

## Zur Verbesserung des Nährwertes von Broteiweiß durch Lysin-Beigabe

Von Dr. H. R. RICKENBACHER und Prof. Dr. M. BRENNER

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel

Die verschiedenen Proteine, welche für die Ernährung zur Verfügung stehen, sind von recht unterschiedlicher Qualität.

Der Nährwert von Gelatine z. B. ist sehr gering, während andererseits Eier- und Fleischiweiß biologisch hochwertige Proteine sind, welche vom Organismus fast vollständig aufgenommen werden. Die *biologische Wertigkeit* der verschiedenen Proteine äußert sich u. a. in der Art und Weise, wie der Stickstoff vom Körper wieder ausgeschieden wird. Wenn ein biologisch hochwertiges Protein verfüttert wurde, so wird der Stickstoff größtenteils im Urin ausgeschieden; war das Eiweiß dagegen biologisch niedrigwertig, so verläßt ein großer Teil des Stickstoffs den Körper mit den *faeces*.

Wie kommt es nun, daß so große Unterschiede im Nährwert der verschiedenen Proteine bestehen?

Die Eiweißkörper sind bekanntlich aus zwanzig verschiedenen Aminosäuren aufgebaut, die peptidartig miteinander verknüpft sind. Bei der Verdauung werden sie im Magen-Darm-Kanal durch die proteolytischen Fermente bis zur Aminosäure-Stufe abgebaut, und das Gemisch der Aminosäuren tritt dann vom Darm in den Organismus über.

Acht von diesen Aminosäuren sind, wie man sagt, essentiell (Tab. 1). Jede einzelne von ihnen muß in der Nahrung vorhanden sein. Andernfalls würden wir an Mangelerscheinungen erkranken, ähnlich wie beim vollständigen Fehlen eines Vitamins.

Tab. 1. Essentielle Aminosäuren (Mensch<sup>1</sup>)

Leucin
Isoleucin
Lysin
Methionin + Cystin <sup>2</sup>
Phenylalanin
Threonin
Thryptophan
Valin

<sup>1</sup> Die Zahl der essentiellen Aminosäuren kann von Art zu Art verschieden sein; für Ratten sind z. B. zehn Aminosäuren essentiell.

<sup>2</sup> Der Organismus kann ohne Cystin auskommen, wenn Methionin in genügender Menge zur Verfügung steht. Diese beiden Aminosäuren werden darum meist zu einer Gruppe zusammengefaßt.

Andererseits dürften nach heutiger Auffassung die zwölf nichtessentiellen Aminosäuren in der Nahrung fehlen, ohne daß der Organismus deswegen Schaden erleiden würde. Voraussetzung ist allerdings, daß ihm genügend assimilierbarer Stickstoff für ihre Synthese zugeführt wird.

Ein biologisch hochwertiges Eiweiß muß also alle essentiellen Aminosäuren enthalten. Außerdem aber sollten dieselben in einem dem Bedarf des Organismus angepaßten Mischungsverhältnis vorliegen. Es sollte also nicht von einer essentiellen Aminosäure sehr viel und von einer andern sehr wenig vorhanden sein. Ein solches Protein hätte nur einen niedrigen Nährwert, denn jene essentielle Aminosäure, die – verglichen mit dem Bedarf des Organismus – in kleinster Menge vorhanden ist (die sogenannte begrenzende essentielle Aminosäure), bestimmt den Prozentsatz an Eiweißhydrolysat, der vom Darm in den Organismus übertreten kann. Der Rest wird nicht aufgenommen und ist für die Ernährung verloren, weil der Organismus die essentiellen Aminosäuren nur in einem bestimmten, spezifischen Mischungsverhältnis aufnimmt.

In Eier- und Fleischiweiß sind nun die essentiellen Aminosäuren in einem für den menschlichen Organismus günstigen Verhältnis zueinander enthalten.

Bei der Gelatine ist das nicht der Fall. Wir können dies anhand von graphischen Darstellungen leicht erkennen: In den Abbildungen 2 und 3 sind die essentiellen Aminosäuren im Hühnerei und in Gelatine, bezogen auf je 16 g Eiweißstickstoff bzw. 100 g Eiweiß mengenmäßig angegeben. Wir wollen diese Darstellungsweise als «ES-Spektrum» eines Proteins bezeichnen; dabei bedeutet «ES» essentielle Aminosäuren. Abb. 1 stellt demgegenüber das «ES-Bedarfsspektrum» des menschlichen Organismus dar. Er benötigt die dort angegebenen Mengen an essentiellen Aminosäuren, wenn die nichtessentiellen Aminosäuren in ausreichender Menge zugeführt werden. (Der Gesamtbedarf an Stickstoff wird durch rund 65 g durchschnittliches Nahrungseiweiß pro Tag gedeckt<sup>3,4</sup>.) Das «ES-Spektrum» eines biologisch

<sup>3</sup> Die Werte wurden dem Standardwerk von R. J. BLOCK und DIANA BOLLING, *The Amino Acid Composition of Proteins and Foods*, Springfield (Ill.) 1947, S. 308, entnommen. – Für Abb. 1: H. M. RAUEN, *Biochemisches Taschenbuch*, S. 761, Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1956.

<sup>4</sup> Zur abgekürzten Schreibweise der einzelnen Aminosäuren vgl. E. BRAND und J. T. EDSALL, *Annu. Rev. Biochem.* 16 (1947) 224; siehe auch M. BRENNER, *Chimia* 7 (1953) 198.

hochwertigen Proteins muß also möglichst ähnlich aussehen wie das in Abb. 1 angegebene.

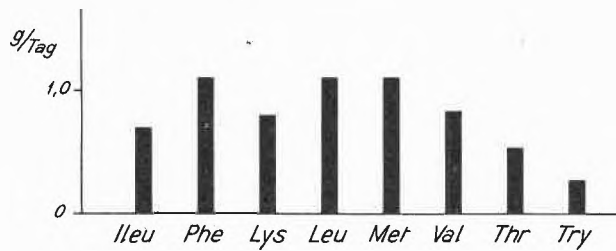


Abb. 1. Tagesbedarf des erwachsenen Menschen an essentiellen Aminosäuren, wenn die Bildung der nichtessentiellen Aminosäuren durch hinreichende zusätzliche Stickstoffzufuhr gesichert ist

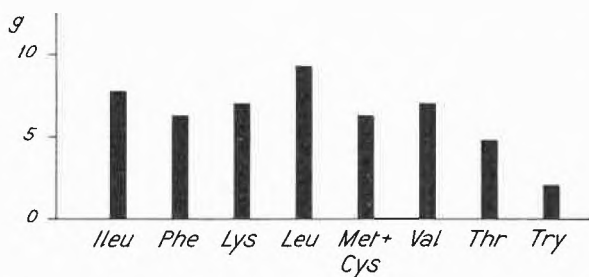


Abb. 2. Essentielle Aminosäuren in Eiereiweiß pro 16 g Stickstoff

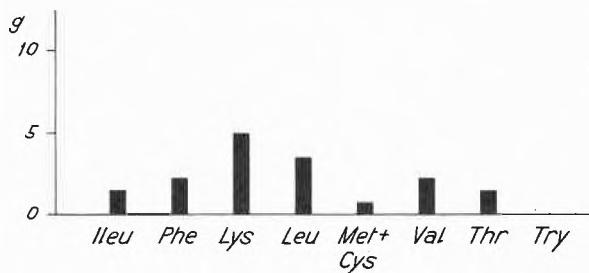


Abb. 3. Essentielle Aminosäuren in Gelatine pro 16 g Stickstoff

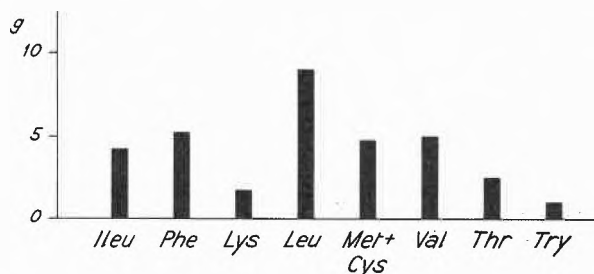


Abb. 4. Essentielle Aminosäuren in Mehl- bzw. Broteiweiß pro 16 g Stickstoff

Es soll noch erwähnt werden, daß die Genauigkeit der Werte<sup>3</sup> in den Abbildungen 2, 3 und 4 nur  $\pm 10\%$  bis  $\pm 25\%$  beträgt; außerdem scheint die Aminosäure-

zusammensetzung der pflanzlichen Proteine gewissen Schwankungen unterworfen zu sein<sup>5</sup>.

Man sieht sofort, daß das «ES-Spektrum» von Eiereiweiß vom «ES-Bedarfsspektrum» des menschlichen Organismus nicht sehr verschieden ist. Ebenso ist sofort der große Unterschied zwischen dem «ES-Bedarfsspektrum» und dem «ES-Spektrum» von Gelatine erkennbar. Der Nährwert von Gelatine ist sehr gering, weil sie kein Tryptophan enthält. Wenn eine der essentiellen Aminosäuren fehlt, so sollten eigentlich die andern auch nicht aufgenommen werden. Ernährungsversuche zeigen allerdings, daß die biologische Wertigkeit von Gelatine doch nicht ganz null ist (vgl. Tab. 2).

Der Vergleich von Abb. 4 (Mehl- bzw. Broteiweiß) mit Abb. 1 («ES-Bedarfsspektrum») ergibt, daß im Mehl- bzw. Broteiweiß mit Ausnahme von Lysin alle Aminosäuren in günstigem Verhältnis zueinander vorhanden sind. Diese Aminosäure ist also hier die begrenzende essentielle Aminosäure.

Welches ist nun die biologische Wertigkeit dieser Proteine? Die entsprechenden Werte sind in Tab. 2 zusammengestellt. Es werden dort genannt:

- die begrenzende essentielle Aminosäure,
- das Defizit dieser Aminosäure in Prozent im Vergleich mit Eiereiweiß und
- die biologische Wertigkeit in Prozent<sup>6</sup>.

Das Defizit an der begrenzenden essentiellen Aminosäure wurde durch chemische Analyse bestimmt, die biologische Wertigkeit dagegen durch Fütterungsversuche an jungen, wachsenden Ratten.

Tab. 2

Protein	Begrenzende essentielle Aminosäure	Defizit %	Biologische Wertigkeit %
Ei . . . . .		0	94
Fleisch . . .	Met + Cys	29	76
Reis . . . . .	Lys	56	70
Weißmehl . .	Lys	72	52
Weißbrot . .	Lys		42
Schwarzbrot .	Lys		47-49
Gelatine . . .	Try	100	25

In Weizen, Reis und den Zerealien ganz allgemein ist das Lysin die begrenzende essentielle Aminosäure. Man findet, daß im allgemeinen die biologische Wertigkeit höher ist, als auf Grund des Defizits an der begrenzenden essentiellen Aminosäure anzunehmen wäre. Eiereiweiß ist das Eiweiß mit der höchsten biologischen Wertigkeit überhaupt.

<sup>5</sup> Vgl. z.B. die Untersuchungen von W. SCHUPHAN und W. POSTEL an Kartoffeleiweiß: *Naturwiss.* 44 (1957) 40.

<sup>6</sup> Die Werte wurden dem Buch von M. SAHYUN, *Proteins and Amino Acids in Nutrition*, New York 1948, S. 66 und 70, bzw. der Arbeit von H. H. MITCHELL und R. J. BLOCK, *J. Biol. Chem.* 163 (1946) 607, entnommen. Biologische Wertigkeit in Prozent = resorbierter Stickstoff mal 100/Nahrungstickstoff.

Es ist nun möglich, den biologischen Wert eines Proteins zu erhöhen, indem man ihm von der begrenzenden essentiellen Aminosäure beimischt. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, müßte man dem Mehl- bzw. Brot-eiweiß Lysin beimischen. Auf diese Weise könnten bedeutende Eiweißmengen, die bisher für die Ernährung verloren waren, gewonnen werden.

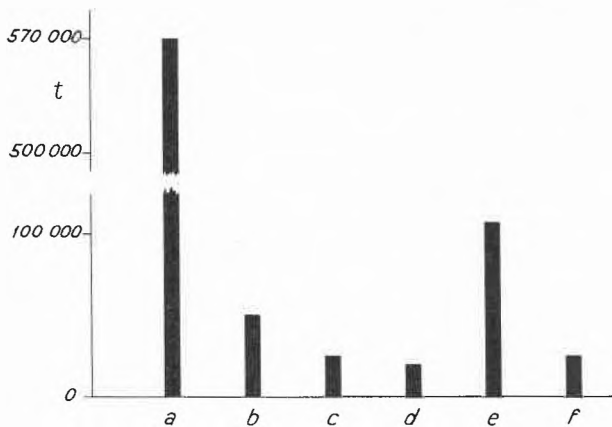


Abb. 5. Brot- und Fleischkonsum in der Schweiz pro Jahr (1943-1944). a Brotverbrauch. b Im Brot vorhandenes Eiweiß. c Für die Ernährung ausgenütztes Broteiweiß. d Durch Lysinbeigabe zusätzlich für die Ernährung ausnützbare Eiweiß. e Fleischverbrauch. f Eiweiß in e

Man kann sich anhand der Abb. 5 davon eine quantitative Vorstellung machen. Es sind dort aufgezeichnet: der Brot- und Fleischkonsum der Schweiz pro Jahr, für die Jahre 1943-1944, sowie die Eiweißmengen, welche darin enthalten waren. In jenen Jahren betrug der Mehlkonsum in der Schweiz pro Jahr 400 000 t<sup>7</sup>. In diesem Mehl waren etwa 50 000 t Eiweiß enthalten, von denen aber wegen des Lysindefizits nur 25 000 bis 29 000 t für die Ernährung ausgenutzt wurden. Der Fleischkonsum betrug 110 000 t, was etwa 28 000 t Eiweiß entspricht<sup>8</sup>.

Man findet nun folgendes: Hätte man den 400 000 t Mehl 1200 t L-Lysin beigemischt<sup>9</sup>, so wären damit für die Ernährung zusätzliche 21 000 bis 25 000 t<sup>10</sup> Eiweiß gewonnen worden. Diese Menge Eiweiß entspricht aber 75 bis 90 Prozent der in Form von Fleisch konsumierten Eiweißmenge<sup>8</sup>, für welche das Schweizervolk den Betrag von etwa 550 Millionen Schweizer Franken ausgelegt haben dürfte.

<sup>7</sup> Quelle: *Das Buch vom Schweizer Brot*, Zürich 1952, S. 89. Der Brotgetreideverbrauch betrug vom 1. Juli 1943 bis zum 30. Juni 1944 481 592 t; bei einer Mehlausbeute von 80 bis 85% ergibt sich die angegebene Menge Mehl.

<sup>8</sup> Laut *Mitt. Veterinäräm. Eidg. Volkswirtschaftsdepart.* 45 (1944) 85 wurden in der Schweiz im vorangehenden Jahr 110 000 t Fleisch konsumiert. Da Wasser und Fett etwa 75% des Gewichtes von Fleisch ausmachen, waren in der angegebenen Menge etwa 28 000 t Eiweiß enthalten.

<sup>9</sup> BLOCK und BOLLING (*l.c.*) schlagen vor (S. 307), dem Mehl L-Lysin beizumischen, in einer Menge, die etwa 2 g pro kg Brot entspricht. Aus 400 000 t Mehl erhält man etwa 570 000 t Brot.

<sup>10</sup> Nach *Du Pont Magazine* 48 (1954-1955) Nr. 6 beträgt die Zunahme des Eiweißnährwertes von Brot durch Lysinbeigabe 70 bis 100%.

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß das Brot einen sehr wichtigen Platz als Eiweißlieferant einnimmt. Die Eiweißmengen, die durch Beimischen von L-Lysin zu Brot zusätzlich gewonnen werden könnten, sind nun derart enorm, daß man diese Möglichkeit zur Verbesserung der Eiweißversorgung wohl bald ausnützen wird, vor allem auch, weil eiweißreiche Nahrungsmittel teuer sind. Es erscheint zudem wünschenswert, die Ernährung derart zu gestalten, daß unser Organismus stets reichlich mit den essentiellen Aminosäuren versorgt ist. Auch in den Ländern mit hohem Lebensstandard gibt es Leute, die an Eiweißunterernährung kranken, gar nicht zu reden von den unterentwickelten Ländern, wo die Eiweißunterernährung ein weitverbreitetes Übel ist.

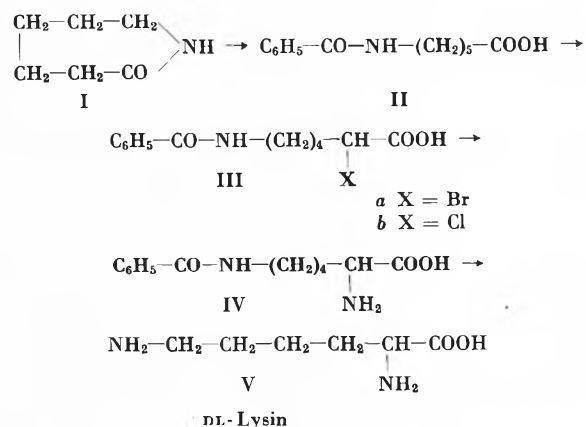
Versuche an wachsenden Ratten in den Laboratorien der Firma *E. I. Du Pont de Nemours* haben den erwarteten Qualitätsunterschied zwischen Normalbrot und einem durch Lysinzusatz verbesserten Brot aufs schönste bestätigt<sup>11</sup>. Betreffend die bei Lysinmangel beobachtbaren Mangelerscheinungen siehe<sup>12</sup>.

Durch Lysinbeimischung verbessertes Brot wurde in den USA bereits versuchsweise auf den Markt gebracht<sup>13</sup>.

Die chemische Industrie wird sich sehr wahrscheinlich bald vor die Aufgabe gestellt sehen, große Mengen an L-Lysin zu fabrizieren.

Von den zahlreichen Lysinsynthesen, welche bis jetzt bekannt sind, kommen nur wenige für eine praktische Anwendung in Frage. Diese wollen wir hier kurz beschreiben; die andern werden in einem Zitateregister<sup>18</sup> aufgeführt.

Aus historischen Gründen sei auf die beiden ersten Lysinsynthesen, nämlich diejenige von E. FISCHER und F. WEIGERT<sup>14</sup> und jene von S. P. L. SOERENSEN<sup>15</sup> speziell hingewiesen.



<sup>11</sup> HANS R. ROSENBERG und E. L. ROHDENBURG, *Arch. Biochem. Biophysics* 37 (1952) 461. Vgl. auch *Du Pont Magazine* 1953, June-July, S. 24.

<sup>12</sup> T. B. OSBORNE und L. B. MENDEL, *J. Biol. Chem.* 18 (1914) 1, 20 (1915) 351. D. B. SMUTS, H. H. MITCHELL und T. S. HAMILTON, *J. Biol. Chem.* 95 (1932) 283. P. VOHRA und F. H. KRATZER, *Science* 124 (1956) 1145.

<sup>13</sup> *Science* 124 (1956) 536.

<sup>14</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* 35 (1902) 3772.

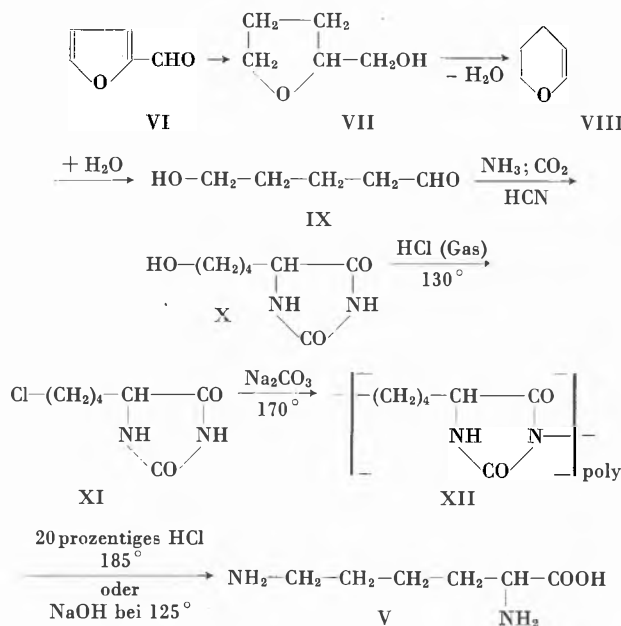
<sup>15</sup> *C. R. Trav. Lab. Carlsberg* 6 (1902) 1; *Chem. Zbl.* 1903, II, 35.

Nach der Methode von ECK und MARVEL<sup>16</sup> wird Caprolactam (I), welches heute ein großtechnisches Produkt ist, zur offenkettigen Aminocarbonsäure hydrolysiert und diese anschließend an der Aminogruppe zu (II) benzoyliert.

Diese Säure liefert nach Bromieren und anschließendem Amidieren die  $\epsilon$ -Benzoylamino- $\alpha$ -aminocapronsäure (IV), aus welcher nach Abhydrolysieren der Benzoylgruppe DL-Lysin (V) entsteht (siehe Formelschema). Dieses Verfahren wurde von A. GALAT<sup>17</sup> noch vereinfacht, welcher fand, daß auch die  $\epsilon$ -Benzoylamino- $\alpha$ -chlorcapronsäure (IIIb) als Zwischenprodukt geeignet ist. Die Ausbeute an DL-Lysin-hydrochlorid, berechnet auf Caprolactam, beträgt beim Verfahren nach GALAT 41% der Theorie.

Bei den meisten andern Lysinsynthesen<sup>18</sup> tritt ebenfalls ein acyliertes Lysin als Vorstufe auf. Es scheint, daß keines dieser Verfahren wesentlich brauchbarer ist als dasjenige von GALAT.

Nach einer Veröffentlichung<sup>19</sup> und verschiedenen Patenten<sup>20</sup> der Firma *E. I. Du Pont de Nemours Co.* wird



<sup>16</sup> *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, New York 1943, S. 74, 371 und 374; Verfasser: J. C. ECK und C. S. MARVEL. Siehe auch J. v. BRAUN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 42 (1909) 839.

<sup>17</sup> A. GALAT, *J. Amer. Chem. Soc.* 69 (1947) 86.

<sup>18</sup> S. SUGASAWA, *J. Pharm. Soc. Japan* 550 (1927) 1044; *Chem. Abstr.* 22 (1928) 1572. D. W. ADAMSON, *J. Chem. Soc.* 1939, 1564. D. T. WARNER und O. A. MOE, *J. Amer. Chem. Soc.* 70 (1948) 3918; U.S. Pat. 2523745 (September 1950) der General Mills Inc. D. C. SAYLES und E. F. DEGERING, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 3161. E. F. DEGERING und L. G. BOATRIGHT, *J. Amer. Chem. Soc.* 72 (1950) 5137. *Shell Development Co.*, U.S. Pat. 2562848 (1951); Erfinder R. R. WHESTONE; *Chem. Abstr.* 46 (1952) 1584. D. E. FLOYD und S. E. MILLER, *J. Org. Chem.* 16 (1951) 1764. M. SERVIGNEE und E. SZARVASI, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 36 (1954) 1093. *Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen*, Dtsch. Pat. 945926 (1956); Erfinder: W. KRUCKENBERG; Franz. Pat. 1097739.

<sup>19</sup> A. O. ROGERS, R. D. EMMICK, L. W. TYRAN, LILLIAN B. PHILLIPS, A. A. LEVINE und N. D. SCOTT, *J. Amer. Chem. Soc.* 71 (1949) 1837.

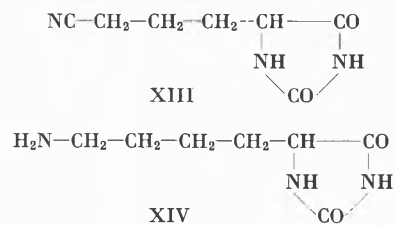
<sup>20</sup> U.S. Pat. 2564647, 2564648, 2564649 (1951); Erfinder: A. O. ROGERS; *Chem. Abstr.* 46 (1952) 1034.

Lysin ausgehend von dem in den USA in reichlichen Mengen zur Verfügung stehenden Furfurol (VI) gewonnen (siehe Formelschema).

Die Verseifung des Polyhydantoins (XII) kann entweder sauer – wobei relativ hohe Temperaturen angewendet werden müssen – oder alkalisch durchgeführt werden. Im letztern Fall muß das sehr leicht lösliche Lysin von Salz abgetrennt werden. Die Ausbeute an DL-Lysin-hydrochlorid, berechnet auf Dihydropyran (VIII), beträgt 51% der Theorie.

Eine ganz ähnliche Synthese hat fast gleichzeitig R. GAUDRY<sup>21</sup> erfunden.

In einem weiteren Patent der Firma *Du Pont*<sup>22</sup> wird von  $\gamma$ -Cyanbutyraldehyd ausgegangen. Die Synthese ver-



läuft über das Hydantoin (XIII), welches bei der Hydrierung in das Aminobutylhydantoin (XIV) übergeht, aus welchem bei der Hydrolyse Lysin entsteht.

Da für die menschliche Ernährung nur das optisch aktive L-Lysin in Frage kommt, wurden zahlreiche Versuche unternommen, das racemische DL-Lysin in seine Antipoden zu spalten<sup>23</sup>.

Wir wollen uns hier auf eine kurze Beschreibung der Verfahren der Firma *Du Pont*<sup>24</sup> beschränken. Die Spaltung wird mit Hilfe der L-Glutaminsäure in wäßrig-alkoholischer Lösung ausgeführt und liefert das L-Glutaminsäure-L-Lysin-Salz. Bei dem Verfahren spielen Ionenaustauscher eine wichtige Rolle. Das gleichzeitig anfallende D-Lysin ist für Ernährungszwecke wertlos. Die Firma *Du Pont* hat darum auch Verfahren entwickelt, die es gestatten, das D-Lysin zu DL-Lysin zu racemisieren und damit in den Prozeß zurückzuführen<sup>25</sup>. Die

<sup>21</sup> R. GAUDRY, *Canad. J. Res.* 26 B (1948) 387; *Chem. Abstr.* 42 (1948) 6321.

<sup>22</sup> *E. I. Du Pont de Nemours Co.*, U.S. Pat. 2688023 (1954); Erfinder: A. O. ROGERS; *Chem. Abstr.* 49 (1955) 14813.

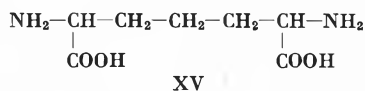
<sup>23</sup> C. P. BERG, *J. Biol. Chem.* 115 (1936) 9. N. WEISSMAN und R. SCHOENHEIMER, *ibid.* 140 (1941) 779. A. NEUBERGER und F. SANGER, *Biochem. J.* 38 (1944) 125. H. BORSOOK, C. L. DEASY, A. J. HAAGENSMTIT, G. KEIGHLEY und P. H. LOWY, *J. Biol. Chem.* 176 (1948) 1383, 184 (1950) 529. D. G. DOHERTY und E. A. POPENOE, *ibid.* 189 (1951) 447. F. J. KEARLEY und A. W. INGERSOLL, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 5783. J. P. GREENSTEIN, J. B. GILBERT und P. J. FODOR, *J. Biol. Chem.* 182 (1950) 451. C. NEUBERGER und I. MANDL, *Enzymologia* 14 (1950) 128. S. UCHINO und T. YONEYA, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* 22 (1950) 92; *Chem. Abstr.* 46 (1952) 9635. T. YONEYA, *J. Biochem. (Japan)* 38 (1951) 343; *Chem. Abstr.* 46 (1952) 6086. N. F. ALBERTSON, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 452. S. UTZINO und T. YONEYA, *Chem. Ber.* 85 (1952) 860.

<sup>24</sup> U.S. Pat. 2556907 (1951); Erfinder R. D. EMMICK; *Chem. Abstr.* 46 (1952) 525. – U.S. Pat. 2657230 (1953); Erfinder: A. O. ROGERS; *Chem. Abstr.* 48 (1954) 2767.

<sup>25</sup> U.S. Pat. 2586154 (1952); Erfinder: R. D. EMMICK; *Chem. Abstr.* 46 (1952) 8148. – U.S. Pat. 2536360 (1951); Erfinder: R. D. EMMICK, K. O. HAMBROCK und A. O. ROGERS; *Chem. Abstr.* 45 (1951) 3870.

Aufarbeitung erfolgt wiederum unter Benützung von Ionenaustauschern.

Kürzlich erschien überraschend eine Mitteilung der Firma *Chas. Pfizer*<sup>26</sup>, daß es gelungen sei, L-Lysin auf fermentativem Wege herzustellen. Darnach produziert *Escheridia Coli* auf einer geeigneten Nährlösung Diaminopimelinsäure (XV); diese wird dann von einem Stamm von *Aerobacter aerogenes* zu L-Lysin decarboxyliert<sup>27</sup>.



Die Isolierung des Lysins geschieht mit Hilfe von Ionenaustauschern. Die Dauer des Prozesses beträgt fünf Tage, das Produkt ist 98% rein. Die Tatsache, daß bei diesem Verfahren direkt das optisch aktive L-Lysin gewonnen wird, stellt natürlich einen großen Vorteil dar.

Schließlich sei hier noch eine neuartige chemische Synthese erwähnt, welche in unserem Laboratorium ausgearbeitet worden ist<sup>28</sup>. Die Absicht war, eine Lysin-synthese zu finden, bei der als vorletzte Stufe das im Vakuum destillierbare und deshalb leicht zu reinigende  $\alpha$ -Aminocaprolactam<sup>29</sup> (XIX) auftritt. Die Synthese, welche vom Caprolactam (I) ausgeht, gelang über die im Formelschema (siehe unten) genannten Reaktionsstufen. Aus der Verbindung (XIX) entsteht durch Hydrolyse, in einer Ausbeute von 100%, reines Lysin-dihydrochlorid. Bei den andern Lysinsynthesen stellt die Abtrennung der gleichzeitig entstandenen Nebenprodukte vom Lysin eine Operation dar, die meist mit einem erheblichen Substanzverlust verbunden ist<sup>30</sup>. Die Ausbeute an DL-Lysin-mono-hydrochlorid, berechnet auf Caprolactam, beträgt 50% der Theorie.

Es gelang außerdem, die Spaltung in die optischen Antipoden schon auf der Stufe der Verbindung (XIX) durchzuführen, was experimentell günstiger ist, als wenn diese Operation mit dem Lysin selbst ausgeführt wird.

<sup>26</sup> *Chem. Eng. News*, S. 5988, 3. Dezember 1956; U.S. Pat. 2771396 (1956); Erfinder: L. E. CASIDA jr.

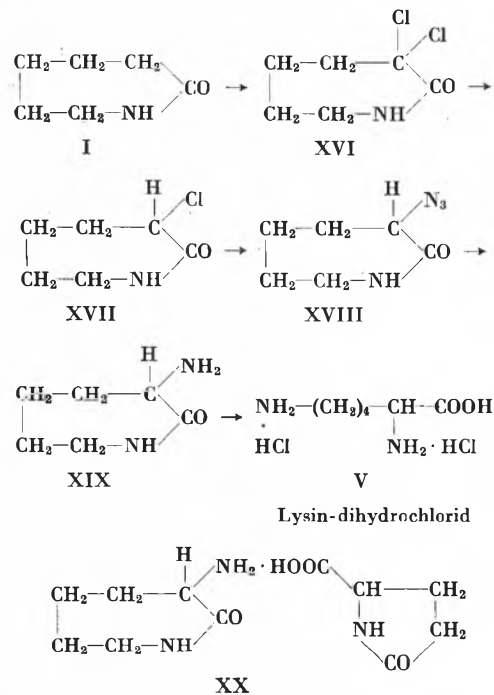
<sup>27</sup> D. L. DEWEY, D. S. HOARE und ELIZ. WORK, *Biochem. J.* 58 (1954) 523. Diese Autoren konnten das Lysin nicht isolieren, weil sofort weitere Decarboxylierung zu Cadaverin eintrat.

<sup>28</sup> Schweizerische Patentanmeldungen Nr. 43890 und Nr. 43891 vom 15. März 1957. - M. BRENNER und H. R. RICKENBACHER, *Helv. Chim. Acta*, erscheint demnächst.

<sup>29</sup> D. W. ADAMSON, *J. Chem. Soc.* 1943, 39.

<sup>30</sup> Vgl. z. B. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. II, S. 375.

Dies hängt damit zusammen, daß (XIX), im Gegensatz zu Lysin, kein Zwitterion ist. Die Spaltung wird mit Hilfe der aus L-Glutaminsäure zu gewinnenden L-Pyrrolidoncarbonsäure durchgeführt, wobei das L-Pyrrolidoncarbonsäure-L- $\alpha$ -Aminocaprolactam-Salz (XX) aus alkoholischer Lösung rasch auskristallisiert.



Außerdem kann das D- $\alpha$ -Aminocaprolactam auf einfachste Weise racemisiert und anschließend durch Vakuumdestillation als DL- $\alpha$ -Aminocaprolactam zurückgewonnen werden; es steht dann erneut zur Durchführung des Spaltungsprozesses zur Verfügung. Ionenaustauscher werden nicht benötigt. Die Ausbeute an L-Lysin-mono-hydrochlorid, berechnet auf Caprolactam, beträgt 35% der Theorie.

Es bleibt abzuwarten, welche Verfahren sich für die technische Herstellung von L-Lysin am besten bewähren werden. Sicher ist, daß die Aminosäure L-Lysin ähnlich wie das DL-Methionin binnen kurzem ein zu erschwinglichem Preis erhältliches Handelsprodukt sein wird.

Basel, den 17. August 1957.