

251. F. Knoop: Physiologische Adrenalin-Bildung und Phenyl-serin-Synthese, eine Erwiderung auf die Arbeit von K. Rosenmund und H. Dornsaft.

[Aus dem Physiol.-chem. Institut der Universität Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 5. November 1919.)

In Heft 8 dieser »Berichte«¹⁾ beschreiben Rosenmund und Dornsaft in Anlehnung an die Erlenmeyersche Phenyl-serin-Synthese die Darstellung von Dioxyphenyl-serin und einiger verwandter Körper, die aus den entsprechenden carbäthoxylierten Oxyaldehyden und Glykokollester erhalten wurden. Dieses Dioxyphenyl-serin soll nun ihrer Auffassung nach als intermediäres Produkt bei der physiologischen Entstehung des Adrenalins in Betracht kommen.

Da der Weg der Adrenalin-Bildung im Tierkörper bislang nicht aufgeklärt ist, wird jeder Beitrag, der hier einen Fortschritt bringen könnte, willkommen sein — die Synthese des Dioxyphenyl-serins mag sich in dieser Richtung auch vielleicht einmal als wertvoll erweisen. Indessen um ihre Hypothese zu begründen, entwickeln die Verfasser in langen Formelbildern Anschauungen über den physiologischen Abbau von Säuren und Aminosäuren, die alle in dieser Richtung gewonnene Erkenntnis vollkommen ignorieren und an Stelle der gesicherten Tatsachen willkürlich gewählte Reaktionen beschreiben, die z. T. ganz sicher nicht stattfinden. Da in diesen Fragen einmal ein gewisser Abschluß erreicht ist, und es sich nicht mehr um theoretische Spekulationen handelt, andererseits das ganze Gebiet dem synthetischen Chemiker begreiflicherweise fernliegt, so schützt vor der Annahme und Weiterführung der vorgebrachten Hypothesen wohl am besten eine knappe Gegenüberstellung dieser ersten Gesetzmäßigkeiten, die im Gebiet des physiologischen Abbaues der Hauptnährstoffe aufgefunden sind²⁾; sie läßt am sichersten erkennen, warum die Ausführungen der Autoren nicht gelten können. Einige Beobachtungen über die Synthese substituierter Serine aus Phenylchlor-milchsäure, die uns in das gleiche Gebiet geführt haben, seien angeschlossen.

Die Verfasser gehen vom Phenyl-alanin aus. α -Aminosäuren werden im menschlichen Organismus zunächst unter Eintritt von einem Atom Sauerstoff und Abspaltung von Ammoniak zu den entsprechenden Ketonsäuren abgebaut. Diese α -Ketonsäuren, die nach den

¹⁾ B. 52, 1734 [1919].

²⁾ Knoop, Hofm. Beitr., Bd. 6 und 11; II. 67 und 71. — Neubauer, Habilitat.-Schrift, München 1908.

Neubergschen Befunden unter der Einwirkung weit verbreiteter Fermente (Carboxylasen) leicht Kohlensäure abspalten, andererseits nach Holleman mit Wasserstoffsuperoxyd quantitativ zu Säuren oxydiert werden, die ein C-Atom weniger enthalten, gehen auch im Organismus unter Aufnahme eines weiteren Atoms Sauerstoff in die nächst niederen Fettsäuren über. Aus Phenyl-alanin entsteht also über Phenyl-brenztraubensäure Phenyl-essigsäure, nicht aber β -Phenyl-propionsäure, wie Rosenmund und Dornsaft annehmen. Durch atypische Bakterienwirkung im Darm kann zwar β -Phenyl-propionsäure entstehen. Das wäre aber kein physiologischer Weg — das Darmlumen ist als extra corpus aufzufassen. Entstände aber β -Phenyl-propionsäure, so würde diese sicher nicht in Phenyl-essigsäure übergehen. Der Abbau der Fettsäuren verläuft anders. Hier hat die physiologische Chemie der organischen Chemie die Kenntnis einer Reaktion gebracht, die bis dahin ganz ohne Analogie war: Die Reaktionsfähigkeit der β -CH₂-Gruppe in unsubstituierten Carbonsäuren. Während die Chemie keinen Aufschluß über den Reaktionsmechanismus geben kann, nach dem stufenweise der oxydative Abbau einer einfachen Fettsäure in vitro verläuft, hat der Oxydationsprozeß im Tierkörper zerlegt werden können, und zwar dahin, daß die physiologische Oxydation stets am β -Kohlenstoffatom angreift und gerade im vorliegenden Falle z. B. aus β -Phenyl-propionsäure Benzoesäure, aber nicht Phenyl-essigsäure, aus γ -Phenyl-buttersäure Phenyl-essigsäure, aber keine Phenyl-propionsäure oder Benzoesäure bildet, und daß sie Phenyl-essigsäure, die keine β -Methylengruppe enthält, überhaupt nicht angreift, also auch sicher nicht in Phenyl-glyoxylsäure überführt, wie die Verfasser behaupten. Die α -Methylengruppe bleibt hier vielmehr unverändert. Wie weitgehend gültig diese physiologische Reaktion des Angriffes der β -Methylengruppe ist, zeigt die Tatsache, daß Diäthyl-essigsäure im Tierkörper nicht zu Diäthylketon oxydiert wird, sondern zu Methyl-propyl-keton¹⁾, während gerade die tertiäre α -CH-Gruppe in vitro besonders leicht angegriffen wird, und Isobuttersäure z. B. mit Permanganat α -Oxy-isobuttersäure liefert.

Für diesen Reaktionsverlauf, dessen Erkenntnis für viele physiologische Prozesse (z. B. die Acetonkörper-Bildung beim Diabetiker) die Aufklärung brachte, hat Dakin²⁾ auf Grund dieser biochemischen Beobachtungen die Analogiereaktion extra corpus gefunden: Wasserstoffsuperoxyd, das ja den tierischen Oxydationsmitteln überhaupt am

¹⁾ Blum und Koppel, B. 44, 3576 [1911].

²⁾ Dakin, Hofm. Beitr. Bd. 11, 404 [1908].

nächsten zu stehen scheint, oxydiert Fettsäuren, die mit Ammoniak genau neutralisiert sind, über die β -Ketonsäuren zu den um ein C-Atom ärmeren Methylketonen, $C_{16}H_{33}O_2$ z. B. zu $C_{15}H_{27}.CO.CH_3$, Buttersäure zu Aceton usw.

Nach diesen physiologischen Gesetzmäßigkeiten liefert also das Phenyl-alanin zwar Phenyl-essigsäure, indessen auf einem anderen Weg, als die Verfasser behaupten, Phenyl-glyoxylsäure aber, die sie für ihre Phenyl-serin-Synthese in Anspruch nehmen, entsteht weder aus Phenyl-essigsäure noch aus β -Phenyl-propionsäure. — Es soll nun nicht behauptet werden, daß die entwickelten Abbau-Reaktionen der Fettsäuren und Aminosäuren den einzigen Weg darstellen, den der Tierkörper einschlägt — es sind die Hauptwege, neben denen der Organismus gewiß noch andere zu gehen weiß, wenn er besondere Zwecke verfolgt, zu denen die Bildung des Adrenalins vielleicht gehört. Über diese anderen Wege wissen wir wenig. Aber von den Reaktionen, die Rosenmund und Dornsaft auf S. 1738 l. c. als bekannte Tatsachen hinstellen, ist tatsächlich im Tierkörper nie etwas beobachtet worden. Die Theorie über diese Art der Adrenalin-Bildung steht also vor der Hand völlig in der Luft. Vielleicht kann aber die Untersuchung über etwaige Adrenalin-Wirkung des Dioxyphe-nyl-serins anderweitig wertvolle Ergebnisse liefern.

Die Verfasser hofften zunächst durch Anlagerung von Ammoniak an Dioxyphe-nyl-oxy-acrylsäureester zum Ziel zu kommen, gaben aber wegen schlechter Ausbeuten diesen Weg auf. Nach Erfahrungen, die ich hier gemeinsam mit Totani habe machen müssen, hätte diese Methode nicht ohne Schwierigkeiten zum Ziele geführt, mit denen auch Rosenmund und Dornsaft gerechnet haben. Wir wollten *N*-Methyl-phenylserin darstellen und ließen deshalb Methylamin auf β -Phenyl- α -chlor-milchsäure einwirken. Es entstand in mehr als 50 % Ausbeute ein schön krystallisierender Körper, der nach den Analysen auch das gesuchte Produkt zu sein schien. Ich wollte indessen durch einen Oxydationsversuch doch den Ort der Hydroxylgruppe, für die in der Phenylchlor-milchsäure die β -Stellung nachgewiesen ist, sicherstellen: Zu unserer Überraschung erhielten wir mit Permanganat α -Methyl-amino-phenyl-essigsäure. Die Hydroxylgruppe hatte also ihren Platz gewechselt und unser Produkt war β -Phenyl- β -methyl-amino- α -oxy-propionsäure. Die Entstehung dieser Substanz ist wohl nur durch intermediäre Bildung von Phenyl-glycidsäure zu erklären, von der bekannt ist, daß sie Stickstoff in β anlagert. Dafür sprechen ähnliche Beobachtungen in der aliphatischen Reihe. Ein Versuch, die Glycidsäure-Bildung durch Schutz der Hydroxylgruppe

zu verhindern, führte zu keinem anderen Ergebnis. Die schön krystallisierende Phenyl- α -chlor- β -acetyl-milchsäure spaltete mit Methylamin — offenbar schnell — die Acetylgruppe ab und lieferte das gleiche Produkt.

Mit Kriegsausbruch mußten die Versuche abgebrochen werden, und für die nachstehenden experimentellen Angaben stehen mir nur kurze eigene Notizen, nicht aber die ausführlichen Protokolle des Hrn. Totani zur Verfügung. Die Substanzen sind schön krystallisierende Körper, die für die beabsichtigten physiologischen Zwecke indessen keine Verwendung finden können.

β -Phenyl- β -methylamino- α -oxy-propionsäure.

β -Phenyl- α -chlor-milchsäure wurde portionenweise unter schnellem Umschütteln in die sechsfache Menge 30-proz. wäßrigen Methylamins eingetragen und 3 Tage sich selbst überlassen. Dann wurde im Vakuum abdestilliert, getrocknet und mit Alkohol ausgekocht, der Rückstand aus heißem Wasser umkrystallisiert, aus der Mutterlauge mit Alkohol und Aceton der Rest gefällt. 45 g der Chlor-milchsäure lieferten so 30 g einer Substanz, die aus Wasser in $\frac{1}{2}$ cm langen Prismen krystallisierte, sich bei 250° langsam bräunte und bei 272° völlig zersetzte.

0.204 g verbrauchten nach Kjeldahl 10.6 ccm $\frac{N}{10}$ -Säure.

$C_{10}H_{13}O_3N$. Ber. N 7.18. Gef. N 7.27.

Mit Acetylchlorid erhielten wir fast quantitativ das Acetylprodukt der β -Phenyl- α -chlor-milchsäure, das aus Eisessig bei Wasserzusatz in kurzen derben Prismen erschien und bei 131° schmolz.

α -Phenyl- α -methylamino-essigsäure.

Das vermeintliche *N*-Methyl-phenyl-serin wurde mit der berechneten Menge Bariumpermanganat in Normalsäure oxydiert. Nach Entfernung von Schwefelsäure und Mangan krystallisierte im Vakuum in guter Ausbeute eine Substanz, die N-haltig war und aus heißem Wasser sich in zugespitzten Prismen ausschied, die bei 270°, ohne zu schmelzen, sublimierten.

0.201 g verbrauchten nach Kjeldahl 12.6 ccm $\frac{N}{10}$ -Säure.

$C_9H_{11}O_2N$. Ber. N 8.49. Gef. N 8.77.