

Über die Isäthionsäurederivate einiger aliphatischer Amidosäuren.

Von

E. Salkowski.

(Aus der chemischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 4. August 1917.)

In meiner Mitteilung «Über einige Isäthionsäurederivate»¹⁾ habe ich bereits kurz erwähnt, daß nicht allein Amidobenzoesäure, sondern auch Glykokoll mit Isäthionsäure ein Derivat bildet, das bei langsamer Krystallisation in großen glasglänzenden Krystallen erscheint. Diese Beobachtung habe ich weiter verfolgt und auf einige andere Amidosäuren ausgedehnt, die von physiologischem Interesse sind. Die Darstellung war in allen Fällen dieselbe, nur ein wenig durch die verschiedene Löslichkeit der Verbindungen in Wasser und Alkohol beeinflußt.

In allen Fällen kamen gleiche Moleküle der Amidosäure und Isäthionsäure zur Anwendung, meistens die doppelte molekulare Menge in Grammen, beim Glykokoll auch die 5fache. Die Amidosäure wurde unter Erwärmen und Wasserzusatz auf dem Wasserbad in der Isäthionsäure gelöst, möglichst weit eingedampft, dann in demselben Schälchen 3½ bis 4 Stunden bei 140—143° erhitzt, die erkaltete Schmelze in einer möglichst geringen Quantität Wasser unter Erhitzen aufgelöst, was oft nur schwierig gelang, und die sirupöse Lösung in etwa das 20fache Volumen Alkohol absolut. oder mehr (ca. 200 ccm) eingegossen (mitunter wurde auch die Schmelze mechanisch aus dem Schälchen herausgelöst, in der Reibschale verrieben und mit etwa 200 ccm

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges., Bd. 49, S. 1376 (1916). Früher sagte man allgemein «-amidosäure», dann kam «-aminosäure» auf; jetzt scheint wieder Amidosäure üblich zu sein; ich kehre zu der alten, früher auch in meinen älteren Arbeiten stets gebrauchten Schreibweise zurück.

Alkohol absolut. erhitzt, erkalten gelassen). Am nächsten Tage wurde der Niederschlag, der krystallinische Beschaffenheit angenommen hatte, abgenutscht und mit Alkohol nachgewaschen. Das an der Luft getrocknete Material wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit ein wenig Blutkohle entfärbt, was leicht gelang, eingedampft und dann entweder die Krystallisation des Ganzen abgewartet oder — so bei der leicht löslichen Verbindung aus Glykokoll — bei begonnener Krystallisation die Ausscheidung durch Alkoholzusatz befördert, um das Material möglichst vollständig zu gewinnen. Die Leucinverbindung wurde aus schwachem — etwa 70%igem — Alkohol umkrystallisiert. In dem zuerst angewendeten Alkohol blieb noch ziemlich viel von der betreffenden Substanz in Lösung, bei der guten Ausbeute erschien es aber meistens nicht lohnend, diesen noch zu berücksichtigen.

1. Isäthionylglykokoll.

Die Analyse¹⁾ der bei 100° getrockneten Substanz ergab folgende Zahlen:

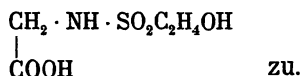
1. 0,1703 g Substanz gab 0,1657 CO₂ und 0,0774 H₂O,
2. 0,1738 „ „ „ 11,6 ccm N bei T. 21° und B. 759 mm,
3. 0,4596 „ „ „ 0,595 BaSO₄.

Daraus ergibt sich die Formel C₄H₉NSO₅:

Berechnet: C 26,24 H 4,92 N 7,65 S 17,49%

Gefunden: C 26,54 H 5,05 N 7,59 S 17,80%.

Wahrscheinlich kommt der Säure die Konstitutionsformel



Die Säure schmilzt bei 260°²⁾ noch nicht, zeigt dabei auch nur geringe Schwärzung. Von den Eigenschaften sei

¹⁾ Die C-, H- und N-Bestimmungen der im folgenden beschriebenen Verbindungen sind von dem Präparator des Chemischen Instituts der Universität Herrn Wetzel unter Anwendung eines Gemisches von Bleichromat und Kupferoxyd ausgeführt.

²⁾ Bei allen Schmelzpunktbestimmungen war das Schmelzröhrchen in eine feine Kapillare ausgezogen, um die Einwirkung der Schwefelsäuredämpfe möglichst auszuschließen.

hier¹⁾ noch erwähnt: leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich in Äther. Die wässrige Lösung rötet Lackmuspapier stark, bläut Kongopapier jedoch nur, wenn sie einigermaßen konzentriert ist.

Sehr eigentümliche Verhältnisse ergaben sich bei dem Versuch, das Molekulargewicht durch Titrieren mit $\frac{n}{10}$ -Natronlauge zu bestimmen.

0,5049 g, bei 100° getrocknet, wurde in wenig Wasser gelöst und nach Zusatz von Phenolphthalein mit $\frac{n}{10}$ -Lauge titriert: schon bei 17,4 ccm trat Rosafärbung ein, die als Endreaktion angesehen wurde, da Lackmuspapier schon gebläut wurde. Da diese Zahl keinerlei rationelle Werte ergibt, ließ ich die Mischung stehen. Am nächsten Tage war sie entfärbt, blieb auch so bei erneutem Zusatz von Phenolphthalein; Lackmuspapier wurde nicht mehr gebläut. Rosafärbung trat bei erneutem Zusatz von 8,95 ccm $\frac{n}{10}$ -Lauge ein, Lackmuspapier wurde gebläut. So wurde an den nächsten Tagen noch 1,1 und 0,35 ccm Lauge gebraucht, im Ganzen also 27,8 cm gegenüber 17,4 ccm am ersten Tage. Auf Lackmuspapier reagierte die Mischung deutlich alkalisch. Aus dem angegebenen Verbrauch von 27,8 ccm ergibt sich das Molekulargewicht zu 181,6, berechnet 183. Die Bestimmung ist allerdings mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, die in der Unbeständigkeit der durch Phenolphthalein in schwach alkalischen Lösungen bewirkten Färbung beruht. Läßt man einen Tropfen $\frac{n}{10}$ -Lauge zu ca. 40 ccm mit Phenolphthalein versetzten Wasser fließen «a», so tritt eine entschiedene Endreaktion auf, am nächsten Tage aber ist sie völlig, bei Anwendung von 3 Tropfen «b» bis auf einen minimalen Rosa-Schimmer verschwunden. Nach nochmaligem Zusatz von 3 Tropfen $\frac{n}{10}$ -Lauge zu jeder der beiden Proben bleibt die Rosafärbung bis zum nächsten Tage bestehen, ist aber erklärlicherweise in b stärker, wie in a.

Es fragte sich nun, wie die beobachtete Erscheinung der successiven Zunahme der Acidität bis zu einem gewissen Endpunkt, die sich bei allen Isäthionylderivaten der aliphatischen

¹⁾ Über einige gemeinsame Eigenschaften der Verbindungen siehe weiter unten.

Amidosäuren zeigt, zu deuten ist. Am nächsten liegt es natürlich, sie als allmählich eintretende Spaltung in Isäthionsäure und Amidosäure aufzufassen. Diese Vermutung bestätigte sich durch den folgenden Versuch.

2,210 g Isäthionylglykoholl wurden mit $n/10$ -Lauge titriert. Absichtlich nahm ich auch hier nicht Normallauge, sondern Zehntellauge, um die Bedingungen möglichst gleich zu gestalten. Die Erscheinungen waren ganz dieselben, wie vorher: nach 5 Tagen waren im ganzen gebraucht 120 ccm $n/10$ -Lauge. Dabei schwache Rosafärbung,¹⁾ deutlich alkalische Reaktion bei Prüfung mit Lackmuspapier (daraus berechnetes Molekulargewicht 182,5). Aus der eingedampften Lösung hatten sich am nächsten Tage glashelle, harte rhombische Tafeln ausgeschieden, die aus der Flüssigkeit herausgenommen und zwischen Filtrierpapier abgepreßt wurden. Sie verbrannten auf dem Platinblech ohne Rückstand, zeigten einen süßen Geschmack und Eisenchloridreaktion. Es konnte danach kein Zweifel sein, daß es sich um Glykokoll handelte, wenn auch der Schmelzpunkt unter Zersetzung etwas tiefer lag, als meistens angegeben wird (222° statt 226°. Schmelzpunkte unter Zersetzung sind m. E. nicht voll beweisend, außerdem mochte das Glykokoll nicht ganz rein sein). Eine Analyse hielt ich unter diesen Umständen für überflüssig. Die Quantität des gut lufttrocknen Glykokolls betrug allerdings nur 0,378, während die angegebene Quantität 0,9057 entsprach. Dabei kommt aber in Betracht, daß nur die erste Krystallisation verwendet wurde, weil von dieser am ehesten Reinheit zu erwarten war, außerdem bei einer so leicht löslichen Substanz, wie das Glykokoll, einigermaßen vollständige Wiedergewinnung aus einem Gemisch nicht zu erwarten ist.

¹⁾ Nicht die gewohnte Rotfärbung. Andere Indikatoren zu benutzen, hätte keinen Zweck gehabt, da es sich doch nur um eine ganz schwache organische Säure handelte. Allenfalls war noch mit Rosolsäure ein Erfolg zu erwarten. 0,4636 g Isäthionylglykokoll in wenig Wasser gelöst. Schon nach 5,7 ccm trat Endreaktion ein, die am nächsten Tage verschwunden war usw., ein Endpunkt war nicht sicher festzustellen. Noch weniger geeignet erwies sich Lackmoid (mit Zusatz von etwas Malachitgrün). Eine Lösung von 0,366 g Isäthionylglykokoll erschien schon nach Zusatz von 1,5 ccm $n/10$ -Lauge violett bis blau.

Ich halte es danach für sicher, daß die beim Titrieren beobachteten Erscheinungen auf einer allmählichen Spaltung des Isäthionglykokolls in Isäthionsäure und Glykokoll beruhen.

Wie ist dann aber die nicht unbeträchtliche Anfangsacidität zu deuten?

Bei Beantwortung dieser Frage möchte ich mit einigen Worten auf die Aciditätsverhältnisse des Glykokolls eingehen. In Hoppe-Seyler-Thierfelder 8. Aufl., S. 228 heißt es beim Glykokoll: «die wässrigen Lösungen reagieren sauer». Zweifellos ist dabei die Reaktion auf Lackmuspapier gemeint — die Angabe ist leicht zu bestätigen, gilt aber nur für stärkere Lösungen, schwächere reagieren neutral —, auf Kongo reagieren sie nicht sauer. Im übrigen findet sich in Beilstein Ergänzungsband I S. 655 die Angabe, daß es gegen Poirrierblau sauer reagiere, gegen Phenolphthalein nicht. Die letztere Angabe kann ich nur teilweise bestätigen. Versetzt man 20 cm Wasser einerseits und 20 cm Wasser, die 1,5 g Glykokoll gelöst enthalten, anderseits, mit Phenolphthalein und läßt dann $n/10$ -Lauge einfließen, so färbt sich die erstere Lösung beim ersten Tropfen Natronlauge intensiv rot, die Glykokollösung aber nicht. Die anfangs an der Eintrittsstelle des Tropfens entstehende Rotfärbung verschwindet sofort und macht erst bei weiterem Zusatz einer leichten Rosafärbung Platz. Hierzu sind etwa 3,2 ccm $n/10$ -Lauge erforderlich.¹⁾ Dabei ist die Reaktion auf Lackmuspapier schon sehr merklich alkalisch; läßt man die titrierte Mischung bis zum nächsten Tage stehen, so verblaßt sie merklich und erfordert zu einer erneuten Rosafärbung eines weiteren Zusatzes von etwa 0,6 ccm $n/10$ -Lauge. Die Erscheinungen sind also ähnlich, wie bei der Isäthionylverbindung, doch kommt für die Deutung auch die oben erwähnte Unbeständigkeit der durch Phenolphthalein bewirkten Färbung in Betracht. Eine eigentliche Rotfärbung, wie wir sie beim Titrieren unter Anwendung von Phenolphthalein zu sehen gewohnt sind, tritt aber erst nach Verbrauch von etwa 6 ccm ein. Versetzt man eine intensiv rote Mischung von etwa 20 ccm Wasser, Phenolphthalein und einem Tropfen $n/10$ -Lauge mit ein wenig einer

¹⁾ Der erste Rosaschimmer macht sich schon bei 2,5 ccm bemerkbar.

gesättigten Glykokollösung, so wird die Mischung sofort farblos. Natürlich stört das Glykokoll auch die Titration von Säuren und schiebt den Endpunkt hinaus. 2 ccm $\frac{n}{10}$ -Schwefelsäure + 1,5 g Glykokoll + 20 ccm Wasser gaben erst nach Verbrauch von 5,5 ccm $\frac{n}{10}$ -Lauge Endreaktion (statt 2 ccm), die außerdem schwach war.

Sehr bemerkenswert ist auch der Einfluß des Glykokolls auf die Reaktion mit Kongopapier: $\frac{n}{1}$ -Schwefelsäure mit Glykokoll gesättigt, ist ohne Einwirkung auf Kongopapier, während eine $\frac{n}{25}$ -Säure ohne diesen Zusatz es sofort und intensiv bläut. Sicher verhalten sich andere Amidosäuren ebenso, es können also bei Gegenwart von Glykokoll usw. selbst erhebliche Quantitäten physiologisch freier Säure der Untersuchung durch Kongopapier entgehen. Diese Verhältnisse könnten, wie ich hier kurz bemerken möchte, unter Umständen bei der Untersuchung der Acidität des Magensaftes in Betracht kommen.

Nach der obigen Bestimmung an 1,5 g Glykokoll beträgt die Acidität der Amidoessigsäure höchstens etwa $\frac{1}{60}$ der Acidität der Essigsäure. Bekanntlich pflegt man diese Abschwächung auf den Einfluß der Amidogruppe im Molekül («innere Bindung») zurückzuführen. Man kann sich nun wohl vorstellen, daß in der Isäthionylamidoessigsäure dieser Einfluß dadurch verringert ist, daß ein H der Amidogruppe durch den Isäthionsäurerest ersetzt ist. So wird es erklärlich, daß das Isäthionylglykokoll eine nicht unerhebliche Anfangsacidität zeigt, weit über das Glykokoll hinaus.

Zur Darstellung des Kupfersalzes wurde in eine heiße Lösung von etwa $1\frac{1}{2}$ g der Säure allmählich unter fortdauerndem Erhitzen frisch gefälltes, gut ausgewaschenes Kupferhydroxyd eingetragen, bis ein Überschuß ungelöst blieb, die tiefblaue Lösung filtriert und stark eingedampft. Nach einigen Tagen war der ganze Schaleninhalt zu einer äußerst harten strahligkrystallinischen Masse erstarrt, die sich nur sehr schwer aus der Schale herausbringen und zerkleinern ließ. Filtrierpapier nahm beim Abdrücken nichts auf.

0,6456 g exsikkatortrocken ergaben 0,1908 CuO, das entspricht
23,61 % Cu.

Als Zusammensetzung hatte ich erwartet $(C_4H_8NSO_5)_2Cu$. Diese Verbindung würde aber nur 14,87% Cu enthalten. Die an sich unwahrscheinlichere Formel $C_4H_7CuNSO_5$ würde 26,01% Cu erfordern. Es würde sich nach der Analyse also um diese Verbindung mit einer geringen Beimischung der Verbindung $(C_4H_8NSO_5)_2Cu$ handeln. Möglicherweise konnte aber die Abweichung von der theoretischen Menge auch durch Krystallwassergehalt oder durch Verunreinigungen bedingt sein. Um dies festzustellen, wurde die gepulverte Kupferverbindung mit Alkohol absolut. gekocht, der nur eine ganz schwache bläuliche Färbung annahm, abfiltriert, mit Alkohol nachgewaschen, an der Luft, dann bei 110° getrocknet.

0,3885 g gaben 0,1197 CuO = 24,62% Cu. Das Resultat hat sich also nur wenig erhöht. Jedenfalls erscheint mir bemerkenswert, daß im wesentlichen der H beider Hydroxylgruppen durch Cu vertreten ist.

2. Isäthionylalanin.

Zur Anwendung kam käufliches α -Alanin (Kahlbaum). Über die Darstellung ist nichts zu bemerken. Die Verbindung ist leicht löslich, sie wurde daher nach Beginn der Krystallisation durch Alkohol absolut. ausgefällt.

1. 0,1598 g Substanz gab 0,1804 CO₂ u. 0,0842 H₂O
2. 0,1554 „ „ „ 9,9 ccm N bei 23° und 758 mm B.
3. 0,4251 „ „ „ 0,5097 BaSO₄.

Dies ergibt für die Formel $C_5H_{11}NSO_5$.

Berechnet: C 30,45 H 5,58 N 7,11 S 16,24

Gefunden: C 30,79 H 5,85 N 7,16 S 16,47.

Die C- und H-Bestimmungen sind etwas zu hoch, sie deuten vielleicht darauf hin, daß die Substanz noch etwas unverändertes Alanin enthalten haben könnte, immerhin läßt die Analyse keinen Zweifel an der Zusammensetzung.

Die Verbindung schmilzt bei 242° unter Gasentwicklung, ist leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol.

0,501 g wurden mit n_{10} -Lauge titriert. Schon nach Verbrauch von 14,7 ccm trat Endreaktion d. h. schwache Rosa-

färbung ein. Es wurden dann an den folgenden Tagen gebraucht 5,0; 2,05; 1,3; 0,8; 0,3 ccm, im ganzen 24,15 ccm. Es wiederholte sich also dieselbe Erscheinung, die bei der Glykokollverbindung beobachtet war. Das Molekulargewicht würde sich zu 207 ergeben, während die Rechnung 197 ergibt. Die Abweichung beruht vielleicht auf Beimischung von unverändertem Alanin. Nimmt man an, daß der Substanz 5% Alanin beigemischt sind — was wohl möglich erscheint — so reduziert sich die Quantität angewandter Säure auf 0,476. Für diese Quantität berechnet sich aus dem Verbrauch von 24,15 n_{10} -Lauge das Molekulargewicht zu 197. Dasselbe Ergebnis hatte ein zweiter Versuch mit 0,7284 Substanz. Es wurden im Ganzen 35,2 ccm n_{10} -Lauge gebraucht. Daraus berechnetes Äquivalentgewicht 207. Bei Annahme eines Gehalts an Alanin = 5% würde sich die Quantität der Säure auf 0,692 reduzieren, das Äquivalentgewicht auf 196,6.

Die Kupferverbindung erwies sich als unkrystallisierbar und selbst in Alkohol leicht löslich.

3. Isäthionylleucin.

aus inaktivem synthetischen Leucin (Kahlbaum). Die Verbindung erscheint nach dem Umkrystallisieren aus schwachem Alkohol, in dem sie leichter löslich ist, als Leucin selbst, in Form seidenglänzender weißer Schüppchen, sehr ähnlich reinstem Leucin, ist in Wasser leichter löslich als Leucin, unlöslich in Alkohol absolut. Die wässrige Lösung reagiert sauer. Die Analyse der bei 100° getrockneten Substanz ergab:

1. 0,1835 g gaben 0,2671 CO₂ und 0,1188 H₂O
2. 0,1656 „ „ 8,3 ccm N bei T. 15° und B. 756 mm
3. 0,4066 „ „ 0,4046 BaSO₄.

Dies ergibt die Formel C₈H₁₇NSO₅.

Berechnet: C 40,17 H 7,11 N 5,86 S 13,38%

Gefunden: C 39,74 H 7,20 N 5,84 S 13,67%.

Die Säure schmilzt bei 260° unter Zersetzung.

Beim Titrieren mit n_{10} -Lauge zeigte sich dieselbe Erscheinung, wie bei den vorhergehenden Verbindungen.

0,4246 g erwiesen sich nach Zusatz von 14 ccm n_{10} -Lauge bereits alkalisch gegen Lackmus, sogar ziemlich stark; an den folgenden Tagen wurden 1,8 und 1,1 ccm, im ganzen also 18 ccm gebraucht. Das würde als Molekulargewicht 235,6 ergeben, berechnet 239. Das Minus erklärt sich durch die Überschreitung des neutralen Punktes.

Man könnte zweifelhaft sein, ob die beim Titrieren erhaltenen Zahlen überhaupt zur Bestimmung des Molekulargewichts verwendbar seien, da sie sich im Grunde genommen nicht auf die Säure selbst beziehen, sondern auf die freigesetzte Isäthionsäure. Die Erfahrung zeigt aber, wenigstens bei der Glykokollverbindung und der Leucinverbindung, daß sie Übereinstimmung mit dem berechneten Molekulargewicht ergeben. Bezieht man sie auf die Isäthionsäure, so ergibt sich daraus natürlich das Molekulargewicht dieser.

Bei der ersten Bestimmung mit Isäthionylglykokoll z. B. entsprechen die angewendeten 0,5049 g der Verbindung 0,3476 Isäthionsäure. Da 27,8 ccm bis zur Endreaktion gebraucht wurden, so ergibt dies für die Isäthionsäure das Molekulargewicht 125¹⁾ (berechnet 126). Mindestens also beweist die Bestimmung, daß in der Verbindung Glykokoll und Isäthionsäure (diese als frei gedacht) in dem Molekularverhältnis von 1 : 1 stehen.

Die 3 beschriebenen Isäthionylverbindungen zeigen eine Anzahl gemeinsamer Eigenschaften:

1. die wässrige Lösung reagiert gegen Lackmus sauer, gegen Kongopapier nur, wenn sie einigermaßen konzentriert ist, treibt aus kohlensaurem Alkali Kohlensäure aus.
2. Die wässrige Lösung wird nicht gefällt durch basisches Bleiacetat, Quecksilberchlorid, Mercuriacetat.
3. Durch Phosphorwolframsäure entstehen in den mit Salzsäure versetzten Lösungen leichte Trübungen, die sich beim Erhitzen aufhellen, beim Erkalten wiederkehren; Fällungen wurden nicht erhalten.

¹⁾ Der Einfluß der kleinen Quantität abgespaltenen Glykokolls auf die Titrierung kann wohl vernachlässigt werden.

4. Beim Kochen mit ammoniakalisch-alkalischer Silberlösung geben sie einen schönen zusammenhängenden Silberspiegel. Dieses Verhalten hängt augenscheinlich von der Spaltung durch die Natronlauge ab, denn eine nicht zu verdünnte Isäthionsäurelösung (ca. 5 %ig) gibt unter gleichen Bedingungen gleichfalls einen Silberspiegel, während dies die Aminosäuren selbst nicht tun.

5. Trocken erhitzt geben die Verbindungen zuerst merkaptanartigen Geruch, dann stechenden Geruch nach schwefliger Säure. Bei der Leucinverbindung tritt vorher ein Sublimat auf; ob dieses aus unzersetzter Substanz oder Leucin besteht, ist nicht untersucht.

6. Im Gemisch mit Na_2CO_3 erhitzt liefern die Verbindungen Na_2S , Na_2SO_3 und schließlich Na_2SO_4 .

Irgend eine Verwertbarkeit der Verbindungen für analytische Zwecke hat sich leider nicht ergeben.

Einige Worte möchte ich noch hinzufügen über das Verhalten von Taurin- und Asparaginsäure. Aus der Schmelze äquimolekularer Mengen von Taurin- und Isäthionsäure wurde nur unverändertes Taurin wiedererhalten, es könnten höchstens Spuren der entsprechenden Säure entstanden sein.

Eine entsprechende Asparaginsäureverbindung konnte nicht krystallisiert erhalten werden, existiert jedoch wahrscheinlich.

2,66 g Asparaginsäure wurde unter Zusatz von Wasser in 5 g käuflicher Isäthionsäure (= 2,5 g) durch Erwärmen gelöst, die Lösung möglichst weit eingedampft, dann 4 Stunden bei 140° erhitzt. Die Schmelze löste sich schwer in Wasser, es wurde daher etwas mehr Wasser wie gewöhnlich angewendet, die Lösung auf ein sehr kleines Volumen eingedampft. Bei Zusatz einer relativ großen Quantität Alkohol absolut. entstand nur ein geringer Niederschlag, der am nächsten Tage nicht krystallinisch, sondern in Tröpfchenform erschien, die Hauptmenge war offenbar in der alkoholischen Lösung. Diese hinterließ beim Eindampfen einen auch nach längerem Stehen nicht krystallisierenden sauren Sirup. Es wurde nun versucht, auf dem Umwege über das Kupfersalz zu einer krystallisierten Substanz zu gelangen. Beim Erhitzen mit frischgefällten $\text{Cu}(\text{OH})_2$

ging dieses reichlich in Lösung, aber auch das Kupfersalz blieb sirupös.

Beim Durcharbeiten mit Alkokol absolutus wurde dieser Sirup fest und anscheinend, wenigstens z. T. krystallinisch. Die mit Alkohol gewaschene Kupferverbindung lieferte nach dem Zersetzen mit H_2S aber gleichfalls nur einen in Wasser äußerst leicht löslichen sauren Sirup. Um nichts unversucht zu lassen, wurde dieser noch vorsichtig mit ganz verdünnter Natronlauge neutralisiert und mit Mercuriacetat gefällt: es entstand ein schleimiger Niederschlag, der erst nach Zusatz von etwa dem doppelten Volumen Alkohol filtrierbar wurde. Auch dieser Niederschlag lieferte nach dem Zersetzen mit H_2S nur einen Sirup. Auch das Zinksalz konnte nicht krystallisiert erhalten werden.

Der negative Erfolg dieser Versuche — negativ in bezug auf Krystallisierbarkeit — erinnert mich an die vor einigen Jahren von Felix Ehrlich und Lange¹⁾ gemachten Angaben über die partielle Umwandlung des Asparagins in eine amorphe Substanz unter Abgabe von Ammoniak bei langem Kochen. Am Schluß ihrer Arbeit bemerken die Autoren, daß das saure asparaginsäure Ammonium unter gleichen Bedingungen eine ähnliche Umwandlung erfährt. Es war denkbar, daß die Asparaginsäure auch beim Erhitzen auf 140° eine Umwandlung erleidet. Etwa 2 g Asparaginsäure wurden im Gemisch mit Kieselsäure²⁾ eingedampft, der Brei 4 Stunden bei 140° erhitzt, dann mit Wasser ausgezogen; die Lösung gab mit frischgefälltem Kupferhydroxyd ebenso schnell krystallisierendes asparaginsaures Kupfer, wie die nicht erhitzte Säure. Der Versuch ist allerdings nicht quantitativ durchgeführt. Da sich aber nicht der mindeste Unterschied gegenüber der nicht erhitzten Asparaginsäure ergab, so darf man wohl annehmen, daß die Asparaginsäure unverändert war.

Ich suchte nun festzustellen, ob ein Gemisch etwa gleicher Moleküle Asparaginsäure und Isäthionsäure sich zu Reagentien

¹⁾ Biochem. Zeitschr., Bd. 54, S. 256 (1913).

²⁾ Dies schien mir zweckmäßig, um die Einwirkung des Wassers etwas hinauszuziehen, d. h. zu verstärken.

anders verhält, wie das Reaktionsprodukt. Zu den Versuchen diente eine 5%ige wässrige Lösung von Isäthionsäure und eine ebensolche von Asparaginsäure, beide genau mit Natron neutralisiert. Dabei konnte nur ein Unterschied festgestellt werden, der mir allerdings schlagend erscheint. Ein Gemisch gleicher Volumina dieser Lösungen gab mit Silbernitrat einen Niederschlag von asparaginsaurem Silber, das Reaktionsprodukt, gleichfalls neutralisiert, nicht. Als aber diese Lösung einige Minuten in einem weiten Reagenzglas mit Natronlauge gekocht, dann nach dem Erkalten mit Salpetersäure neutralisiert war, entstand auf Zusatz von Silbernitrat ein sowohl in Ammoniak als auch in Salpetersäure löslicher Niederschlag, der nichts anderes als asparaginsaures Silber sein konnte, herrührend von einer Spaltung der Verbindung durch die Natronlauge.

Dagegen führte ein auf das Verhalten der freien Säure zu Kupferhydroxyd gerichteter Versuch zu keinem Resultat. Oben ist bereits angegeben, daß das saure Reaktionsprodukt Kupferhydroxyd reichlich löst; das tut aber auch das Gemisch von Asparaginsäure und Isäthionsäure (gleiche Mol.), ohne daß es zur Ausscheidung von asparaginsaurem Kupfer kommt. Die Ursache dieser Erscheinung liegt daran, daß sich asparaginsaures Kupfer, wie besonders darauf gerichtete Versuche zeigten, reichlich in Isäthionsäure löst.

Ein weiterer Beweis für die Bildung einer entsprechenden Isäthionylasparaginsäure liegt in dem Verhalten der Lösung des Reaktionsproduktes beim Titrieren mit Alkali gegenüber dem Verhalten der Lösung eines entsprechenden Gemisches von Isäthionsäure und Asparaginsäure.

Zu dem Zweck wurde zunächst das Alkalibindungsvermögen der mir zu Verfügung stehenden Asparaginsäure und der (etwas schwefelsäurehaltigen) Isäthionsäure festgestellt. Hierzu diente eine Lösung von 1,33 Asparaginsäure in 200 ccm Wasser, die Lösung war also $\frac{1}{30}$ g molekular.¹⁾ Da die Asparaginsäure 2 Carboxylgruppen enthält, hatte ich erwartet, daß 20 ccm der

¹⁾ Die Herstellung einer $\frac{1}{10}$ -Lösung ist durch die Löslichkeitsverhältnisse der Asparaginsäure ausgeschlossen.

obigen Lösung 20 ccm $n/10$ -Lauge beanspruchen würden. Das war indessen nicht der Fall, schon bei Verbrauch von 9,8 ccm (Phenolphthalein als Indikator) trat Endreaktion ein.¹⁾ Die Isäthionsäure erwies sich als sehr annähernd richtig: 5,04 g käuflich = 2,52 zu 100 Wasser gelöst, 10 ccm erforderten 19,85 ccm $n/10$ -Lauge.

Nunmehr wurden 2,66 g Asparaginsäure unter Wasserzusatz in 5,04 Isäthionsäure unter Erwärmen gelöst, die Lösung auf 100 ccm verdünnt, nach dem Erkalten genaues Volumen hergestellt: es schied sich keine Asparaginsäure aus, im Gegensatz zu einer entsprechenden Lösung in Wasser. 10 ccm dieser Lösung erforderten 39,2 ccm $n/10$ -Lauge. Die Endreaktion war scharf und hielt sich unverändert. Die Lösung des Reaktionsproduktes, auf 100 ccm gebracht, verhielt sich ganz anders und zwar ganz ähnlich, wie für die anderen Isäthionylverbindungen der aliphatischen Amidosäuren beschrieben: auch hier wurde anfangs weit weniger Natronlauge verbraucht, die Endreaktion verschwand bis zum nächsten Tage, die Reaktion gegen Lackmuspapier war wieder sauer, es wurde wieder Natronlauge verbraucht usw.; erst nach 6 Tagen war eine bleibende Endreaktion erreicht nach Verbrauch von 36,6 ccm. Die Differenz gegenüber der eigentlich erforderten 39,45 ccm erklärt sich durch unvermeidliche Verluste beim Schmelzen und Herstellung der Lösung. Das Verhalten war nur insofern etwas abweichend von dem der anderen Isäthionylverbindungen,²⁾ als gleich am ersten Tage mehr $n/10$ -Lauge verbraucht wurde, nämlich 29,0 ccm, vielleicht infolge eines unvollständigen Ablaufes der Reaktion beim Erhitzen auf 140° und daraus resultierender Beimischung von etwas freier Isäthionsäure und Asparaginsäure.

Endlich wurde mit Rücksicht darauf, daß die Asparaginsäure 2 Carboxylgruppen enthält, noch geprüft, wie sich die Mischung von 2 Mol. Isäthionsäure und 1 Mol. Asparaginsäure

¹⁾ Im Beilstein, 3. Aufl., S. 1211, ist auch nur das Na-Salz $C_4H_6NaNO_4$ angeführt.

²⁾ Mindestens des Glykokolls und Alanins, während die des Leucins auch gleich anfangs relativ viel Alkali erforderte.

nach dem Schmelzen einerseits und eine entsprechende einfache Mischung anderseits beim Titrieren verhält. Auch hier deuten die Erscheinungen auf Bildung einer Verbindung hin; von einer weiteren Verarbeitung des Reaktionsproduktes wurde indessen Abstand genommen, da die Aussicht, zu einer gut charakterisierten Substanz zu gelangen, vermutlich noch geringer war, wie bei der Anwendung äquimolekularer Mengen.

