

sphärendruck bis zum kritischen Druck nach der Regel von Guldberg und Ph. A. Guye (1890) das 1.55-fache, beziehungsweise nach J. van Laar das 1.60-fache⁶⁾. Ähnlich einformig verändert sich das spezifische Gewicht. Nach Walden⁷⁾ ist die Dichte beim Sdp. unter Atmosphären-Druck vielfach das 2.67-fache derjenigen beim kritischen Punkt.

Die kritischen Drucke hingegen laufen vollkommen parallel mit den Anziehungszahlen, sie sind ihnen in grober Annäherung direkt proportional. In Gleichung XIII ist z. B. die Beziehung zu den Anziehungszahlen der

$$f_{fl} = K' \times P_k \quad (\text{XIII})$$

Flüssigkeiten beim Sieden unter Atmosphären-Druck niedergeschrieben. Die Quotienten $f_{fl} \cdot P_k$ sind der Tabelle I angefügt. Umgekehrt lassen sich natürlich aus dieser Beziehung Rückschlüsse auf noch unbekannt kritische Drucke ziehen.

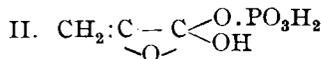
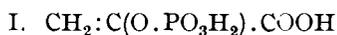
Damit ist in großen Zügen der Vergleich der Assoziation im gasförmigen und im flüssigen Zustand hinauf bis zu den kritischen Bedingungen durchgeführt. Gleichzeitig ist die eingangs aufgestellte Behauptung, daß der Sdp. einer Substanz direkt proportional ist dem Produkt aus Assoziations-Faktor und Molekular-Volumen der Flüssigkeit, bewiesen, zumindest sehr wahrscheinlich gemacht worden.

123. W. Kießling¹⁾: Die Synthese der (Enol-)Brenztraubensäure-phosphorsäure.

[Aus d. Institut für Physiologie am Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg.]

(Eingegangen am 2. März 1935.)

Von K. Lohmann und O. Meyerhof²⁾ wurde vor einiger Zeit als Zwischenprodukt der enzymatischen Kohlehydrat-Spaltung die (Enol-)Brenztraubensäure-Phosphorsäure gefunden. Sie entsteht aus der Glycerinsäure-3-phosphorsäure über die Glycerinsäure-2-phosphorsäure in dialysiertem Muskelextrakt und steht mit der letzteren Säure im enzymatischen Gleichgewicht³⁾. In nicht dialysiertem Muskelextrakt zerfällt sie in Brenztraubensäure und H_3PO_4 . Da die aus Muskelextrakt isolierten Produkte eine kleine Plus-Drehung aufwiesen, von der nicht entschieden werden konnte, ob sie von Verunreinigungen herrührte, wurden die folgenden beiden Formelbilder diskutiert:



Die Klärung dieser Frage und die nicht ganz einfache präparative Darstellung der Säure aus Muskelextrakt machten eine Synthese wünschenswert. Sie

⁶⁾ Ztschr. anorgan. Chem. **104**, 91 [1918].

⁷⁾ Ztschr. physikal. Chem. **66**, 429 [1909].

¹⁾ Stipendiat der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft.

²⁾ Biochem. Ztschr. **273**, 60 [1934].

³⁾ O. Meyerhof u. W. Kießling, Biochem. Ztschr. **267**, 239 [1935].

konnte direkt aus Brenztraubensäure mit Phosphoroxychlorid gelingen, wenn ein Teil von ihr in Enolform vorlag. Dies war der Fall. Kondensiert man in Chinolin Brenztraubensäure mit Phosphoroxychlorid bei 40–60°, so werden ungefähr 10% der Brenztraubensäure phosphoryliert. Der Rest kondensiert sich zu irgendwelchen höhermolekularen, größtenteils phosphor-freien Verbindungen. Ein Teil des Phosphoroxychlorids erscheint nach dem Zersetzen des Reaktionsproduktes mit Eiswasser und Natronlauge als Metaphosphorsäure, die jedoch leicht abgetrennt werden kann. Die Eigenschaften dieser Brenztraubensäure-phosphorsäure sind genau dieselben wie die der natürlichen Säure. Sie krystallisiert als Ag-Ba-Salz in langen Prismen, die dieselbe Form haben wie das natürliche Produkt (s. Abbild. 1 u. 2). Die Hydrolysen-Kurven in *n*-HCl bei 100° sind gleich (Abbild. 3).

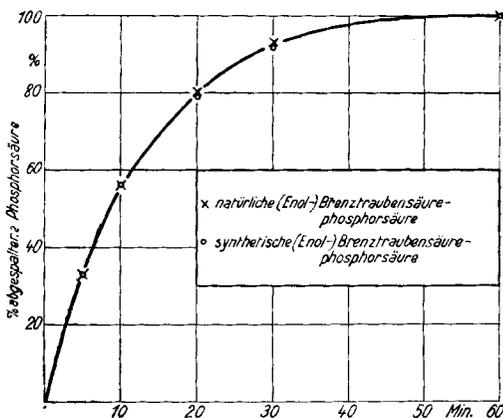


Abbild. 1. Ag-Ba-Salz der natürlichen (Enol-)Brenztraubensäure-phosphorsäure.



Abbild. 2. Ag-Ba-Salz der synthetischen (Enol-)Brenztraubensäure-phosphorsäure.

Mit Dinitrophenyl-hydrazin gibt die Säure keine Fällung, wohl aber nach der Hydrolyse mit *n*-HCl. Mit alkalischem Hypojodit entsteht aus ihr Jodoform unter Abspaltung der Phosphorsäure. Mit Hg-Salzen zerfällt sie augenblicklich in Brenztraubensäure und Phosphorsäure. Bei der katalytischen Hydrierung des Ag-Ba-Salzes in Eisessig mit frisch gefälltem Palladium als Katalysator entsteht, unter rascher Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff, Milchsäure-phosphorsäure. Diese ist schwer hydrolysierbar (nach 4 Stdn. bei 125° in 2-n. HCl sind 81% aufgespalten) und gibt keine Jodoform-Reaktion. Das natürliche Produkt wurde als freie Säure in wäßriger Lösung mit einem Kieselsäure-Platin-Katalysator hydriert. Hierbei entstand, unter Anlagerung von 2 Mol. Wasserstoff, keine Milchsäure. Mit Macerationssaft wird die Säure zu 100% carboxylatisch aufgespalten.



Abbild. 3. Säure-Hydrolyse mit *n*-HCl bei 100°. Ordinate: % abgespaltene Phosphorsäure.

Auf Grund der vollkommenen Übereinstimmung beider Säuren muß man schließen, daß sie identisch sind; aus der Synthese folgt, daß tatsächlich die (Enol-)Brenztraubensäure-phosphorsäure vorliegt, und aus der 100-proz. carboxylatischen Aufspaltung geht hervor, daß der Verbindung, da sie kein asymmetrisches C-Atom besitzt, die Formel I entspricht⁴⁾. Für die Brenztraubensäure folgt aus dieser Synthese, daß sie in Chinolin in teilweise enolisierter Form vorliegt⁵⁾. Auf Grund der Absorptionsspektren wurde von Fromageot⁶⁾ das Vorkommen der Enolform *in vivo* gefordert.

Die übrigen biologischen Eigenschaften der synthetischen (Enol-)Brenztraubensäure-phosphorsäure werden später an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Beschreibung der Versuche.

20 g frisch destilliertes Phosphoroxychlorid in 20 ccm Chinolin werden in etwa 10 Min. in 20 g frisch destillierte Brenztraubensäure in 20 ccm Chinolin eingetropt. Die Reaktion setzt sofort mit starker Wärme-Entwicklung ein; deswegen wird mit Eiswasser soweit gekühlt, daß die Temperatur zwischen 40—60° liegt. Als Produkt entsteht so eine braune, sirupartige Masse. Die Reaktion ist zu Ende, wenn die Temperatur ohne Kühlung zu sinken beginnt, was nach einigen Minuten, nachdem alles eingetragen ist, der Fall ist. Man gibt dann Eis zu und bringt mit 25-proz. Natronlauge das Produkt unter Vermeiden von Wärme-Entwicklung in Lösung, neutralisiert,

⁴⁾ Die geringe Plus-Drehung der natürlichen Säure wird von der Glycerinsäure-2-phosphorsäure herrühren, die ein $[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ besitzt und die ebenfalls ein Ag-Ba-Salz bildet. ⁵⁾ vergl. K. H. Meyer, B. 45, 2847, 2852 [1912].

⁶⁾ Fromageot, Pelletier u. Ehrenstein, Bull. Soc. chim. France [4] 51, 1283 [1932].

zentrifugiert und trennt das überstehende Chinolin ab. Darauf wird mit Magnesia-Mixtur in ammoniakalischer Lösung das anorganische P_2O_5 und durch Zugabe von Ba-Acetat und 2 Tln. Alkohol die Substanz gefällt. Dieses Produkt wird in verd. HNO_3 gelöst, in schwach kongosaurer Lösung das ausgefallene Ba-Metaphosphat abgetrennt und die Substanz durch Zugabe von Alkohol wieder ausgefällt, bis eine Konzentration von 50% erreicht ist. Der Niederschlag wird nochmals in verd. HNO_3 gelöst, das Ba mit H_2SO_4 gefällt und nach Zugeben von $AgNO_3$ im Überschuß bei schwach kongosaurer Reaktion der aufgetretene Niederschlag abgetrennt und bei fast neutraler Reaktion die Substanz als Ag-Salz gewonnen. In einer kleinen Probe wird dann der Reinheitsgrad festgestellt. Man bestimmt das anorganische, das mit J_2 und Alkali abspaltbare Phosphat und das Gesamtphosphat. Der Brenztraubensäure-phosphorsäure entspricht das mit J_2 abspaltbare Phosphat. Das auf die beschriebene Weise dargestellte Produkt, das bis zu 10 g wiegt, ist nahezu frei von anderen P-haltigen Verunreinigungen, enthält aber noch bis zu 50% Kondensationsprodukte der Brenztraubensäure, die über das Ag-Ba-Salz abgetrennt werden können. Zu diesem Zweck wird 1 g rohes Ag-Salz in 40 ccm $n/5$ - HNO_3 gelöst, mit 3 ccm 25-proz. Ba-acetat-Lösung versetzt, von Spuren ausgefallenem $BaSO_4$ abzentrifugiert und in eine äquivalente Menge heißer $n/5$ -Ammoniak-Lösung eingetragen. Man gibt noch 10% Alkohol zu und läßt die Lösung einige Stdn. auf Eis stehen. Das Ag-Ba-Salz fällt dann teils amorph, teils in Prismen, aus. Ausbeute bis zu 0.55 g mit einem Reinheitsgrad von 90–95%.

Für die Analyse wird die Substanz auf dieselbe Weise umkrystallisiert, wobei zur besseren Krystallisation die Lösung um das Doppelte verdünnt wird. Die Substanz fällt in langen, farblosen Prismen mit 2 Mol. Krystallwasser aus (vergl. Abbild. 1 u. 2). Im Hochvakuum bei 78° wird 1 H_2O abgegeben, unter Verfärbung tritt bei 100° weiterer Wasser-Verlust ein⁷⁾.

5.278, 5.058 mg Sbst.: 1.57, 1.49 mg CO_2 , 0.87, 0.73 mg H_2O . — 5.433, 5.853 mg Sbst.: 1.785, 1.920 mg $AgCl$. — 7.56, 10.61 mg Sbst.: 3.84, 5.35 mg $BaSO_4$. — 5.55 mg Sbst.: 0.873 mg P_2O_5 (colorimetrisch).

$C_3H_3O_6P_2AgBa + 2H_2O$ (446.35).

Ber. C 8.07, H 1.39, P_2O_5 15.90, Ag 24.7, Ba 29.6.

Gef. „ 8.11, 8.03, „ 1.84, 1.62, „ — , „ 24.73, 24.69, „ 29.67, 29.89.

Oxydation mit Hypojodit: 4.02 mg Sbst. verbrauchten 5.4 ccm $n/100$ -Jod-Lösung.

Ber. 6 Äquivalente J_2 , gef. 5.97.

Aufspaltung durch Hg-Salz: Zugegeben (ausgedrückt in P_2O_5) 0.925 mg P_2O_5 , nach Zusatz von 1 Tropfen 25-proz. Hg-Acetat anorganisches Phosphat abgespalten: 0.915 mg = 98.9% d. Th.

Carboxylatische Spaltung: Zugegeben (in P_2O_5) 1.86 mg: 652 cmm CO_2 entwickelt, entspricht 2.06 mg P_2O_5 , Spaltungsgrad 110.7%.

Katalytische Hydrierung: 0.294 g Ba-Ag-Salz wurden in 20 ccm Eisessig im Schüttelkolben suspendiert⁸⁾ und nach Sättigung mit H_2 0.3 g frisch gefälltes, in 10 ccm Eisessig suspendiertes Palladium aus dem Ansatz-Kolben zugegeben. Nach Verbrauch

⁷⁾ C-, H- und Ag-Best. ausgeführt von Dr. Roth, Institut f. Chemie, Kaiser-Wilhelm-Institut, Heidelberg.

⁸⁾ H. O. L. Fischer u. E. Baer, B. 65, 343 [1932].

(3 Min.) von 1 Mol. Wasserstoff wurde der Versuch unterbrochen. Die Lösung wurde im Vakuum bei 40° eingengt, mit etwas Wasser aufgenommen und als Ba-Salz mit Alkohol gefällt. Anorganisches Phosphat wurde fast nicht abgespalten, die Jodoform-Reaktion verlief negativ. Nach Hydrolyse in 2-n. HCl nach 4 Stdn., wobei 81% der Substanz aufgespalten waren, wurde die Milchsäure bestimmt. Zugegeben: 1.65 mg P₂O₅; entspricht 2.09 mg Milchsäure. Gefunden: 2.2 mg = 105% d. Th.

Hrn. Prof. O. Meyerhof bin ich für wertvolle Ratschläge zu Dank verpflichtet.

124. Heinz Ohle und Felix Just: Über die Aceton-Verbindungen der Zucker und ihre Derivate, XIX. Mitteil.: Der Übergang *d*-Fructose → *d*-Psicose¹⁾ (Pseudo-fructose) → *d*-Sorbitose.

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

(Eingegangen am 23. Februar 1935.)

Wie in früheren Mitteilungen dieser Reihe²⁾ gezeigt worden ist, eignen sich die *p*-Tosyl-Verbindungen³⁾ ausgezeichnet zur Herstellung von Anhydro-Derivaten der Zucker. Die große präparative und theoretische Bedeutung dieser Reaktion liegt darin, daß 1. bei der Abspaltung der Tosyl-Gruppe und 2. bei der Wiederöffnung des Anhydrorings eine Waldensche Umkehrung an einem der beteiligten asymmetrischen C-Atome eintreten kann, wodurch der Übergang von einem der leicht zugänglichen natürlichen Zucker zu den schwer erhältlichen Diastereomeren ermöglicht wird. So konnte früher die Umwandlung der *d*-Glucose in Abkömmlinge der *l*-Idose an zwei Beispielen erreicht werden. Auch von anderer Seite ist diese Methode mit Erfolg angewendet worden, so von Helferich und Müller⁴⁾ zur Gewinnung eines Anhydro-hexosids aus 4-*p*-Tosyl-β-methyl-*d*-glucosid und von Mathers und Robertson⁵⁾ zur Überführung von Glucose in Derivate der Altrose.

Wir haben nunmehr diese Methode auf die 3-*p*-Tosyl-α-monoaceton-*d*-fructose (I) angewendet und erhielten dabei die 1.2-Monoaceton-3.4-anhydro-*d*-psicose (II), deren Bildung also mit einer Waldenschen Umkehrung am C-Atom 3 verknüpft ist. Daß die Konstitution und Konfiguration richtig gewählt sind, geht aus dem unten angeführten Beweis hervor.

¹⁾ Statt der schleppenden Bezeichnung Pseudo-fructose möchten wir den Namen Psicose in Vorschlag bringen.

²⁾ vergl. XI: B. 61, 1211 [1928]; XV: B. 62, 2435 [1929]; XVII: B. 63, 2905 [1930]; XVIII: B. 66, 525 [1933].

³⁾ vergl. den Vorschlag von Hess, für Toluol-sulfonyl die Abkürzung Tosyl zu gebrauchen, A. 507, 48 [1933]. ⁴⁾ B. 63, 2142 [1930]; B. 67, 421 [1934].

⁵⁾ vergl. Journ. chem. Soc. London 1933, 696, 1076. Diese Arbeiten sind eine Fortsetzung meiner mit Spencker zu dem gleichen Zweck begonnenen Untersuchungen, vergl. B. 61, 2387 [1928]. Den Befund der engl. Autoren, daß es ein 2.3-Di-*p*-tosyl-4.6-benzyliden-α-methyl-*d*-glucosid vom Schmp. 149° und $[\alpha]_D = +13^\circ$ in Chloroform statt +66.5°, wie wir angegeben haben, gibt, habe ich inzwischen nachgeprüft und bestätigen können; vergl. dazu auch Littmann u. Hess, B. 67, 511 [1934]. Trotzdem ist die Deutung des von uns gefundenen abweichenden Drehungswertes seitens der engl. Autoren (Verwechslung des Lösungsmittels) unzutreffend. Die beiden Präparate sind isomer, sie zeigen nur zufällig den gleichen Schmp. Der Misch-Schmp. liegt etwa 25° tiefer. Ob die Isomerie sterischer Natur ist, bedingt durch das neue asymmetrische C-Atom der Benzylidengruppe, oder auf einer anderen Bindungsart der Benzylidengruppe beruht, vermag ich zur Zeit nicht zu entscheiden.