

359. Percy Brigl und Herbert Müller^{*)}: Zur Synthese von Phosphorsäureestern. I. Mitteil.

[Aus d. Institut für Veterinärchemie d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 13. November 1939.)

Die Wichtigkeit der Phosphorsäureester für das biologische Geschehen tritt immer stärker hervor. Die Phosphatide und Nucleinsäuren gehören hierher ebenso wie die Zwischenprodukte des Abbaus der Kohlenhydrate im Muskel oder durch die Hefe. Sie greifen auch schon im Falle manchen Coferments ebenso wie im gelben Atmungsferment auf das Gebiet der Enzyme über. Diesem Fortschritt der Erkenntnis entspricht noch nicht ganz der Fortschritt der Methodik im synthetischen Aufbau derartiger Phosphorsäureester. Meist hat man zurückgegriffen auf das von E. Fischer¹⁾ ausgearbeitete Verfahren, Umsetzung mit Phosphoroxychlorid bei Gegenwart von Pyridin und ähnlichen salzsäurebindenden Mitteln. Falls der zu phosphorylierende Stoff einigermaßen empfindlich war, mußte bei Temperaturen weit unter 0° gearbeitet werden, teilweise²⁾ bei —50°. Der weitere Nachteil des Verfahrens ist, daß man zunächst keinen Maßstab hat, ob der Eintritt des Phosphors nur in dem erwarteten Sinne erfolgt ist. Man erhält ein Gemisch der verschiedensten, meist wasserlöslichen Reaktionsprodukte, aus denen man den gewünschten Körper in Form seines alkoholunlöslichen Barium- oder Calciumsalzes ausfällt. In der zitierten Arbeit zeigt E. Fischer am Beispiel des Theophyllin-Glucosids, daß in dem in diesem Fall krystallisierten Reaktionsprodukt die Phosphorsäure zwei Hydroxyle verestert hat, also schon diese Fähigkeit der Phosphorsäure, ein oder zwei Hydroxyle zu besetzen, Komplikationen begünstigt.

Auf der Suche nach einem besseren Verfahren wurde auf Diphenylphosphorsäurechlorid ($C_6H_5O_2POCl$) zurückgegriffen, das bequem zugänglich ist und das sich nach unseren Versuchen leicht mit Substanzen kuppeln läßt, die noch eine freie Hydroxylgruppe tragen, wenn es damit bei Gegenwart von Pyridin bei Zimmertemperatur zusammengebracht wird. Die so entstehenden DiphenylDerivate der gewünschten Phosphorsäureester stellen nun in der Mehrzahl der untersuchten Fälle ausgezeichnet krystallisierende Körper dar. Eine kleine Zusammenstellung zeigt das ohne weiteres.

Alkohol-Komponente	Ort des Eintritts der Diphenylphosphorsäure	Schmelzpunkt
Aceton-glycerin	α-Stellung	amorph
1.3-Benzal-glycerin	β-Stellung	72.5°
2.3-4.5-Diaceton-fructose (β-Diacetonfructose)	1-Stellung	52.5°
1.2-4.5-Diaceton-fructose (α-Diacetonfructose)	3-Stellung	71—72°
1.2-Monoaceton-fructose	3-Stellung	136°
1.2-Aceton-3.5-benzal-glucose	6-Stellung	amorph
2.3-4.5-Dibenzal-fructose	1-Stellung	114—115°
2.3-Monoaceton-fructo-furanose	1- u. 6-Stellung	120.5°

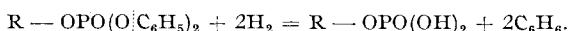
Mit Ausnahme von Acetonglycerin und Aceton-benzal-glucose sind die Phosphoester krystallin mit scharfen Schmelzpunkten. Die Ausbeuten sind ausgezeichnet.

^{*)} Z. Zt. im Felde. ¹⁾ B. 47, 3193 [1914]; dort auch ältere Literatur.

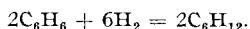
²⁾ Raymond u. Levene, Journ. biol. Chem. 83, 619 [1929].

Es fragte sich nun, ob in diesen Stoffen in einfacher Weise die Ablösung der beiden Phenylreste gelingt. Man hat Andeutungen dafür bei einem synthetischen Produkt³⁾, das 3-mal den gleichen Zuckerrest an Phosphorsäure gebunden enthält, daß die Haftfestigkeit der Alkylgruppen nicht gleich ist, sondern daß die dritte wesentlich fester haftet. Dieselbe Beobachtung konnten wir nun auch bei unseren gemischten Estern machen. In einigen Fällen braucht man nur in wasserhaltiger Essigsäure stehen zu lassen, um das Auftreten von freiem Phenol zu beobachten. Hat man gleichzeitig noch Hydroxylgruppen, die nicht phosphoryliert werden sollen, mit Aceton oder Benzaldehyd abgedeckt, so können diese Reste gelegentlich gleichzeitig mit abgespalten werden. So kommt man vom Diphenylphosphorsäureester des Acetonglycerins und des Benzalglycerins in einer Operation zur α - bzw. β -Glycerin-phosphorsäure. In einigen Fällen allerdings versagt diese einfache Methodik; die Körper sind nicht so leicht angreifbar, ohne daß im einzelnen gesagt werden könnte, von welchen Besonderheiten im Bau dies abhängt. Hier bewährt sich eine andere Spaltmethode.

Durch Freudenberg⁴⁾ ist darauf hingewiesen worden, daß in Zuckerderivaten der Benzalrest mit Vorteil auch durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann. Das Verfahren ist auch auf Benzylderivate ausdehnbar. Wir hofften nun — der Versuch hat uns recht gegeben —, daß diese hydrierende Spaltung auch bei Phenylderivaten brauchbar sein könnte. Als orientierender Versuch wurde Diphenylphosphorsäure hydriert. Ein erster Versuch wurde schon von einem früheren Mitarbeiter, Dr. Grüner, angestellt. Es ergab sich, daß es sehr stark auf die Art des Katalysators ankommt. Wirksam in großem Umfang war nur Platinoxyd nach Adams und Shriner⁵⁾. Es wurden pro Mol. Diphenylphosphorsäure nicht nur 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen, der Verbrauch kam 8 Mol. sehr nahe. Zwei Mol. Wasserstoff wären erforderlich, wenn nur die Bindung zwischen dem Phosphor- und den Phenylresten gelöst werden soll.



Der Mehrverbrauch läßt sich nur erklären durch die Annahme, daß das Benzol gleich weiter hydriert wird zum Cyclohexan:



Es ließ sich auch in der Tat aus der Reaktionsflüssigkeit eine leicht krystallisierender Anteil abtrennen, der sich analytisch als reines C_6H_{12} erwies. In der wäßr. Lösung war andererseits Phosphorsäure nachweisbar, die also unter diesen Bedingungen nicht reduziert wurde. Das gleiche Verfahren der hydrierenden Spaltung in Methanol oder Essigsäure als Lösungsmittel ließ sich nun auch auf die gemischten Ester der Zuckergruppe anwenden, die der Einwirkung von Essigsäure widerstanden.

Die Einzelheiten bei den verschiedenen Substanzen sollen später genauer geschildert werden. Vorläufig begnügen wir uns mit der Anführung einiger charakteristischer Beispiele beider Arten von Spaltungen an Phosphoestern des Glycerins und verschiedener Acetonfructosen. Ebenso sei nur erwähnt,

³⁾ Synthese der 1-Phospho-glucose durch C. F. Cori, J. P. Colowick u. G. T. Cori, Journ. biol. chem. **121**, 465 [1937].

⁴⁾ Freudenberg, Toepffer u. Andersen, B. **61**, 1754 [1928].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 2171 [1923].

daß man in analoger Weise auch Monophenyl-phosphorsäure-dichlorid mit zwei Mol. von Zuckerderivaten umsetzen kann. Leider waren die bisher untersuchten Präparate mit Ausnahme des Derivates der Dibenzalfructose (Schmp. 156—159⁰) amorph. Solche Substanzen haben ja Interesse wegen der Frage, wie in den Nucleinsäuren die Verknüpfung der einfachen Nucleinsäuren zum Polymolekül erfolgt.

Um die Brauchbarkeit unseres Verfahrens zu zeigen, bemühten wir uns dann aber vor allem, den Harden-Young-Ester aufzubauen, d. h. die 1.6-Fructose-diphosphorsäure. Ein geeignetes Derivat der Fructofuranose, in der die Stellungen 2, 3, 4 besetzt sind, war bisher nicht bekannt. Es stellte sich jedoch heraus, daß man sehr wohl von der durch Zervas und Seßler⁶⁾ zuerst dargestellten 2.3-Aceton-fructofuranose ausgehen konnte. Läßt man darauf 2 Mol. Diphenylphosphorsäurechlorid einwirken, so bekommt man einen krystallisierten Phenoylester, der seine zwei Phosphorsäurereste in Stellung 1 und 6 enthalten sollte, da erfahrungsgemäß bei partieller Besetzung von Hydroxylen die beiden primären Alkoholgruppen zuerst zu reagieren pflegen. Leider erwies sich diese, voraussichtlich dem Harden-Young-Ester schon so nahe stehende Substanz als kein zur Spaltung geeignetes Material. Gegen die Essigsäurespaltung war es recht beständig, bei der hydrierenden Spaltung wurden zwar die Phenylgruppen abgespalten, jedoch verlor es — vielleicht erst bei der weiteren Verarbeitung — durch die vortübergehend auftretende stärkere Säurerreaktion auch einen Phosphorsäurerest, während das Aceton im Molekül verblieb. Es wird sich vermutlich bei dem abgespaltenen Phosphorest um den in 1-Stellung befindlichen handeln, da eine leichte Ablösung dieses Restes beim Harden-Young-Ester schon festgestellt ist.

Wir versuchten nun die Schwierigkeit zu umgehen durch Synthese der bisher nicht bekannten Benzal-fructofuranose. Wir konnten auch, ganz analog wie bei der entsprechenden Acetonfructose vorgehend, eine 1.6-Dibenzoyl-benzalfructose aufbauen. Da in früheren Versuchen dieses Laboratoriums⁷⁾ erhebliche Unterschiede festgestellt waren in der Möglichkeit, Benzalkörper hydrierend zu spalten, untersuchten wir zunächst dieses Benzalderivat auf seine Spaltbarkeit. Es zeigte sich, daß man mit Palladium als Katalysator, auf Bariumsulfat niedergeschlagen, die 1.6-Dibenzoyl-fructose wieder erhalten konnte. Mit Platinoxyd durfte man nicht direkt an den Stoff herangehen, da dann keine Spaltung, sondern vollständige Hydrierung des Moleküls eintrat. Es nahmen sowohl die beiden Benzolringe der Benzoylgruppen, wie der des Benzylidenrestes je 6 Wasserstoffatome auf. Dadurch fanden auch Mißerfolge eine Erklärung, die wir bei der hydrierenden Spaltung einfacher Benzalderivate gelegentlich gemacht hatten, weil gleichfalls nur Hydrierung ohne Spaltung erfolgt war. Die richtige Wahl des Katalysators ist also hier von ganz entscheidendem Einfluß.

Es ist hiermit ein Weg gewiesen, wie man weiterkommen kann. Die Zeitumstände haben es verhindert, daß wir diesen Weg zu Ende gehen konnten; wir hoffen aber später auf diese Versuche zurückgreifen zu können.

Beschreibung der Versuche.

Diphenylphosphorsäure.

Die Darstellung des für die folgenden Versuche benutzten Diphenyl-phosphorsäurechlorids $(C_6H_5O)_2POCl$ erfolgte im Prinzip nach der alten

⁶⁾ B. **66**, 1698 [1933].

⁷⁾ *Brigl u. Widmaier, B. 69, 1221 u. 1222 [1936].*

Vorschrift von Jacobsen⁸⁾ durch Erhitzen von Phenol mit Phosphoroxychlorid unter Rückfluß. Es kommt auf Mengenverhältnisse und Art des Erhitzen wesentlich an. Nimmt man 2 Mol. Phenol auf 1 Mol. Oxychlorid, so entstehen neben dem gewünschten Diphenyllderivat schon erhebliche Mengen von Triphenylphosphat. Besser ist es, von etwa gleichen Gewichtsteilen Phenol und Oxychlorid auszugeben (Mol.-Verhältnis 1.5:1) und die Bildung größerer Mengen von Monophenyl-phosphorsäure-dichlorid in Kauf zu nehmen. Die Trennung der beiden Produkte ist leicht, da die Siedepunkte weit auseinander liegen. Beim Erhitzen ist wesentlich, daß man die Temperatur, gemessen im Kolben, allmählich ansteigen läßt, etwa innerhalb von $5\frac{1}{2}$ Stdn. bis auf 180°, dann aber nach dem Nachlassen der ersten starken Entwicklung von Chlorwasserstoff bis auf 225° und kurze Zeit sogar auf 260°. Zu lange darf auf die hohe Temperatur nicht erhitzt werden, da sonst die Menge an Diphenylchlorid sich vermindert, offenbar infolge einer Disproportionierung in Monophenylchlorid und Triphenylphosphat. Bei fraktionierter Destillation ist der zwischen 191—194° bei 12 mm übergehende Anteil das gesuchte Diphenylchlorid, das durch nochmalige Destillation ganz einheitlich zu gewinnen ist. Ausbeute aus 250 g Phosphoroxychlorid etwa 190 g neben einer etwa gleichen Menge Monophenylchlorid.

Zur Überführung in die Diphenylphosphorsäure selbst wurde das Monochlorid in 2-n. Natronlauge eingetragen und bis zur Lösung geschüttelt. Ansäuern mit Salzsäure läßt die Diphenylphosphorsäure krystallisiert ausfallen. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Wasser war sie auch für die katalytischen Versuche rein genug.

Zur hydrierenden Spaltung der Diphenylphosphorsäure wurden 9.4 g in 100 ccm Wasser gelöst und in zwei Portionen 0.4 g Platinoxyd nach Adams zugesetzt. Beim Schütteln mit Wasserstoff wurde der Katalysator rasch reduziert und in wenigen Stunden 6.4 l Wasserstoff aufgenommen, was 95% der Th. bedeutet. Der Kolbeninhalt bestand jetzt aus einer wässr. Lösung, in der neben dem Katalysator ein helles Öl schwamm. Letzteres ließ sich abtrennen durch allmähliches Erwärmen des Kolbeninhalts bis auf etwa 75°. Das Destillat mußte sehr stark gekühlt werden, da die Substanz offenbar sehr flüchtig war. Mit Eis gekühlt, erstarrte das übergegangene Öl zu weißen Krystallen vom Schimp. 6—7°, die sich nun leicht vom Wasser abtrennen ließen und mit Calciumchlorid nach Wiederaufstauen getrocknet werden konnten. Erneut destilliert ging die Substanz bei 80—81° bei Atmosphärendruck über und wurde in der Vorlage rasch wieder fest. Sie erwies sich als reines Cyclohexan.

4.192 mg Sbst.: 13.166 mg CO₂, 5.385 mg H₂O.

C₆H₁₂ (84). Ber. C 85.62, H 14.38. Gef. C 85.66, H 14.37.

In der ursprünglichen wässr. Lösung, aus der das Cyclohexan abgetrieben war, war nach dem Abfiltrieren vom Katalysator freie Phosphorsäure leicht nachweisbar.

Diphenylester der α,β -Aceton-glycerin- α' -phosphorsäure.

Acetonglycerin, dargestellt nach E. Fischer und Pfähler⁹⁾, wird in einem kleinen Überschuß von Chinolin oder besser Pyridin gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit der ber. Menge Diphenylphosphorsäurechlorid versetzt. Man läßt bei Zimmertemperatur stehen, bis nach 2 Tagen die bald beginnende Abscheidung von Basen-Chlorhydrat sich nicht mehr ver-

⁸⁾ B. 8, 1522 [1875].

⁹⁾ B. 53, 1607 [1920].

mehrt. Es wird mit Eiswasser verdünnt, das ausgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen und letzterer nun der Reihe nach mit verd. Schwefelsäure, Kalumbicarbonat und Wasser gewaschen. Der mit Kaliumcarbonat getrocknete Äther hinterläßt beim Verdunsten in einer Ausbeute von über 80% ein farbloses Öl, das den fast reinen Ester darstellt. Da der Körper im Gegensatz zu den im folgenden beschriebenen Substanzen bisher nicht krystallisierte und auch im Hochvakuum nur unter beginnender Zersetzung siedete, wurde das Rohprodukt direkt analysiert und auch weiter verarbeitet. Nach seiner Zusammensetzung ist es schon fast rein.

3.202 mg Sbst.: 6.792 mg CO₂, 1.547 mg H₂O. — 0.9367, 0.8165 g Sbst.: 0.2976
0.2581 g Mg₂P₂O₇.

C₁₈H₂₁O₆P (364.2). Ber. C 59.31, H 5.81, P 8.52.
Gef. „, 57.85, „, 5.41, „, 8.81, 8.85.

Zur hydrierenden Spaltung obigen Esters wurden, nachdem andere Katalysatoren versagt hatten, 7.3 g (1/50 Mol) in 50 ccm Methylalkohol gelöst und mit 0.4 g Platinoxyd in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 10 Stdn. waren 4.3 l aufgenommen, also eine zwischen 9—10 Mol liegende Menge. Offenbar wurden nicht nur die beiden Phenyle abgespalten und hydriert (Verbrauch 8 H₂), sondern es mußte durch die entstandene Säuerung noch Aceton mit abgespalten und weiterhydriert sein. Hiermit stimmt auch die Isolierung von α -Glycerinphosphorsäure als Bariumsalz überein. Dazu wurde vom Katalysator abfiltriert und der Methylalkohol im Vak. abgedampft. Bei Verarbeitung größerer Mengen ließ sich auch beim Versetzen des Methylalkohols mit Wasser Cyclohexan abscheiden. Der Verdampfungs-rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Baryt neutralisiert. Beim Einengen der wäßr. Lösung fiel das Bariumsalz teilweise krystallin aus. Zur Analyse wurde bei 150° in der Trockenpistole getrocknet, wobei 2.56—3.21% Wasser abgegeben würden. Für ein glycerinphosphorsaures Barium mit 1/2 Mol. Krystallwasser berechnen sich 2.86 %. Das getrocknete Salz hatte die für glycerinphosphorsaures Barium zu erwartende Zusammensetzung.

5.158 mg Sbst.: 2.121 mg CO₂, 1.038 mg H₂O. — 0.2514 g Sbst.: 0.0899 g Mg₂P₂O₇,
0.1901 g BaSO₄.

C₃H₇O₆PBa. Ber. C 11.71, H 2.29, P 10.09, Ba 44.68.
Gef. „, 11.21, „, 2.25, „, 9.96, „, 44.50.

E. Fischer und Pfähler⁹⁾ beschreiben ein wasserfreies Salz, das sie durch Erhitzen der wäßr. Lösung zum Sieden erhielten.

Sehr viel einfacher ist der Körper dadurch zu gewinnen, daß man den Diphenylester in der doppelten Menge Eisessig löst, mit der gleichen Menge Wasser versetzt und nun bei 45—50° eine Woche stehenläßt. Die Lösung wird nun mehrmals mit Wasser im Vak. abgedampft, um Phenol, Essigsäure und Aceton zu entfernen, mit Baryt neutralisiert und eingeengt. Die Hauptmenge des glycerinphosphorsauren Bariums fällt zwar erst durch Aceton aus, es ist nach der Analyse jedoch ebenso rein wie das oben angeführte, durch Hydrierung gewonnene Produkt.

Diphenylester der $\alpha.\alpha'$ -Benzal-glycerin- β -phosphorsäure.

Das $\alpha.\alpha'$ -Benzal-glycerin wurde nach Gerhardt¹⁰⁾ mit Schmp. 84° gewonnen. Die Darstellung des Phosphoesters des Benzalglycerins geht ganz

¹⁰⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 253083; C. 1912 II, 1953; vergl. auch Ztschr. physiol. Chem. 191, 215 [1930].

analog wie beim Acetonglycerin geschildert, nur erfolgt beim Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser sehr bald die Krystallisation des ausgeschiedenen Öls. Es handelt sich um den gewünschten Diphenylester, der nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol aus weißen Tafeln vom Schmp. 72.5° besteht; gut löslich in Aceton, Chloroform und Essigester, nur in der Hitze gut löslich in Äthanol, Tetrachlorkohlenstoff, Benzin und Äther.

4.181 mg Sbst.: 9.799 mg CO₂, 1.946 mg H₂O. — 5.937 mg Sbst.: 30.291 mg Ammonium-phosphor-molybdat.

C₂₂H₂₁O₆P (412.2). Ber. C 64.05, H 5.13, P 7.53. Gef. C 63.92, H 5.21, P 7.40.

Zur Analyse dieser und auch einer Reihe folgender Substanzen sei noch bemerkt, daß für die Phosphor-, gegebenenfalls auch Bariumbestimmung der Aufschluß mit konz. Schwefelsäure und Wasserstoffperoxyd sich am besten bewährt hat. Der Phosphor wurde dann teilweise als Ammonium-magnesium-phosphat gefällt, zweckmäßiger aber als Ammonium-phosphor-molybdat, wobei genau nach Pregl-Lieb¹¹⁾ verfahren wurde und auch deren Umrechnungsfaktor 0.014524 zugrunde gelegt wurde.

Der Versuch, diesen Ester katalytisch mit Platinoxyd als Katalysator zu spalten, ergab ein Reaktionsgemisch, aus dem nur ein kleiner Teil der Glycerin-β-phosphorsäure als Doppelsalz mit Bariumnitrat zu fassen war. Nach den Erfahrungen, die später bei der Dibenzoyl-benzal-fructose gemacht wurden, ist zu vermuten, daß der Wasserstoff zwar die Phenylreste abgespalten, aber den Benzaldehydrest im wesentlichen nur hydriert hat, ohne ihn heraus zu lösen. Es wurde aber an dieser Stelle den Beobachtungen nicht weiter nachgegangen, weil sich inzwischen gezeigt hatte, daß man die Substanz nur mit 65-proz. Essigsäure einige Tage bei 45—50° stehenlassen mußte, um die gewünschte Spaltung bis zur β-Glycerinphosphorsäure vorzutreiben, die bei entsprechender Arbeitsweise, wie beim Acetonglycerin geschildert, auch hier wieder als Bariumsalz leicht zu fassen war.

Es wurde die lufttrockne Substanz analysiert, was sich auch bei weiteren Bariumsalzen als zweckmäßig erwiesen hat. Ist Krystallwasser vorhanden, ein häufiger Fall, so mußte teilweise das Trocknen bei so hoher Temperatur vorgenommen werden, daß dabei schon eine Zersetzung begann. Zudem sind manche der getrockneten Substanzen recht hygroskopisch. Daher wurde meist das krystallwasserhaltige Salz lufttrocken durchanalysiert und in einer gesonderten Probe der Krystallwassergehalt bestimmt.

5.310 mg Sbst.: 2.153 mg CO₂, 1.458 mg H₂O. — 0.1550 g Sbst.: 0.1104 g BaSO₄, 0.0522 mg Mg₂P₂O₇. — 0.4680 g Sbst. verloren bei 110° 0.0283 g Wasser.

C₃H₇O₆PBa, 1H₂O. Ber. C 11.06, H 2.79, P 9.52, Ba 42.22, H₂O 5.6.
Gef. „, 11.06, „, 3.07, „, 9.38, „, 42.01, „, 6.0.

Diphenylester der 1-Phospho-2,3;4,5-diaceton-fructose.

1.3 g β-Diacetonfructose, dargestellt nach Ohle und Koller¹²⁾, werden mit 1.6 g Pyridin übergossen und unter Kühlung mit Eiswasser 1.35 g Diphenyl-phosphorsäure-chlorid zugegeben und 24 Stdn. stehen gelassen. Die durch viel auskrystallisiertes Pyridin-chlorhydrat breiartig gewordene Masse wird mit 50 ccm Eiswasser zersetzt, Äther zugegeben und letzterer mit verd. Schwefelsäure und Lauge gewaschen. Der mit K₂CO₃ getrocknete Äther hinterläßt beim Abdampfen ein bald krystallisierendes Öl in einer Ausbeute von 2 g = 80%. Der Schmp. steigt beim Umkrystallisieren aus viel Petroläther von 48° bis auf 52.5°. Die weißen Nadelchen lösen sich

¹¹⁾ Pregl-Roth, Die quantitative Mikroanalyse, 4. Aufl. Berlin 1935, S. 158.

¹²⁾ B. 57, 1571 [1924].

leicht in Aceton und Äther, mittelgut in den meisten organischen Lösungsmitteln, wenig in Petroläther und Ligroin, nicht in Wasser. Die Substanz dreht schwach nach links.

0.3219 g zu 15 ccm in Aceton gelöst, drehen im 2-dm-Rohr -1.25° . $[\alpha]_D^{20} = -29.1^\circ$.

Die Analyse, auch die Molekulargewichtsbestimmung, bestätigen die Zusammensetzung $C_{24}H_{28}O_9P$.

4.369 mg Sbst.: 9.385 mg CO_2 , 2.207 mg H_2O . — 0.3186 g Sbst.: 0.0582 g $Mg_2P_2O_7$, $C_{24}H_{28}O_9P$ (492.25). Ber. C 58.51, H 5.94, P 6.30. Gef. C 58.61, H 5.65, P 5.09.

Zur Überführung in freie β -Diacetonfructose-phosphorsäure-(1) wurden 10 g des kryst. Esters in 50 ccm Methylalkohol gelöst und mit PtO_2 als Katalysator hydriert, wobei 4 l Wasserstoff aufgenommen wurden. Die stark kongo-saure Lösung wurde mit Baryt neutralisiert, von kleinen Mengen Barium-phosphat abfiltriert und im Vak. eingeengt. Es fiel in Nadeln ein Bariumsalz aus, welches ziemlich löslich in Wasser und Alkohol war und sich als das mit 3 aq. krystallisierende normale Bariumsalz der β -Diacetonfructose-phosphorsäure-(1) erwies.

Von der lufttrocknen Substanz verloren 1.3837 g beim Trocknen in der Pistole über P_2O_5 bei 80° 0.1360 g an Gewicht oder 9.83 %. Die Barium-Bestimmung der getrockneten Substanz ergab Ba 28.36 %.

$C_{12}H_{19}O_9PBa$. Ber. Ba 28.88 % $C_{12}H_{19}O_9PBa$, 3 aq. Ber. H_2O 10.2 %.

Der Körper ist offenbar identisch mit dem allerdings nur amorph beschriebenen Bariumsalz der 1-Phospho-diacetonfructose, wie es Raymond und Levene²⁾ erhalten haben. Aceton war durch H_2SO_4 abspaltbar.

Die weitere Verarbeitung ist schon von Raymond und Levene geschildert.

Diphenylester der 3-Phospho-1.2;4.5-diaceton-fructose.

Die α -Diacetonfructose wurde nach Ohle und Koller¹²⁾ dargestellt. Genau wie bei der β -Diacetonfructose gelang die Phosphorylierung der α -Diaceton-fructose leicht. Der in ausgezeichneter Ausbeute entstehende 3-Phospho-ester krystallisiert aus Aceton und Wasser oder Benzin (Sp. 110°) leicht in 6-eckigen Blättchen vom Schmp. 71—72°. Er dreht stärker nach links als der 1-Phospho-ester.

0.3982 g Sbst. in 15 ccm im 2-dm-Rohr.

α : -6.63 (Aceton); $[\alpha]_D^{16} = -124.9^\circ$.

4.018 mg Sbst.: 8.656 mg CO_2 , 2.047 mg H_2O .

$C_{24}H_{28}O_9P$ (492.25). Ber. C 58.51, H 5.94. Gef. C 58.75, H 5.70.

Von den beiden Acetonresten ist, genau wie bei der α -Diacetonfructose selbst der in 4-5-Stellung haftende leicht ablösbar. Beim Stehenlassen in 70-proz. Essigsäure krystallisiert nach mehreren Tagen in 50-proz. Ausbeute ein Produkt, das sich als das entsprechende Monoaceton-derivat erweist. Da der Körper neutral ist und Fehlingsche Lösung nicht reduziert, handelt es sich offenbar um den Diphenylester der 3-Phospho-1.2-Monaceton-fructose. Der Schmp. des Rohproduktes von etwa 133° lässt sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser bis 136° steigern. Der Körper dreht schwächer nach links als das Diacetonderivat. Es löst sich gut in der Mehrzahl der organischen Lösungsmittel, schwer in Ligroin und Äther. Wasser löst nur in der Hitze etwas.

0.4188 g in Aceton zu 15 ccm gelöst, drehen im 2-dm-Rohr -4.73° , 0.3205 g unter den gleichen Bedingungen in Äthanol -4.12° ; $[\alpha]_D^{21} = -84.5^\circ$ und -96.4° .

4.453 mg Sbst.: 8.861 mg CO₂, 2.234 mg H₂O. — 7.588 mg Sbst.: 36.647 mg Ammonium-phosphor-molybdat.

C₂₁H₂₅O₉P (452.2). Ber. C 55.73, H 5.57, P 6.86. Gef. C 54.27, H 5.61, P 7.01.

Gegen weitere Einwirkung von Essigsäure war der Körper recht beständig. Durch Schütteln mit Aceton bei Gegenwart von wasserfreiem Kupfersulfat erfolgte Rückverwandlung in das Diacetonderivat.

Unerwartet verlief auch die hydrierende Spaltung des Diphenylesters der 3-Phospho-diacetonfructose, wieder in Methanol in Gegenwart von Platin-oxyd. Das wie bei der 1-Phospho-Diacetonfructose isolierte Bariumsalz reduzierte Fehlingsche Lösung nicht, die Analyse bewies, daß neben den Phenylresten nur ein Acetonrest mit abgespalten war. Offenbar lag das Bariumsalz der 3-Phospho-1.2-monoaceton-fructose vor, das mit 2 Mol. Krystallwasser ausfiel; das Krystallwasser war jedoch so locker gebunden, daß ein Teil davon an trockenen Tagen schon an der Luft wieder abgegeben wurde. Zur Analyse wurde trotzdem die lufttrockene Substanz genommen.

4.043 mg Sbst.: 3.449 mg CO₂, 1.552 mg H₂O. — 0.2130 g Sbst.: 0.0484 g Mg₂P₂O₇, 0.1025 g BaSO₄. — 0.9530 g Sbst. verloren über P₂O₅ im Vak. 0.0654 g Wasser.

C₉H₁₅O₉PBa, 2H₂O. Ber. C 22.90, H 4.06, P 6.57, Ba 29.14, H₂O 7.6.
Gef. „, 23.27, „, 4.29, „, 6.33, „, 28.32, „, 6.9.

Weitere Behandlung mit $n/10$ -Schwefelsäure führte unter Abspaltung von Aceton zu einer Fehlingsche Lösung stark reduzierenden Substanz, die Phosphorsäure noch in organischer Bindung enthielt, also offenbar die schon von anderer Seite²⁾ beschriebene 3-Phospho-fructose darstellte.

Tetraphenylester der 1.6-Diphospho-2.3-aceton-fructose.

Ausgangsmaterial war die 2.3-Aceton-fructofuranose, dargestellt nach Zervas und Seßler⁶⁾, nur daß wir bei der Gewinnung der als Zwischenkörper notwendigen 1.6-Dibenzoyl-fructose die von Brigl und Schinle¹³⁾ ausgearbeitete Verbesserung benutzten.

3.1 g reine 2.3-Aceton-fructofuranose wurden in 11 g Pyridin unter Kühlung gelöst und langsam 7.55 g Diphenylphosphorsäurechlorid zugetropft. Nach 36-stdg. Stehenlassen wurde mit Chloroform aufgenommen, mit verd. H₂SO₄, $n/2$ -NaOH und Wasser durchgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Der zunächst amorphe Rückstand betrug 5.8 g (61% d. Th.) und ließ beim Verreiben mit Aether in diesem sehr schwer lösliche Krystalle ausfallen, die aus Benzol und Methanol umkrystallisiert werden konnten und schließlich bei 120.5° schmolzen. Sie drehten ähnlich schwach nach rechts wie die Acetonfructose selbst.

0.2107 g in 15 ccm Aceton im 2-dm-Rohr: α : +0.35°. — $[\alpha]_D^{10}$: +12.4°.

4.031 mg Sbst.: 8.497 mg CO₂, 1.794 mg H₂O. — 4.241 mg Sbst.: 26.614 mg Ammonium-phosphor-molybdat.

Monophosphat C₂₁H₂₅O₉P (452.2). Ber. C 55.79, H 5.57, P 6.86.

Diphosphat C₃₃H₃₄O₁₂P₂ (684.3). Ber. „, 57.87, „, 5.01, „, 9.07.

Gef. „, 57.49, „, 4.98, „, 9.11.

Der Versuch, diesen Ester mit Essigsäure zu spalten, mißlang. Auch nach tagelangem Stehenlassen in 65-proz. Essigsäure bei Zimmertemperatur, teilweise sogar bei 40°, ließ sich nur unverändertes Ausgangsmaterial fassen. Es wurde deshalb die Hydrierung in Essigsäure versucht. Wasserstoff wurde zwar normal aufgenommen, die Aufarbeitung ergab jedoch die Gegenwart anorga-

¹³⁾ B. 67, 129 [1934].

nischer Phosphorsäure und ein Bariumsalz, das nach seinen Ba- und P-Werten (35.11 und 8.46 %) im wesentlichen das Bariumsalz einer Fructosemono-phosphorsäure war (theor. 34.76 und 7.84 %), dem nur kleinere Anteile der Diphosphorsäure (theor. 44.92 % Ba, 10.14 % P) beigemengt sein konnten. Auch eine vorsichtig aufgearbeitete hydrierende Spaltung in Methanol, bei der keine Reduktion auftrat, also der Isopropylidenrest nicht abgespalten war, ergab ähnliche Ba- und P-Werte. Offenbar wird der Phosphorest am Kohlenstoff 1 in dem sauer gewordenen Medium abgespalten.

1.6-Dibenzoyl-2.3 (oder 2.4)-benzal-fructofuranose.

1.6-Dibenzoyl-fructose werden mit 8 Tln. Benzaldehyd übergossen und dann, nach Zusatz von 2 Tln. $ZnCl_2$, kräftig geschüttelt. Zuerst erfolgt Lösung, dann verdickt sich die Lösung unter Abscheidung von Krystallen. Nach 2-tägigem Aufbewahren, wobei zwischendurch immer wieder kurz, aber kräftig durchgeschüttelt wird, wird mit Petroläther und Wasser durchgearbeitet. Es scheidet sich ein Kuchen aus, der unter Petroläther allmählich krystallin wird. Dieser enthält ein Gemisch von Benzalkörpern, aus dem man Krystalle gewinnen kann, indem man nach scharfem Trocknen zunächst aus wenig Methylalkohol umlöst oder die ätherische Lösung fraktioniert mit Petroläther fällt. Man erhält neben kleinen Teilen eines bei 136^0 schmelzenden Produktes, das eine schwache Linksdrehung zeigt, in der Hauptsache ein Produkt, das aus Benzol sich mit dem Schmp. 85^0 abscheidet, aus Eisessig oder Methylalkohol auf vorsichtigen Wasserzusatz aber mit dem Schmp. $102-103^0$. Da die höher schmelzende Modifikation aus Benzol wieder mit dem Schmp. 85^0 herauskommt, liegt wohl Dimorphismus vor. Die Drehung ist, unabhängig vom Schmelzpunkt, in Aceton $+26$ bis $+28^0$. Daß der aus Benzol ausgeschiedene Körper nicht etwa fester gebundenes Krystallbenzol enthält, zeigt die Verbrennung nach Trocknung im Exsiccator.

5.557 mg Sbst.: 13.995 mg CO_2 , 2.649 mg H_2O .

$C_{27}H_{24}O_8$ (476.2). Ber. C 68.04, H 5.08. Gef. C 68.69, H 5.33.

Da der Körper Fehlingsche Lösung nicht reduziert, sitzt der Benzalrest in 2.3- oder, weniger wahrscheinlich, in 2.4-Stellung.

Weil es interessierte, ob analog, wie bei der Acetonfructose, dieses Benzal-derivat der Fructofuranose sein Ringsystem behielt, wenn die Benzoyle abgespalten würden, wurde eine Verseifung mit methylalkohol. Baryt angesetzt. Es gelang bisher nicht, die neue Benzalfructose krystallisiert zu erhalten. Offenbar lag aber das Furanosederivat vor, denn die spez. Drehung des Sirups ist $[\alpha]_D^{24} : +4.2$, während die von Brigl und Widmaier¹⁴⁾ beschriebene 2.3-Benzal-fructo-pyranose eine ganz starke Linksdrehung von -183^0 hatte.

Diese Benzal-fructofuranose sollte also zur Gewinnung des gewünschten Diphosphorsäureesters geeignet sein. In diesem Zusammenhang war aber wichtig, ob eine katalytische Abspaltung des Benzalrestes möglich war. Dies konnte u. U. Schwierigkeiten machen. Hatten doch gerade Brigl und Widmaier in der genannten Arbeit festgestellt, daß die katalytische Abspaltbarkeit von Benzylidenresten stark abhängig ist von den sonstigen Substituenten. Es wurde deshalb die 1.6-Benzoyl-2.3 (oder 2.4)-benzal-fructose zunächst im 90-proz. Methanol bei Gegenwart von Phosphorsäure und mit PtO_2 als Katalysator hydriert. Es wurde eine sehr große, 9—10 Mol. betragende Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde

¹⁴⁾ B. **69**, 1223 [1936].

der Methylalkohol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Benzol und Wasser durchgeschüttelt. Der Benzolrückstand krystallisierte rasch beim Verreiben mit Petroläther, hatte den Schmp. 82^0 und zeigte keine Wirkung auf Fehlingsche Lösung. Er war unlöslich in Wasser, gut löslich in Aceton und Alkohol. Scharf getrocknet gab er Analysenwerte, die zu der Formel $C_{27}H_{42}O_8$ stimmten, unterschied sich also vom Ausgangsmaterial $C_{27}H_{24}O_8$ durch Mehrgehalt von 3×6 Wasserstoffatomen.

4.124 mg Sbst.: 9.876 mg CO_2 , 3.126 mg H_2O .

$C_{27}H_{42}O_8$ (494.3). Ber. C 65.55, H 8.56. Gef. C 65.31, H 8.48.

Wurde aber die Hydrierung mit $Pd\text{-BaSO}_4$ wieder in 90% Methylalkohol bei Gegenwart von etwas H_3PO_4 vorgenommen, so war die Aufnahme an Wasserstoff viel geringer. Die vom Katalysator abfiltrierte und dann etwas eingeeigte Lösung gab nach Wasserzusatz eine Fällung, die aus Essigester auf Zusatz von Petroläther krystallin herauskam und nach Wiederholung des Verfahrens den Schmp. $109\text{--}111^0$ hatte. Da der Körper Fehlingsche Lösung deutlich reduzierte, lag offenbar noch nicht ganz reine 1,6-Dibenzoyl-fructose (Schmp. $114\text{--}115^0$) vor.

4.787 mg Sbst.: 10.660 mg CO_2 , 2.221 mg H_2O .

$C_{20}H_{20}O_8$ (388.2). Ber. C 61.82, H 5.20. Gef. C 60.73, H 5.19.

360. Horst Böhme: Zur Kenntnis der Monooxycumarine.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 16. November 1939.)

Von den der Formel (I) nach möglichen sechs Mono-oxy-cumarinen ist bisher nur das 5-Oxy-cumarin nicht in der Literatur beschrieben worden. 3- und 4-Oxy-cumarin sind allerdings nur in Form von Derivaten, z. B. der Äther oder Acylverbindungen bekannt, da die freien Oxyverbindungen sich in die desmotropen Dioxychromane umlagern. 6-Oxy-cumarin wurde einerseits von H. v. Pechmann und W. Welsh¹⁾ durch Erhitzen von Hydrochinon, Äpfelsäure und konz. Schwefelsäure dargestellt, andererseits von G. Bargellini und L. Monti²⁾ durch Oxydation von Cumarin mit Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung. 7-Oxy-cumarin, das als einziges natürliches Monooxycumarin den Namen Umbelliferon trägt, wurde synthetisch nach dem Pechmannschen Verfahren aus Resorcin und Äpfelsäure mit Schwefelsäure³⁾ gewonnen, auch aus β -Resorcytaldehyd (II) nach der Perkinschen Methode⁴⁾. 8-Oxy-cumarin wurde schließlich von D. Bizzarri⁵⁾ nach dem Pechmannschen Verfahren aus Brenzatechin und Äpfelsäure mit konz. Schwefelsäure gewonnen.

Im Verlauf einer optischen Untersuchung war nun die Aufgabe gestellt, die verschiedenen Monooxycumarine zu synthetisieren. Dies gelang ohne Schwierigkeit beim 6- und 7-Oxy-cumarin. Die Ausbeuten sind aber beim Arbeiten nach dem Pechmannschen Verfahren sehr schlecht, besonders bei der Darstellung des 6-Oxy-cumarins. Ein großer Teil der Äpfelsäure wird dabei nämlich durch intramolekulare Wasserabspaltung in Fumarsäure überführt, die im Hoch-

¹⁾ B. **17**, 1649 [1884]. ²⁾ Gazz. chim. Ital. **45** I, 96 [1915].

³⁾ v. Pechmann, B. **17**, 932 [1884].

⁴⁾ F. Tiemann u. L. Lewy, B. **10**, 2216 [1877].

⁵⁾ Gazz. chim. Ital. **15**, 34 [1885].