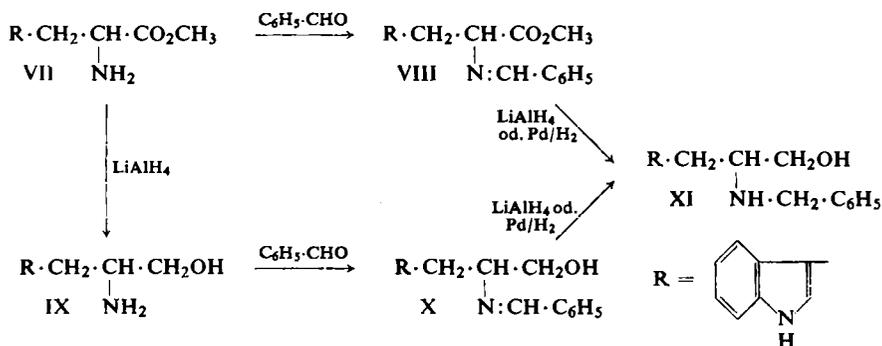




Nach Entdeckung der  $\gamma$ -[Indolyl-(3)]-glycerin- $\alpha$ -phosphorsäure (Ia) lag die Annahme nahe, daß auch die Biosynthese des Tryptophans unter Erhalt der Seitenkette erfolgen könnte. Zur Prüfung dieser Vermutung wurden Tryptophanol-phosphorsäureester (IIIa), Tryptophanol (IVa) und Tryptophanal (Va) synthetisiert. Tryptophanol ist von P. KARRER und P. PORTMANN<sup>6)</sup> durch Reduktion von Tryptophan-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid in Form eines Öles gewonnen worden. Bei der Nacharbeitung dieser Synthese gelang die Isolierung kristallisierten Tryptophanols vom Schmp. 85–86°.

Primäre Phosphorsäureester von Aminoalkoholen sind durch Umsetzung mit Polyphosphorsäure dargestellt worden. E. CHERBULIEZ und H. WENIGER<sup>7)</sup> haben so das Colaminphosphat, B. AMES und H. K. MITCHELL<sup>4)</sup> den Histidinol-phosphorsäureester erhalten. Bei der Umsetzung von Tryptophanol mit Polyphosphorsäure erhielten wir eine farblose Substanz vom Schmp. 241°, bei der es sich nach Elementaranalyse, Nachweis zweier freier Säurefunktionen und der leichten Spaltbarkeit in Tryptophanol und Phosphorsäure bei der Papierchromatographie in einem schwach ammoniakalischen Fließmittelgemisch nur um das phosphorsaure Salz des Tryptophanols handeln kann. Auch durch Erhöhung der Reaktionstemperatur war Tryptophanol-phosphorsäureester nicht zu erhalten.

Als weitere Methode zur Darstellung von Phosphorsäureestern bot sich die Umsetzung mit Phosphorsäure-diphenylester-chlorid an. Zur Phosphorylierung der primären Alkoholgruppe des Tryptophanols nach dieser Methode wurden *N*-Benzyliden-DL-tryptophanol und *N*-Benzyl-DL-tryptophanol durch Umsetzung von DL-Tryptophan-methylester mit Benzaldehyd und Lithiumaluminiumhydrid auf folgenden Wegen dargestellt:



Versuche, *N*-Benzyl-tryptophanol und *N*-Benzyliden-tryptophanol in Anlehnung an die von P. BRIGL und H. MÜLLER<sup>8)</sup> und H. O. L. FISCHER<sup>9)</sup> beschriebenen Beispiele mit Phosphorsäure-diphenylester-chlorid zur Reaktion zu bringen, blieben erfolglos. Es wurde kein Pyridin-hydrochlorid gebildet und das Ausgangsmaterial unverändert zurückgewonnen.

Nun wurde versucht, *N*-Benzyliden-DL-tryptophanol mit dem sehr reaktionsfähigen Imidazolyl-(1)-phosphorsäure-diphenylester (XIIa) umzusetzen. J. BADDILEY, J. G. BUCHANAN und R. LETTERS<sup>10)</sup> haben auf diesem Wege mit gutem Erfolg Phosphorsäureester darstellen können. Wir erhielten so in 70-proz. Ausbeute [*N*-Benzyliden-DL-tryptophanol]-phosphorsäure-diphenylester (XIIIa). Aus diesem ließ sich durch primäre Anwendung von

<sup>6)</sup> Helv. chim. Acta 32, 1034 [1949].

<sup>8)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 2121 [1939].

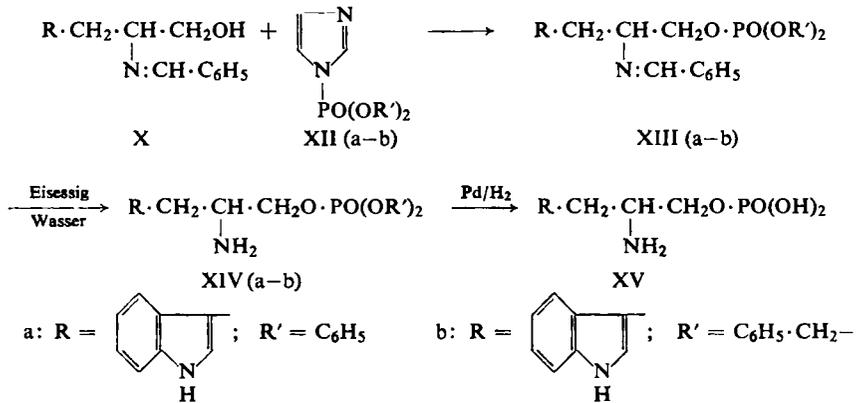
<sup>10)</sup> J. chem. Soc. [London] 1956, 2812.

<sup>7)</sup> Helv. chim. Acta 29, 2006 [1946].

<sup>9)</sup> Angew. Chem. 69, 413 [1957].

Palladiummohr und Wasserstoff oder durch Säurehydrolyse die Benzylidengruppe abspalten zu XIVa. Eine anschließende katalytische Abspaltung der Phenylgruppe mit Platinoxid<sup>9)</sup>, selbst in Eisessig als Lösungsmittel, gelang jedoch nicht.

Da sich Benzylgruppen leicht abspalten lassen, wurde die analoge Reaktionsfolge mit dem entsprechenden Phosphorsäure-dibenzylester versucht. Imidazolyl-(1)-phosphonsäure-dibenzylester (XII b) lieferte mit X den [*N*-Benzyliden-tryptophanol]-phosphorsäure-dibenzylester (XIII b). Nach Hydrolyse zu XIV b wurden die Benzylgruppen in Gegenwart von Palladiummohr hydrogenolytisch abgespalten und DL-Tryptophanol-phosphorsäureester (entspr. XV) isoliert:



Der Ester (entspr. XV) zeigte das gleiche UV-Spektrum wie der zugrundeliegende Alkohol, die molaren Extinktionen stimmten überein. Die Verbindung war papierchromatographisch einheitlich und gab dabei an der gleichen Stelle eine Farbreaktion mit Ehrlichs Aldehyd und einen positiven Phosphatnachweis. Nach Hydrolyse des Esters durch Kochen mit Natronlauge und papierchromatographischer Trennung konnten Phosphorsäure und Tryptophanol nachgewiesen werden. Der freie Phosphorsäureester ist unbeständig und lieferte keine einwandfreien Analysen. Dagegen konnte sein Bariumsalz analysenrein erhalten werden durch Neutralisation der wäßrigen Lösung mit Bariumhydroxydlösung und Ausfällen mit Aceton aus der eingedampften Lösung.

Die Austestung von Tryptophanol-phosphorsäureester und Tryptophanol an Mikroorganismen wird an anderer Stelle beschrieben<sup>11)</sup>.

#### TRYPTOPHANAL

$\alpha$ -Amino-aldehyde sind zuerst von C. NEUBERG<sup>12)</sup> und E. FISCHER<sup>13)</sup> durch Reduktion von Aminosäureestern mit Natriumamalgam in salzsaurer Lösung dargestellt worden. Glycinal wurde durch seine Reduktionswirkung im Reaktionsgemisch nachgewiesen und als Phenylsazon sowie als Acetal charakterisiert; die Ausbeuten

<sup>11)</sup> F. LINGENS, H. J. BURKHARDT und H. HELLMANN, Z. Naturforsch. **13b**, im Druck [1958].

<sup>12)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 956 [1908].

<sup>13)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1019 [1908].

betragen 20–25% d. Th. Histidinal ist auf dem gleichen Wege von E. ADAMS<sup>14)</sup> mit 30–50% Ausbeute erhalten worden.

Auf analogem Wege konnten wir Tryptophanal (Va) (s.S.2290) durch Reduktion von Tryptophanmethylester-hydrochlorid mit Natriumamalgam in einem Methanol/Wasser-Gemisch bei  $p_H$  2–3 mit 55–60% Ausbeute darstellen. Der Aldehyd war nicht in kristallisierter Form isolierbar. Tryptophanal ist sehr alkaliempfindlich und nur in salzsaurer Lösung längere Zeit beständig. Auch andere freie  $\alpha$ -Amino-aldehyde sind unbeständig; sie gehen Selbstkondensation ein unter Bildung von Pyrazinderivaten<sup>12–14)</sup>.

Zur Ausbeutebestimmung wurde die erhaltene, stark reduzierend wirkende Tryptophanallösung mit Dinitrophenylhydrazin in salzsaurer Lösung umgesetzt. Dabei bildete sich das Dinitrophenylhydrazon des Aldehyds und nicht das erwartete Osazon, während C. NEUBERG<sup>12)</sup> und E. ADAMS<sup>14)</sup> ihre  $\alpha$ -Amino-aldehyde als Osazone charakterisieren konnten. Das Tryptophanal-dinitrophenylhydrazon kristallisiert aus der salzsaurer Lösung konstant mit 1.5 Moll. Salzsäure. Durch Behandlung mit verdünnter Natronlauge in Gegenwart von Äther kann das freie Tryptophanal-dinitrophenylhydrazon dargestellt werden.

Zur Prüfung des Tryptophanals auf seine Wirkung bei Mikroorganismen, deren Beschreibung an anderer Stelle<sup>11)</sup> erfolgt, wurde papierchromatographisch gereinigte Substanz verwendet. Der Aldehyd wurde hierbei durch Besprühen mit einer Lösung von Triphenyltetrazoliumchlorid sichtbar gemacht.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, den FARBENFABRIKEN BAYER für Chemikalien und der DEGUSSA AG. für Überlassung einer größeren Menge Tryptophan. Fräulein S. KERN sei für technische Hilfe gedankt.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *DL-Tryptophanol (IX)*: Eine Lösung von 2.18 g (0.01 Mol) *DL-Tryptophan-methylester (VII)*<sup>15)</sup> in 80 ccm absol. Äther ließ man innerhalb von 3 Stdn. unter kräftigem Rühren einer Suspension von 1.14 g (0.03 Mol) *Lithiumaluminiumhydrid* in 30 ccm absol. Äther zutropfen. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit 35 ccm Wasser zersetzt und vom Aluminiumhydroxyd abgesaugt. Der Äther wurde i. Vak. entfernt. Es blieben 1.20 g eines fast farblosen Öles zurück (Rohausb. 63% d. Th.). Die Ausbeute konnte durch Extraktion der Filterrückstände mit Äther erhöht werden. Nach Lösen des Öls in heißem Benzol wurden Kristalle vom Schmp. 85–86° erhalten.

$C_{11}H_{14}N_2O$  (190.2) Ber. C 69.44 H 7.42 N 14.73 Gef. C 69.50 H 7.34 N 14.64

2. *N-Benzyliden-DL-tryptophanol (X)*: Zu einer Lösung von 0.95 g (0.05 Mol) *IX* in 90 ccm trockenem, heißem Benzol wurden 0.572 g (5.1 mMol) *Benzaldehyd* gegeben. Nach 1 stdg. Erwärmen auf 60° wurde das Lösungsmittel langsam bei Normaldruck abdestilliert; danach wurde noch kurze Zeit i. Vak. erhitzt. Es blieb ein zähes, rotes Öl zurück, das beim Abkühlen kristallisierte. Schmp. 91–92° (aus Äthanol/Petroläther oder Benzol/Petroläther). Ausb. 1.14 g (82% d. Th.).

$C_{18}H_{18}N_2O$  (278.3) Ber. C 77.67 H 6.52 N 10.07 Gef. C 77.99 H 6.63 N 10.02

<sup>14)</sup> J. biol. Chemistry **217**, 317 [1955].

<sup>15)</sup> E. ABDERHALDEN und E. KEMPE, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **52**, 214 [1907].

3. *N-Benzyliden-DL-tryptophan-methylester (VIII)*: Der Lösung von 2.18 g (0.01 Mol) *DL-Tryptophan-methylester (VII)* in 120 ccm trockenem Benzol wurden 1.1 g (0.01 Mol) *Benzaldehyd* zugesetzt. Nach 1stdg. Erwärmen auf 60° wurde das Lösungsmittel langsam bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand anschließend noch einige Zeit i. Wasserstrahlvak. erhitzt. Das zurückgebliebene zähe Öl wurde in Benzol gelöst und die Benzylidenverbindung durch Zugabe von Petroläther zur Kristallisation gebracht. Schmp. 129°; Ausb. 2.6 g (85 % d. Th.).

$C_{19}H_{18}N_2O_2$  (306.4) Ber. C 74.79 H 5.92 N 9.15 Gef. C 74.59 H 5.74 N 9.06

4. *N-Benzyl-DL-tryptophanol (XI)*

a) *Aus N-Benzyliden-DL-tryptophan-methylester (VIII) und Lithiumaluminiumhydrid*: Die Lösung von 3.06 g (0.01 Mol) VIII in 180 ccm absol. Äther ließ man im Verlaufe 1 Stde. einer Suspension von 1.14 g (0.03 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm absol. Äther unter Rühren zutropfen. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit Wasser versetzt, filtriert und der Äther i. Vak. entfernt. Das zurückgebliebene zähe, gelbe Öl wurde in Benzol gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen und über eine Säule mit Aluminiumoxyd (neutral; Akt.-St. I) filtriert. Beim Einengen der Benzollösung kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Schmp. 47–48°; Ausb. 2.0 g (70 % d. Th.).

$C_{18}H_{20}N_2O \cdot \frac{1}{2}H_2O$  (289.4) Ber. C 74.75 H 7.31 N 9.68 Gef. C 74.64 H 7.19 N 9.37

b) *Aus N-Benzyliden-DL-tryptophanol (X) und Lithiumaluminiumhydrid*: Eine Lösung von 557 mg (0.002 Mol) X in 50 ccm absol. Äther ließ man der Suspension von 230 mg (0.006 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ccm absol. Äther zutropfen. Nach Beendigung der Reaktion wurde vorsichtig mit 1 ccm Wasser versetzt und das Reaktionsprodukt, wie unter 2a) beschrieben, isoliert. Die Identifizierung erfolgte durch Mischprobe mit der nach 2a) gewonnenen Substanz. Schmp. und Misch-Schmp. 48°; Ausb. 450 mg (78 % d. Th.).

c) *Aus N-Benzyliden-DL-tryptophanol (X) durch katalytische Hydrierung*: 557 mg (0.002 Mol) X in 40 ccm Methanol wurden an 100 mg Palladiummohr<sup>16)</sup> katalytisch hydriert. Die berechnete Menge von 45 ccm Wasserstoff wurde innerhalb von 3 Stdn. aufgenommen. Nach Einengen der vom Katalysator abfiltrierten Lösung i. Vak. hinterblieb ein öliges Rückstand, aus dem die Benzylverbindung nach Lösen in Benzol, wie unter 2a) beschrieben, isoliert werden konnte. Schmp. und Misch-Schmp. 47°; Ausb. 420 mg (73 % d. Th.).

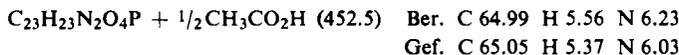
5. [*N-Benzyliden-DL-tryptophanol*]-*phosphorsäure-diphenylester (XIIIa)*: 2.69 g (0.01 Mol) *Phosphorsäure-diphenylester-chlorid*<sup>8)</sup> wurden unter Rühren zu einer Lösung von 1.36 g (0.02 Mol) *Imidazol* in 40 ccm absol. Dioxan gegeben und nach Abfiltrieren vom ausgefallenen *Imidazol-hydrochlorid* 3.76 g (0.015 Mol) X zugesetzt. Nach ungefähr 40stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das zurückgebliebene Öl wurde in 30 ccm Chloroform aufgenommen und nacheinander mit Wasser, 1 n  $H_2SO_4$ , Hydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Chloroforms i. Vak. bei niedriger Badtemperatur blieb ein zähes, rotgefärbtes Öl zurück, welches sich nach Trocknung i. Vak. als analysenrein erwies. Ausb. 3.60 g (71 % d. Th.).

$C_{30}H_{27}N_2O_4P$  (510.5) Ber. C 70.57 H 5.33 N 5.49 P 6.07  
Gef. C 70.50 H 5.42 N 5.45 P 5.64

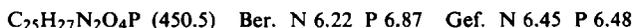
6. *DL-Tryptophanol-phosphorsäure-diphenylester (XIVa)*: 1.34 g (0.0022 Mol) XIIIa wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und 7 ccm Wasser zugegeben. Nach mehreren Stdn. wurden

<sup>16)</sup> N. ZELINSKY und N. GLINKA, Ber. dtsh. chem. Ges. 44, 2309 [1911].

weitere 10 ccm Wasser hinzugefügt und i. Vak. bei 40–50° Eisessig, Wasser und Benzaldehyd entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen, mit Wasser versetzt und das Lösungsmittelgemisch erneut abdestilliert. Es blieb ein beim Erkalten erstarrendes Öl zurück, das bei 107–110° flüssig wurde. Die Substanz kann nach Lösen in Eisessig mit Wasser ausgefällt werden. Zers.-P. 132–134°; Ausb. 1.04 g (94 % d. Th.).



7. *DL-Tryptophanol-phosphorsäure-dibenzylester (XIVb)*: 2.97 g (0.01 Mol) *Phosphorsäure-dibenzylester-chlorid*<sup>17)</sup>, in 27 ccm absol. Chloroform gelöst, wurden mit einer Lösung von 1.36 g (0.02 Mol) *Imidazol* in 12 ccm absol. Chloroform versetzt. Es bildeten sich 2 Schichten, von denen die obere entfernt wurde. In die untere Schicht wurden 3.76 g (0.015 Mol) *X* gegeben. Nach 2tägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser, 1 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Hydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieben 3.05 g eines zähen, roten Öles zurück, das in 25 ccm Eisessig und 15 ccm Wasser gelöst wurde. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgte wie unter 6. beschrieben; das erhaltene Öl wurde bei 60° i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und KOH getrocknet. Zers.-P. 113–115°; Ausb. 1.80 g (40 % d. Th.).



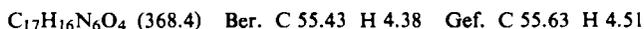
8. *Bariumsalz des DL-Tryptophanol-phosphorsäureesters (entspr. XV)*: 2.25 g (5 mMol) *XIVb* wurden in 50 ccm Methanol gelöst und an 200 mg Palladiummohr<sup>16)</sup> katalytisch hydriert. Die Hydrierung war nach 7 Stdn. mit der Aufnahme von 226 ccm *Wasserstoff* (ber. 224 ccm (10 mMol)) beendet. Nach Abtrennung des Katalysators wurde die Lösung i. Vak. vorsichtig auf ein kleines Volumen eingengt, mit Wasser auf das 10fache verdünnt und der Gefriertrocknung unterworfen. Der Rückstand, ein fahlgelbes Pulver, wurde in 50 ccm Wasser gelöst und mit 1 *n* Ba(OH)<sub>2</sub> unter Zuhilfenahme eines *p*<sub>H</sub>-Meßgerätes neutralisiert. Das Bariumsalz konnte durch vorsichtiges Einengen der Lösung i. Vak. und vollständiges Ausfällen mit Aceton isoliert werden. Ausb. 0.96 g (43 % d. Th.).



*DL-Tryptophanal-2,4-dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorid*: Die Lösung von 1.27 g (0.005 Mol) *DL-Tryptophan-methylester-hydrochlorid* in 25 ccm Methanol und 5 ccm Wasser wurde auf –10° gekühlt. Innerhalb von 2–3 Stdn. trug man unter starkem Rühren portionsweise 25 g 3-proz. *Natriumamalgam* ein und hielt dabei die Lösung durch tropfenweise Zugabe von insgesamt 3.3 ccm 5 *n* HCl auf *p*<sub>H</sub> 2–3. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde vom Quecksilber abgetrennt und der Überstand filtriert. Die schwachgelbe, klare Reaktionslösung ließ man unter Rühren anschließend in 400 ccm einer 0.5-proz. Lösung von *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* in 2 *n* HCl einfließen und filtrierte nach 2 Stdn. das ausgefallene Reaktionsprodukt ab. Der Niederschlag wurde i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Rote Kristalle vom Schmp. 173–174°. Ausb. 1.19 g (56 % d. Th.).



Das *freie 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Tryptophanals* wurde aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit 0.1 *n* NaOH in wäbr. Lösung und Extraktion mit Äther isoliert. Kristalle vom Schmp. 155–156°.



<sup>17)</sup> F. R. ATHERTON, H. T. OPENSHAW und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] 1945, 382.

*Reinigung und Isolierung des Tryptophanals durch Papierchromatographie:* Die nach Reduktion von Tryptophan-methylester erhaltene schwachgelbe, klare Reaktionslösung wurde i. Vak. bei einer Badtemperatur von höchstens 50° fast bis zur Trockne eingedampft und der verbleibende Rückstand mit 50 ccm absol. Äthanol behandelt. Die Lösung wurde filtriert, erneut i. Vak. eingeengt und der noch feuchte Rückstand in 100 ccm absol. Äthanol aufgenommen. 0.01 ccm der äthanol. Lösung mit ca. 500  $\gamma$  Tryptophanal wurden papierchromatographisch unter Verwendung von wassergesätt. Butanol als Fließgemisch aufgetrennt. Bei der Lokalisierung des Tryptophanals auf einem Teststreifen durch Besprühen mit einer salzsäuren Lösung von Ehrlichs Aldehyd zeigten sich 2 Flecken mit  $R_F$  0.65 und 0.90. Die Substanz mit  $R_F$  0.90 zeigt beim Besprühen mit Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung Rotfärbung und stellt somit das Tryptophanal dar, während der Fleck mit  $R_F$  0.65 von Tryptophan-methylester herrührt. Der Bereich um  $R_F$  0.9 wurde aus nicht besprühten, vakuumgetrockneten Papierchromatogrammen ausgeschnitten und das Tryptophanal mit Wasser eluiert. Die Konzentration der erhaltenen Lösung konnte spektrophotometrisch durch Messung der Extinktion bei 260  $m\mu$  bestimmt werden; als Bezugswerte wurden die Extinktionen von Tryptophanal-Lösungen bekannten Gehaltes verwendet.

## WILHELM KUCHEN und HANS BUCHWALD \*)

Zur Kenntnis der Organophosphorverbindungen, I

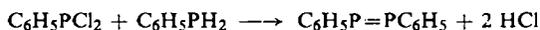
### Das Tetraphenyl-cyclo-tetraphosphin

Aus dem Institut für Anorganische Chemie und Elektrochemie  
der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 9. Juli 1958)

Dem durch Umsetzung von  $C_6H_5PCl_2$  mit  $C_6H_5PH_2$  in Äther in fast quantitativer Ausbeute erhaltenen „Phosphobenzol“ kommt die Formel  $(C_6H_5P)_4$  zu; es besitzt wahrscheinlich eine  $P_4$ -Ringstruktur. Eine Reihe von Umsetzungen und Derivaten dieses Tetraphenyl-cyclo-tetraphosphins wird beschrieben. Die Elektronendonatorqualitäten der  $P_4$ -Ringatome erweisen sich als sehr gering. Die Annahme von MAHLER und BURG<sup>4)</sup>, daß die Ringstruktur durch zusätzliche  $p\pi-d\pi$ -Bindungen zwischen den einzelnen P-Atomen und ihren beiden jeweiligen Ringnachbarn stabilisiert wird, scheint sich demnach zu bestätigen.

Im Jahre 1877 erhielten A. MICHAELIS und H. KÖHLER<sup>1)</sup> durch Umsetzung von Phenylphosphin mit Phenyldichlorphosphin nach



eine bei 149–150° schmelzende gelbe Substanz, der sie eine dem Azobenzol analoge Struktur zuschrieben und die sie dementsprechend als „Phosphobenzol“ bezeichneten.

\*) S. Dissertat. Techn. Hochschule Aachen 1958.

1) Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 807 [1877].