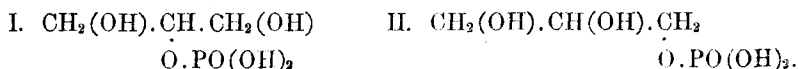


131. Emil Abderhalden und Egon Eichwald: Synthese von optisch-aktiver Glyceryl-phosphorsäure.

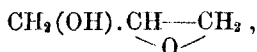
(Eingegangen am 11. Mai 1918.)

Die ersten, welche die optische Aktivität der natürlich vorkommenden Glyceryl-phosphorsäure nachwiesen, waren Willstätter und Lüdecke¹⁾ Aus diesem Nachweis ergibt sich, daß für die natürliche Glyceryl-phosphorsäure von den zwei möglichen Strukturformeln I und II nur die asymmetrische Formel II in Frage kommen kann.



Es ist deshalb für die schon mehrfach versuchte, aber bisher noch nicht gelungene Synthese eines Phosphatides notwendig, zunächst einmal den einen Baustein der Phosphatide, die Glyceryl-phosphorsäure, in optisch-aktiver Form zu gewinnen. Versuche anderer Autoren, die eine Spaltung der inaktiven Glyceryl-phosphorsäure mit Hilfe von Alkaloiden anstrebten, scheiterten, und es schien uns, bei der schwierigen Krystallisation der glyceryl-phosphorsäuren Salze und der geringen spezifischen Drehung der Säure, wenig aussichtsreich, auf diesem Wege zum Ziele zu gelangen. Dagegen glaubten wir, von den von uns früher²⁾ dargestellten Verbindungen des 3-Kohlenstoff-Systems, den optisch-aktiven Halohydrinen und Epihydrinen aus, einen Zugang zur optisch-aktiven Glyceryl-phosphorsäure finden zu können.

Zunächst versuchten wir, an Epihydrinalkohol,



Phosphorsäure anzulagern. Wenn man zu *l*-Epihydrinalkohol ein Molekül alkoholische Phosphorsäure hinzufügt, so schlägt die Drehung ganz allmählich in eine Rechtsdrehung um. Die erhaltene Lösung wurde mit Barythydrat behandelt und versucht, das Barium-glycerylphosphat auf Grund seiner Löslichkeit in Wasser vom Bariumphosphat abzutrennen. Wir erhielten auf diese Weise aber immer derart geringe Mengen an Substanz, daß eine weitere Untersuchung nicht möglich war.

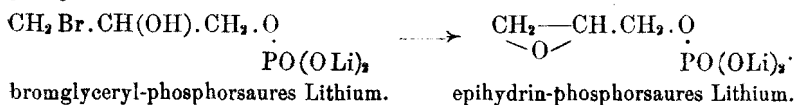
Ebenso wenig führte die Anlagerung von Phosphorsäure an Epichlorhydrin und Epibromhydrin zu einem befriedigenden Ergebnis. Auch hier trat zwar Reaktion ein, aber das gewünschte Produkt ließ sich nicht isolieren.

¹⁾ B. 37, 3753 [1904].

²⁾ B. 47, 1856 [1914]; 48, 113 [1915].

Weiterhin versuchten wir unter den verschiedensten Bedingungen, Monochlorhydrin und Monobromhydrin mit wasserfreier Phosphorsäure zu verestern. Die Veresterung war unter Reaktionsbedingungen, wie wir sie wegen der Aktivität der Substanzen einhalten mußten, nicht hinreichend vollständig, so daß auch diese Verfahren keine Aussichten auf Erfolg boten oder wenigstens erheblich mühsamer erschienen, als das schließlich ausgearbeitete Verfahren, das im Folgenden beschrieben werden soll.

Als brauchbar erwies sich nämlich die Methode, die von E. Fischer¹⁾ bei der Synthese von Phosphorsäureester des Methylglucosids und Theophyllin-glucosids verwendet wurde. Er benutzte zur Phosphorylierung Phosphoroxychlorid in Gegenwart von trockenem Pyridin als basisches Agens. Die Übertragung dieser Methode auf den vorliegenden Fall ergab eine glatte Phosphorylierung des Monobromhydrins. Es wurde dabei allerdings nicht vorher Pyridin mit Phosphoroxychlorid gemischt, sondern das reine Phosphoroxychlorid in eine gut gekühlte Mischung von Monobromhydrin und Pyridin allmählich eingetropft. Erhebliche Schwierigkeiten bot aber die Entfernung des Halogens aus der gebildeten Bromglycerylphosphorsäure. Durch Schütteln mit Silberoxyd läßt sich zwar ein beträchtlicher Teil des Broms herausnehmen, aber ein Hindernis hierbei war, daß das bromglyceryl-phosphorsaure Silber in Wasser sehr schwer löslich ist und dadurch zum großen Teil der Einwirkung des Silberoxyds entzogen wird. Mit Natronlauge läßt sich zwar das Halogen entfernen, aber das Bromnatrium ist nicht von dem glycerylphosphorsaurem Natrium zu trennen. Wir verwendeten deshalb zur Abspaltung des Halogens Lithiumhydroxyd, da das hierbei gebildete Lithiumbromid sich ohne Schwierigkeiten mittels Alkohol aus dem im Alkohol unlöslichen glyceryl-phosphorsaurem Lithium herauslösen läßt. Arbeitet man mit alkoholischem Lithiumhydroxyd, so entsteht ein erheblich höher drehendes Produkt, als wenn man mit wäßrigem Lithiumhydroxyd arbeitet. Es dürfte dies nicht oder nur zum kleinsten Teil auf Racemisierung durch wäßriges Lithiumhydroxyd zurückzuführen sein, sondern auf die teilweise Bildung von ephydrinphosphorsaurem Salz:



Auch ist es schwierig, mit alkoholischem Lithiumhydroxyd alles Brom abzuspalten. Wohl gelingt dies jedoch bei wäßrigem Lithiumhydroxyd. Es ist jedoch gerade bei dieser Operation nötig, sorgfältig

¹⁾ B. 47, 3193 [1914].

die ausgearbeiteten Bedingungen einzuhalten, da durch zu langes Erhitzen mit Lithiumhydroxyd Abspaltung von Phosphorsäure und überdies Racemisierung eintreten kann.

Das schließlich gefundene Verfahren ist also das folgende:

14 g *d*-Monobromhydrin, $[\alpha]_D^{18}$ in $H_2O = +4.38^\circ$, werden in 100 g Pyridin, das durch Erhitzen über Ätzkalk entwässert und frisch destilliert war, gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter sorgfältiger Kühlung mit Kochsalzmischung ganz allmählich in Portionen von 10–15 Tropfen 14 g Phosphoroxychlorid gegeben, wobei die Temperatur nicht über -10° steigen soll. Als dann wurden nach etwa ein bis zwei Stunden 300 ccm eiskaltes Wasser allmählich hinzugegeben und die Lösung auf der Schüttelmaschine mit ca. 40 g Silbersulfat geschüttelt. Ein größerer Überschuß an Silbersulfat muß vermieden werden, da nach Ausfällen des Chlors sich Silber-bromglycerophosphat abscheidet, das der weiteren Verarbeitung entzogen wird. Eventuell füge man, falls 40 g Silbersulfat nicht genügen, um alles Chlor zu fällen, grammweise mehr Silbersulfat hinzu, bis eine Probe des Filtrats keine Reaktion auf Chlor mehr gibt.

Man nutschts dann das Chlorsilber ab und leitet in das Filtrat Schwefelwasserstoff ein. Das ausgeschiedene Schwefelsilber filtriert man ab und dampft das Filtrat im Vakuum etwas ein zur Entfernung des Schwefelwasserstoffs und eines Teils des Pyridins. Dann setzt man einen Überschuß an Barythydrat hinzu, bis zur stark alkalischen Reaktion, verdünnt auf $\frac{1}{2}$ l und dampft wieder im Vakuum ein, wobei sich der Rest des Pyridins verflüchtigt. Gleichzeitig spaltet sich bereits ein Teil des Broms aus der Bromglyceryl-phosphorsäure ab. Nachdem man bis auf etwa 200 ccm eingedampft hat, nutschts man das ausgeschiedene Bariumphosphat und Bariumsulfat ab durch eine Nutsche, deren Filter etwas Tierkohle enthält. Im Filtrat fällt man den überschüssigen Baryt genau mit Schwefelsäure aus und erhält jetzt nach dem Abfiltrieren des Bariumsulfats eine Lösung, die nur noch Bromglyceryl-phosphorsäure, Glyceryl-phosphorsäure und Bromwasserstoff enthält.

Diese Lösung darf man wegen der verhältnismäßig leichten Spaltbarkeit der Glyceryl-phosphorsäure nicht lange stehen lassen. Man setzt 10-proz. Lithiumhydroxyd bis zur Rotfärbung von Phenol-phthalein hinzu und dann nochmals die $1\frac{1}{2}$ -fache Menge des zugesetzten Lithiumhydroxyds. Nach 24-stündigem Stehen dampft man im Vakuum auf etwa 150 ccm ein und erhitzt 1 Stunde lang auf 80° im Wasserbad. Hierbei findet quantitative Abspaltung des Halogens statt. Nach 1 Stunde kühlt man ab und neutralisiert mit Bromwasserstoffsäure

unter Verwendung von Phenol-phthalein als Indicator. Falls die Lösung stark gefärbt ist, so behandelt man mit etwas Tierkohle. Sodann dampft man im Vakuum ein, bis sich eben Salze auszuscheiden beginnen, bringt event. durch einige ccm Wasser diese wieder in Lösung, filtriert und fällt mit 200 ccm absolutem Alkohol. Das ausgeschiedene Produkt löst man in wenig Wasser und fällt nochmals mit Alkohol. Nach einer dritten Umfällung des glyceryl-phosphorsauren Lithiums ist das Produkt meist frei von Lithiumbromid. Nach dem Trocknen bei 100° im Vakuum über Phosphorpentoxyd wurde es analysiert. Hierbei wurden trotz vielfacher Versuche keine mit der Theorie ganz übereinstimmenden Werte gefunden. Vereinzelt erhielten wir Präparate, die einen fast theoretischen Gehalt an Phosphorsäure zeigten (38.74 % P_2O_5 statt 38.59 % P_2O_5), meistens jedoch war der Phosphorsäure-Gehalt etwas zu niedrig und der Kohlenstoff-Gehalt zu hoch. Vielleicht haben sich geringe Mengen eines diglyceryl-phosphorsauren Lithiums gebildet. Die Ausbeute betrug 3.5 g. Aus *d*-Monobromhydrin entstand dabei das in Wasser rechts drehende glyceryl-phosphorsaure Lithium.

P_2O_5 -Bestimmung: Falls man das Salz verascht und in der Asche die Phosphorsäure bestimmt, so entgeht ein beträchtlicher Teil der Phosphorsäure der Bestimmung. Wir haben deshalb das Salz mit konzentrierter Salpeter-Schwefelsäure-Mischung verbrannt und nach Verdünnen mit Wasser sofort mit Magnesiummischung gefällt und als Magnesiumpyrophosphat zur Wägung gebracht.

0.3020 g Sbst.: 0.1768 g $Mg_2P_2O_7$.

$C_6H_7O_6PLi_2$. Ber. P_2O_5 38.50. Gef. P_2O_5 37.33.

Li-Bestimmung: Zur Lithiumbestimmung wurde das Salz ebenfalls mit Salpeter-Schwefelsäure verbrannt, mit Wasser verdünnt, eine hinreichende Menge Eisenchlorid zugegeben, nach der gebräuchlichen Methode essigsauer gemacht und das Eisen sowie die Phosphorsäure abgeschieden. Dann wurde abgedampft, die Ammoniumsalze abgeraucht und das Lithiumsulfat gewogen.

0.1648 g Sbst.: 0.1260 g CO_2 , 0.0590 g H_2O . — 0.1824 g Sbst.: 0.1078 g $LiSO_4$.

$C_6H_7O_6PLi_2$. Ber. C 19.57, H 3.80, Li 7.64.

Gef. > 20.85, > 4.01, > 7.55.

Optische Konstanten. *d*-Glyceryl-phosphorsaures Lithium: 0.3635 g, mit Wasser zu 2.3592 g gelöst. Spez. Gew. 1.0910. α (1 dcm): + 0.59°. $[\alpha]_D^{18} = + 3.51^\circ$.

l-Glyceryl-phosphorsaures Lithium: 0.3495 g, mit Wasser zu 2.8345 g gelöst. Spez. Gew. 1.0760. α (1 dcm): - 0.40°. $[\alpha]_D^{18} = - 3.02^\circ$.

Schließlich sei noch die Drehung eines Produktes angegeben, das aus *d*-Monobromhydrin mit alkoholischem statt mit wäßrigem Lithiumhydroxyd bereitet wurde.

0.1485 g, mit Wasser zu 1.9920 g gelöst. Spez. Gew. 1.0282. α (1 dm): + 0.48°. $[\alpha]_D^{18} = + 6.26^\circ$.

182. Emil Abderhalden und Egon Eichwald: Über optisch-aktives Propylenglykol und optisch-aktive β -Oxy-buttersäure.

[Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle a. S.]

(Eingegangen am 11. Mai 1918.)

In früheren Arbeiten¹⁾ hatten wir gezeigt, wie sich im Glycerin optisch-aktive Fette darstellen lassen. Einer der Hauptzwecke dieser Versuche war gewesen, ein zu Fermentstudien geeignetes Material zu erhalten, mit Hilfe dessen es möglich wäre, die bei den Eiweißstoffen und Kohlehydraten, und namentlich den Polypeptiden, so erfolgreiche optische Methode auch bei den fettspaltenden Fermenten durchzuführen. Nun hatte sich aber gezeigt, daß die spezifische Drehung der erhaltenen Fette eine unerwartet geringe war. Aus diesem Grunde haben wir versucht, das aktive Propylenglykol zu gewinnen, um zu sehen, ob nicht von ihm aus geeignetere Substrate zum Studium der Fermentwirkung erhältlich sind.

Bisher war das aktive Propylenglykol nur durch Behandeln des inaktiven Glykols mit Pilzen, wie *Bacterium thermo*, durch Le Bel²⁾ dargestellt worden, und es war anzunehmen, daß das Le Belsche Produkt nicht annähernd optisch rein war. In der Tat zeigt das von uns durch Synthese gewonnene Glykol eine erheblich höhere Drehung, obwohl auch wir vielleicht noch nicht bis zum optisch reinen Material gelangt sind. Es ist uns jedoch unter den augenblicklichen Arbeitsverhältnissen einstweilen nicht möglich, unsere Versuche über dieses Gebiet weiter fortzuführen, weshalb wir uns nach über einjährigem Zögern zur Veröffentlichung des bisher Gefundenen entschlossen haben.

Was nun die Synthese des optisch-aktiven Propylenglykols angeht, so hatten wir in früheren Versuchen als Ausgangsmaterial das β -Brom- α -propylamin, $\text{CH}_3\text{.CHBr.CH}_2\text{.NH}_2$, gewählt. Nur ein einziges Mal gelang es uns aber, das weinsaure Salz diesesamins zur Krystallisation zu bringen.

¹⁾ B. 47, 1856, 2880 [1914]; 48, 113, 1847 [1915].

²⁾ Vergl. Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie 1881, 512.