0102 CuO.
- II. 53,74 g einer gleich bereiteten Lösung nach 7 Tagen bei 22° ergaben 0,008 CuO. Somit bedarf :
- I. 1 Th. Tyrosinkupfer bei 21° 1291 Th. Wasser zur Lösung.
- II. 1 Th. Tyrosinkupfer bei 22° 1261 Th. Wasser zur Lösung.
- 43,14 g einer in gleicher Weise nach 8 tägigem Stehen bei 21° dargestellten Lösung des Kupfersalzes von natürlichem Tyrosin ergab 0,0062 CuO, so dafs 1 Th. Tyrosinkupfer in 1906 Th. Wasser von 21° gelöst war. Hofmeister fand a. a. O. in einer kalt gesättigten Lösung des Kupfersalzes von natürlichem Tyrosin auf 1232 Th. Wasser 1 Th. des Salzes.

Tyrosinsilber, $C_9H_{10}NO_3Ag$. — Fügt man zu einer kochenden mit etwas Ammoniak versetzten wässerigen Lösung von künstlichem Tyrosin eine Lösung von salpetersaurem Silber und läßt erkalten, so bildet sich ein weißer sandiger Niederschlag, der unter dem Mikroskop aus kurzen, ziemlich gut ausgebildeten, manchmal rosettenförmig verwachsenen Prismen besteht und gegen die Einwirkung des Lichts ziemlich unempfindlich ist.

Die Silberbestimmung im lufttrockenen Niederschlag gab folgende Zahlen :

| | | | |
|-----|------------------------------------|------------|-----------------|
| I. | 0,1626 g Salz gaben beim Glühen | 0,0612 Ag. | |
| II. | 0,2676 g " " " " | 0,1018 " | |
| | Berechnet für $C_9H_{10}NO_3Ag$ | | Gefunden |
| | Ag | 37,50 | I. II. |
| | | | 37,63 38,04. |

Das aus natürlichem Tyrosin in gleicher Weise dargestellte Silbersalz zeigte dieselbe Krystallform und gab bei der Silberbestimmung folgende Zahlen :

| | | | |
|-----|------------------------------------|------------|-----------------|
| I. | 0,1406 g Salz hinterließen | 0,0534 Ag. | |
| II. | 0,1346 g " " " | 0,0511 " | |
| | Berechnet für $C_9H_{10}NO_3Ag$ | | Gefunden |
| | Ag | 37,50 | I. II. |
| | | | 37,97 37,95. |

Die beiden Salze sind in kaltem Wasser sehr schwer löslich, in kochendem etwas leichter zersetzen sich aber bei längerem Kochen. Die wässerige Lösung reagirt alkalisch. In Salpetersäure und in Ammoniak sind beide Salze leicht löslich. Beim Verdunsten der ammoniakalischen Lösung erhält man etwas größere, fächerförmig verwachsene Prismen.

Manchmal bildet sich bei der gleichen Darstellungsweise auch aus dem künstlichen Tyrosin ein Silbersalz mit $\frac{1}{2}$ Mol.-Gew. Krystallwasser, wie es Städeler schon bei dem natürlichen beobachtet hat. Im Aussehen läßt sich dieses Salz nicht von dem vorigen unterscheiden. Das Wasser entweicht weder über Schwefelsäure noch bei 100° , sondern erst bei 130° , dabei färbt sich das Salz aber braun.


Die Silberbestimmung im luftrockenen Salz ergab folgende Werthe :

I. 0,1914 g Salz hinterließen 0,0696 Ag.

II. 0,2186 g " " " 0,0774 "

| | Berechnet für $C_9H_{10}NO_3Ag + \frac{1}{2}H_2O$ | Gefunden | |
|----|--|----------|--------|
| | | I. | II. |
| Ag | 36,36 | 36,36 | 36,37. |

Durch die im Vorstehenden mitgetheilten Beobachtungen ist wohl erwiesen, daß das von uns künstlich erzeugte Tyrosin mit dem natürlichen aus Horn dargestellten identisch ist und daß demgemäß das Tyrosin als Alanin betrachtet werden muß, in welchem 1 At. Wasserstoff des Radicals CH_3 durch

Parahydroxyphenyl HO --substituiert ist.

