

einiger Zeit ein farbloser Niederschlag ausfällt, der abgesaugt, mit Alkohol von Harzen befreit und aus Alkohol umkristallisiert wird.

c) *Dialkylverbindung des 6.6-Diäthyl-2-phenyl-3-mercapto-1.2.4-heptriazin-dions-(5.7)*: Die Lösung von 2 g des *Heptriazindions* (Nr. 2 der Tab.) in Alkohol wurde mit etwas Lauge bis zur schwach alkalischen Reaktion und mit überschüss. Äthyljodid versetzt. Nach etwa 2 stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad wurde ca. die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert, der Kolbenrückstand in Wasser gegeben und die ausgeschiedene zähe Masse in Alkohol aufgenommen. Nach einiger Zeit schieden sich Kristalle aus. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 131° (korr.).

$C_{18}H_{25}O_2N_3S$  (347.5) Ber. C 62.10 H 7.18 N 12.07 Gef. C 61.43 H 7.31 N 12.37

LEONHARD BIRKOFER \*) und INGEBOURG HARTWIG

$\beta$ -Aminosäuren, IX <sup>1)</sup>

## KUPFERKOMPLEXSALZE VON $\beta$ -AMINOSÄUREN UND $\beta$ -AMINOSÄURE-DIPEPTIDEN

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,

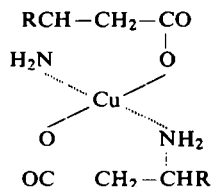
Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 10. September 1956)

Es wurden Kupferkomplexsalze von  $\beta$ -Aminosäuren und  $\beta$ -Aminosäuredipeptiden dargestellt. Ihre Stabilität wurde durch Leitfähigkeitsmessungen untersucht und mit der von  $\alpha$ -Aminosäure-Kupferkomplexen verglichen.

Kupferkomplexe von  $\alpha$ -Aminosäuren und deren Dipeptiden sind schon seit vielen Jahren eingehend untersucht worden. Im Gegensatz hierzu kannte man von den  $\beta$ -Aminosäuren nur die Kupfersalze des  $\beta$ -Alanins, der  $\beta$ -Aminobuttersäure und  $\beta$ -Amino-n-valeriansäure. Wir haben nun von mehreren, der im Rahmen unserer Arbeiten erhaltenen  $\beta$ -Aminosäuren und  $\beta$ -Aminosäuredipeptiden Kupfersalze dargestellt und deren Stabilität untersucht.

Zur Gewinnung der Komplexsalze werden im allgemeinen die wäßrigen Lösungen der Aminosäuren bzw. der Dipeptide mit Kupfercarbonat gekocht und aus den dunkelblau gefärbten Filtraten die jeweiligen Salze isoliert. Auf diese Weise erhielten wir die Kupfersalze der *DL*- $\beta$ -Aminobuttersäure (I), *DL*- $\beta$ -Amino-n-valeriansäure (II), *DL*- $\beta$ -Amino-isocaproinsäure (*DL*- $\beta$ -Leucin) (III), *DL*- $\beta$ -Amino- $\gamma$ -methylmercapto-buttersäure (*DL*- $\beta$ -Methionin) (IV), *DL*- $\beta$ -Amino-pimelinsäure (V) und 2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure (VI).

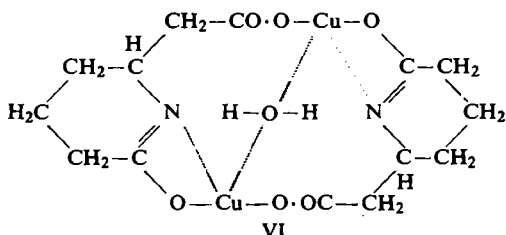
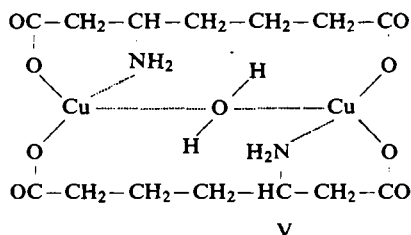


I : R = CH<sub>3</sub>                      IV : R = CH<sub>3</sub>S·CH<sub>2</sub>  
 II : R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>                    VII : R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CH<sub>2</sub>  
 III : R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH            VIII : R = C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>-(2)

\*) Jetzige Anschrift: Köln, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> VIII. Mitt.: L. BIRKOFER und I. HARTWIG, Chem. Ber. 89, 1608 [1956].

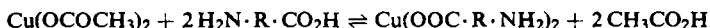
Das  $\frac{1}{2}$  Mol. Kristallwasser enthaltende *DL*- $\beta$ -aminopimelinsäure Kupfer (V) erinnert an das in jüngster Zeit von B.D.SARMA<sup>2)</sup> untersuchte glutaminsäure Kupfer. Dieses ebenfalls mit  $\frac{1}{2}$  Mol. Wasser kristallisierende Komplexsalz wird von Sarma als dimeres Kupferglutaminat aufgefaßt. Bei beiden Verbindungen kann das zurückbleibende halbe Mol. Wasser nur unter teilweiser Zersetzung des Komplexes entfernt werden. Nach Sarma enthält das Kupferglutaminat eine Wasserbrücke, womit er die unvollständige Dehydratisierbarkeit des Moleküls und die geringe Löslichkeit erklärt. Auf Grund der übereinstimmenden Eigenschaften der beiden Komplexe ist für das Kupfer-*DL*- $\beta$ -amino-pimelinat Formel V in Betracht zu ziehen. Auch 2-oxo-piperidyl-(6)-essigsäures Kupfer enthält  $\frac{1}{2}$  Mol. Kristallwasser, das ohne Zerstörung des Komplexes nicht mehr zu entfernen ist. Faßt man diese Verbindung ebenfalls als ein Dimeres mit einer Wasserbrücke auf, so kommt ihr Formel VI zu.



Die Kupfersalze der *DL*- $\beta$ -Amino- $\gamma$ -phenyl-buttersäure (VII) und der *DL*- $\beta$ -Amino- $\beta$ -naphthyl-(2)-propionsäure (VIII) konnten wegen der Unlöslichkeit der freien Säuren sogar in kochendem Wasser nicht durch Umsetzung mit Kupfercarbonat erhalten werden. Wir gelangten zu diesen beiden Verbindungen durch vorsichtiges Eindampfen einer Mischung von ammoniakalischer Kupfersulfatlösung mit den ammoniakalischen Lösungen der Aminosäuren.

Die Kupferkomplexe der  $\beta$ -Aminosäure-dipeptide wurden ebenfalls durch Kochen der wäßrigen Dipeptidlösungen mit Kupfercarbonat erhalten. Während die Kupfersalze von  $\beta$ -Alanyl-*DL*- $\beta$ -amino-buttersäure,  $\beta$ -Alanyl-*DL*- $\beta$ -leucin, *DL*- $\beta$ -Leucyl-*DL*- $\beta$ -leucin und 2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl-glycin sich aus 2 Moll. Dipeptid und 1 Atom Kupfer zusammensetzen, treffen beim  $\beta$ -Alanyl-*DL*- $\beta$ -methioninkupfer 4 Moll. Dipeptid auf 1 Atom Kupfer.

Um einen Anhaltspunkt über die Stabilität der  $\beta$ -Aminosäure-Kupferkomplexe zu erhalten, haben wir nach der klassischen Methode von H. LEY<sup>3)</sup> die elektrische Leitfähigkeit dieser Verbindungen bestimmt. Hiernach gibt man zu einer Kupferacetatlösung, deren Äquivalentleitfähigkeit  $\lambda_1$  vorher bestimmt wurde, eine äquimolare Menge einer Aminosäure, wobei die Leitfähigkeit nach Maßgabe der Komplexsalzbildung abnimmt.



Bezeichnet man die Äquivalentleitfähigkeit, die die Kupferacetatlösung nach Zufügen der Aminosäure aufweist, mit  $\lambda_2$ , so ist die Differenz  $\Delta$  aus  $\lambda_1 - \lambda_2$  ein relatives Maß für die Stabilität des Kupferkomplexsalzes. Je größer  $\Delta$  bzw. je kleiner  $\lambda_2$  ist, desto stabiler ist das Komplexsalz.

<sup>2)</sup> J. Amer. chem. Soc. 78, 892 [1956].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 354 [1909].

Zur Messung wurden  $n/64$  Lösungen von Kupferacetat und der jeweiligen Aminosäure bzw. des Dipeptids angewandt. Zum Vergleich haben wir auch einige  $\alpha$ -Aminosäuren herangezogen.

Die  $\lambda_2$ - bzw.  $\Delta$ -Werte (Tab. 1, A) zeigen, daß  $\alpha$ -Aminosäuren stärkere Komplexbildner als  $\beta$ -Aminosäuren sind ( $\alpha$ -Alanin  $\Delta=17.4$ ;  $\beta$ -Alanin  $\Delta=1.5$ ). Auch im Falle der Dipeptide (Tab. 1, B) bilden die  $\alpha$ -Verbindungen stabilere Komplexe als die  $\beta$ -Verbindungen ( $\alpha$ -Alanyl- $\alpha$ -alanin  $\Delta=29.7$ ;  $\beta$ -Alanyl- $\beta$ -alanin  $\Delta=18.7$ ). Bei Dipeptiden, die aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Aminosäure aufgebaut sind, zeigt dasjenige Dipeptid das stärkere Komplexbildungsvermögen, dessen freie Aminogruppe von der  $\alpha$ -Aminosäure herrührt ( $\alpha$ -Alanyl- $\beta$ -alanin  $\Delta=26.6$ ;  $\beta$ -Alanyl- $\alpha$ -alanin  $\Delta=22.3$ ).

Tab. 1. Äquivalentleitfähigkeit von Kupferacetatlösung ( $\lambda_1$ ) bei Komplexbildung ( $\lambda_2$ ) mit Aminosäuren (A) und Dipeptiden (B) in  $n/64$  Lösung bei 21°. Mittelwerte aus 2 Messungen.

$$\Delta = \lambda_1 - \lambda_2 \quad (\lambda_1 (21^\circ) = 46.3)$$

A					
Aminosäuren	$\lambda_2$	$\Delta$	Aminosäuren	$\lambda_2$	$\Delta$
Glykokoll	33.9	12.4	$\beta$ -Amino-buttersäure	38.6	7.7
$\alpha$ -Alanin	28.9	17.4	$\beta$ -Amino-n-valeriansäure	32.1	14.2
$\alpha$ -Leucin	15.3	31.0	$\beta$ -Leucin	27.8	18.5
$\alpha$ -Methionin	11.3	35.0	$\beta$ -Methionin	21.4	24.9
Prolin	23.3	23.0	$\gamma$ -Phenyl- $\beta$ -amino-buttersäure	20.1	26.2
$\alpha$ -Glutaminsäure	33.3	13.0	2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure	28.0	18.3
$\beta$ -Alanin	44.8	1.5	$\beta$ -Amino-pimelinsäure	44.8	1.5

B					
Dipeptide	$\lambda_2$	$\Delta$	Dipeptide	$\lambda_2$	$\Delta$
$\alpha$ -Alanyl- $\alpha$ -alanin	16.6	29.7	$\beta$ -Alanyl- $\beta$ -leucin	20.8	25.5
$\alpha$ -Alanyl- $\beta$ -alanin	19.7	26.6	$\beta$ -Alanyl- $\beta$ -methionin	19.7	26.6
$\beta$ -Alanyl- $\alpha$ -alanin	24.0	22.3	$\beta$ -Leucyl- $\beta$ -amino-buttersäure	19.2	27.1
$\beta$ -Alanyl- $\beta$ -alanin	27.6	18.7	$\beta$ -Leucyl- $\beta$ -leucin	16.4	29.9
$\beta$ -Alanyl- $\beta$ -amino-buttersäure	24.8	21.5	2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl-glycin	21.0	25.3

Nach E. ABDERHALDEN und E. SCHNITZLER<sup>4)</sup> steigt die Stabilität der Kupferkomplexe der  $\alpha$ -Aminosäuren mit zunehmender Kettenlänge. Diese Beobachtung konnten wir bestätigen (s. Tab. 1, A). In Einklang damit zeigte sich auch bei den  $\beta$ -Aminosäuren eine Stabilitätserhöhung der Kupferkomplexe mit wachsender Kettenlänge. Derselbe Effekt tritt bei den Kupferkomplexen der  $\beta$ -Dipeptide auf, wie die ansteigenden  $\Delta$ -Werte in Tab. 1, B zeigen. Die verhältnismäßig kleinen  $\Delta$ -Werte der DL-Glutaminsäure- und DL- $\beta$ -Amino-pimelinsäure-Kupferkomplexe deuten darauf hin, daß die Aminodicarbonsäuren schlechtere Komplexbildner sind. Verglichen mit den Aminomonocarbonsäuren müßten sie, ihrer Kettenlänge entsprechend, einen höheren  $\Delta$ -Wert aufweisen. Ebenso ergeben sich bei den Kupferkomplexen des Prolins und der 2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure, deren Stickstoff nicht in Form einer freien Aminogruppe, sondern als Heteroatom vorliegt, verhältnismäßig kleine  $\Delta$ -Werte.

Für die Gewährung eines Stipendiums dankt I. HARTWIG der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT ergebenst.

<sup>4)</sup> Helv. chim. Acta **163**, 94 [1927].

Tab. 2. Übersicht über die dargestellten Kupfersalze

Aminosäuren g	Cu Koch- CO <sub>2</sub> dauer Min.	Kristall- form	Trocknungs- bedingungen	Zers.-P. °C	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	Ber. H	Analysen N	C	Gef. H	N
DL- $\beta$ -Amino-buttersäure <sup>5)</sup> 0.2	1.0	10	hellblaue Nadeln <sup>6)</sup>	267	Cu(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> (267.8)	35.88	6.02	10.71	35.23	5.99	10.38
DL- $\beta$ -Amino-n-valeriansäure <sup>7)</sup> 0.045	0.1	5	hellblaue Plättchen	257	Cu(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> (295.9)	40.59	6.81	9.47	40.82	6.75	9.82
DL- $\beta$ -Amino-isocaproinsäure 0.2	1.0	10	blaue Prismen <sup>8)</sup>	252	Cu(C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> 1 H <sub>2</sub> O (341.9)	42.15	7.67	8.19	42.13	8.01	7.96
DL- $\beta$ -Methionin 0.2	1.0	10	blaue Plättchen	224	Cu(C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> ONS) <sub>2</sub> (360.0)	33.36	5.60	7.78	33.13	5.57	7.39
DL- $\beta$ -Amino-pimelinsäure 0.2	1.0	10	blaue Nadeln <sup>9)</sup>	227	(CuC <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> 1 H <sub>2</sub> O (491.5)	34.21	4.92	5.70	34.55	4.98	5.83
2-Oxo-piperidyl-(6)-essigsäure 0.2	1.0	20	eisblau amorph <sup>10)</sup>	220	(CuC <sub>7</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N) <sub>2</sub> 1 H <sub>2</sub> O (455.4)	36.92	4.43	6.15	37.09	4.57	6.00
DL- $\beta$ -Amino- $\gamma$ -phenyl-butter- säure 0.076	11)	—	hellblaue Plättchen <sup>12)</sup>	bis 290 keine Zers.	Cu(C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> (420.0)	57.19	5.76	6.67	56.47	5.86	6.26
DL- $\beta$ -Amino- $\beta$ -naphthyl-(2)- propionsäure 0.01	13)	—	eisblau amorph <sup>14)</sup>	208	Cu(C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> 2 H <sub>2</sub> O (528.1)	59.13	5.35	5.31	59.23	5.48	5.61
$\beta$ -Alanyl-DL- $\beta$ -amino-butter- säure 0.2	1.0	30	violette Nadeln <sup>15)</sup>	223—224	Cu(C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N) <sub>2</sub> (409.9)	41.01	6.39	—	41.44	6.29	—
$\beta$ -Alanyl-DL- $\beta$ -leucin 0.2	1.0	40	violett amorph	224—227	Cu(C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N) <sub>2</sub> (466.1)	46.39	7.35	12.02	46.74	7.44	12.97
DL- $\beta$ -Leucyl-DL- $\beta$ -leucin 0.1	0.5	10	blaugrüne Drüsen <sup>16)</sup>	230	Cu(C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N) <sub>2</sub> (550.2)	52.38	8.43	10.18	52.03	8.54	9.93
2-Oxo-piperidyl-(6)-acetyl- glycin 0.1	0.5	30	eisblaue Prismen	192	Cu(C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> 1/2 H <sub>2</sub> O (499.0)	43.32	5.45	11.23	43.26	5.33	11.05
$\beta$ -Alanyl-DL- $\beta$ -methionin 0.15	0.8	5	hellblaue Prismen	201—203	Cu(C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N) <sub>2</sub> (542.7)	40.77	6.63	11.89	40.90	6.88	11.86

<sup>5)</sup> DL- $\beta$ -Amino-buttersäures Kupfer wurde erstmals von A. ANZIEGIN und WL. GULEWITSCH, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 158, 32 [1926], beschrieben. Die Autoren geben keinen Schmp. oder Zers.-P. an.

<sup>6)</sup> Löslich in Wasser, unlöslich in Aceton, Methanol und Äthanol.

<sup>7)</sup> DL- $\beta$ -Amino-n-valeriansäures Kupfer wurde erstmals von A. ANZIEGIN und WL. GULEWITSCH<sup>5)</sup> mit einem Zers.-P. von 235—236° beschrieben.

<sup>8)</sup> Leicht löslich in Methanol, schwer in Wasser und Äthanol.

<sup>9)</sup> Schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in Aceton, Methanol und Äthanol.

<sup>10)</sup> Leicht löslich in Methanol, schwer in heißem Wasser, unlöslich in Aceton.

<sup>11)</sup> Ammoniakal. Kupferhydroxyd aus 0.15 g CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O.

<sup>12)</sup> Unlöslich in Methanol, Äthanol und Wasser; beim Kochen einer wäßr. Suspension tritt Zers. ein.

<sup>13)</sup> Ammoniakal. Kupferhydroxyd aus 0.012 g CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O.

<sup>14)</sup> Unlöslich in Wasser und Äthanol.

<sup>15)</sup> Zur Isolierung dieses Kupfersalzes wurde das Filtrat zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 70-proz. Äthanol gelöst und bis zur auftretenden Trübung mit Äther versetzt. Das Salz ist in Wasser spielend löslich.

<sup>16)</sup> Zur Isolierung wurde das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus wenig Aceton umkristallisiert. Das Salz ist in Wasser spielend löslich.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Allgemeine Darstellungsvorschrift der Kupfersalze:* Die wäbr. Lösungen (jeweils 5 ccm) der  $\beta$ -Aminosäuren bzw.  $\beta$ -Aminosäure-dipeptide wurden mit Kupfercarbonat gekocht und nach dem Abfiltrieren des überschüssigen Kupfercarbonats das noch heiße Filtrat mit Aceton bis zur auftretenden Trübung versetzt. Nach Stehenlassen bei 0° schieden sich die jeweiligen Kupfersalze ab. Sie wurden i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet (nähere Angaben s. Tab. 2 auf vorhergehender Seite). Zur Gewinnung der Kupfersalze von *DL*- $\beta$ -Amino- $\gamma$ -phenyl-buttersäure und *DL*- $\beta$ -Amino- $\beta$ -naphthyl-(2)-propionsäure wurden die Säuren in 2 n Ammoniak gelöst, mit einer ammoniakalischen Kupferhydroxydlösung versetzt und i. Vak. bei 40° eingengt. Die dabei ausfallenden Kupfersalze wurden zur Reinigung in verd. Salzsäure gelöst und nach dem Filtrieren ammoniakalisch gemacht. Nach dem Einengen fielen die Kupfersalze aus.

RICHARD KUHN und GERD KRÜGER

## DAS CHROMOGEN III DER MORGAN-ELSON-REAKTION

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,  
Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 3. Dezember 1956)

Aus *N*-Acetyl-D-glucosamin läßt sich kristallisiertes Chromogen III in einer Ausbeute von 40% d. Th. gewinnen. Dieselbe Verbindung wird, wie es die Theorie verlangt, auch aus *N*-Acetyl-D-galaktosamin erhalten. Es handelt sich um *D*(+)-5-Dihydroxyäthyl-3-acetamino-furan (I). Diese Konstitution wird gesichert durch eine Synthese der DL-Verbindung, die von Äpfelsäure (4 kg) ausgeht und 17 Reaktionsschritte erforderlich gemacht hat. Das synthet. Racemat stimmt mit dem Chromogen III, das wir aus einem künstlichen Gemisch von 50% D- und 50% L-Acetylglucosamin erhalten haben, genau überein. Aus dem Chromogen III wurde durch katalytische Hydrierung, Abspaltung der Acetylgruppe und Umsetzung mit Methyljodid ein quartäres Ammoniumsalz erhalten, das sich vom Muscarin durch Austausch der endständigen  $CH_3$ -Gruppe gegen  $CH_2OH$  unterscheidet; die sterischen Verhältnisse an 2 C-Atomen sind noch unbekannt.

Erhitzt man *N*-Acetyl-D-glucosamin mit sehr verd. Natriumcarbonatlösung, so bildet sich ein „Chromogen“, das mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd in saurer Lösung einen violetten Farbstoff bildet. W. T. J. MORGAN und L. A. ELSON<sup>1)</sup> haben darauf eine vielbenutzte Methode zur quantitativen Bestimmung von *N*-Acetyl-aminozuckern gegründet. Wir fanden papierchromatographisch, daß nebeneinander 3 Chromogene gebildet werden, die wir mit I, II, III bezeichnet und durch die  $R_F$ -Werte 0.54; 0.73; 0.82 charakterisiert haben<sup>2)</sup>. Das Chromogen III entsteht aus *N*-Acetyl-D-glucosamin mit heißer, sehr verd. Natriumcarbonatlösung nur in geringer Menge. Nach der folgenden Vorschrift läßt es sich bequem in größeren Mengen gewinnen.

<sup>1)</sup> Biochem. J. **28**, 988 [1934].

<sup>2)</sup> R. KUHN und G. KRÜGER, Chem. Ber. **89**, 1473 [1956]; nach zahlreichen neueren Bestimmungen sind die  $R_F$ -Werte in wassergesätt. sek.-Butanol bei 22–23° auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b: 0.54 (Chromogen I), 0.68 (Chromogen II) und 0.78 (Chromogen III)  $\pm$  0.03.