

116. Emil Fischer: Synthese des Traubenzuckers.

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 11. März.)

Die *d*-Mannose, deren Synthese vor Kurzem beschrieben wurde¹⁾, ist mit dem Traubenzucker stereo-isomer²⁾. Da beide Zucker bei der Einwirkung von Phenylhydrazin das gleiche Osazon liefern, so beruht ihre Verschiedenheit, bei Zugrundelegung der Le Bel - van 't Hoff'schen Betrachtungsweise, auf der Asymmetrie des in der nachfolgenden Formel



mit dem Zeichen as_1 markirten Kohlenstoffatoms³⁾. Leider sind die Methoden, welche wir für die Verwandlung stereo-isomerer Verbindungen ineinander kennen, bei den so leicht veränderlichen Zuckerarten selbst nicht anwendbar.

Viel bequemer ist die experimentelle Behandlung der zugehörigen Säuren. Ich habe deshalb die letzteren für den Versuch gewählt und mich dabei von folgender Betrachtung leiten lassen:

In der Mannose und der Mannonsäure ist höchst wahrscheinlich das zuvor als as_1 bezeichnete Kohlenstoffatom nicht optisch wirksam, sondern spielt eine ähnliche Rolle wie die beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome in der Traubensäure. Dafür sprechen folgende gewichtige Gründe:

1. In der Lävulose, welche die Ketongruppe enthält, hat gerade dieses Kohlenstoffatom seine Asymmetrie eingebüsst. Durch Reduction lässt sich nun die Lävulose sehr leicht in Mannit verwandeln. Das Kohlenstoffatom der Ketongruppe wird dadurch wieder asymmetrisch. Da nun aber bei einer derartigen Entstehung von asymmetrischen Kohlenstoffatomen durch Synthese nach der bisherigen Erfahrung immer die beiden optischen Modificationen zu gleicher Zeit gebildet werden (ich erinnere nur an die Reduction der Brenztraubensäure zu inactiver Milchsäure⁴⁾), so folgt daraus, dass auch in dem Mannit und der Mannonsäure das Kohlenstoffatom as_1 optisch unwirksam ist.

2. Die der Mannonsäure optisch entgegengesetzte Arabinosecarbonsäure entsteht aus Arabinose durch Anlagerung von Blausäure. Dabei wird das Kohlenstoffatom der im Zucker enthaltenen Aldehydgruppe asymmetrisch. Da dieses aber wiederum durch die Synthese

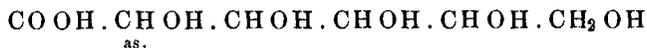
1) Diese Berichte XXIII, 370.

2) Diese Berichte XXII, 374.

3) Diese Berichte XXII, 375.

4) J. Wislicenus: Ann. Chem. Pharm. 126, 227.

bewirkt wird, so gilt auch hier der Schluss, dass das in der Formel der Arabinose-carbonsäure



wieder mit as_1 bezeichnete Kohlenstoffatom optisch unwirksam ist. Das Gleiche muss mithin auch für die Mannonsäure angenommen werden.

Die Mannonsäure kann sich also zur Gluconsäure verhalten entweder wie die Traubensäure zu einer der beiden activen Weinsäuren, oder wie die Traubensäure zur Mesoweinsäure. Im ersteren Falle würde es möglich sein, die Mannonsäure in Gluconsäure und eine zweite isomere Verbindung zu spalten. Im zweiten Falle war mehr Aussicht vorhanden, die Umwandlung der beiden Säuren ineinander bei höherer Temperatur zu bewirken.

Die Spaltung der *d*-Mannonsäure habe ich bisher vergeblich vergeblich versucht. Besonders geeignet dafür erschien das Cinchoninsalz, welches in Alkohol recht leicht löslich ist, während das gluconsaure Cinchonin sich selbst in heissem Alkohol ziemlich schwer löst. Aber alle Variationen der Krystallisation führten nicht zum Ziele, dagegen ist mir die Verwandlung beider Säuren in einander durch Erhitzen mit Chinolin gelungen. Ich wählte diese tertiäre Base, um die Bildung von amidartigen Producten zu verhindern. Sie bietet ausserdem den Vortheil, dass sie mit den Säuren ein flüssiges Gemisch giebt und wieder leicht von denselben getrennt werden kann. Jede der Säuren liefert beim Erhitzen mit Chinolin auf 140° ein Gemisch von beiden, gerade so wie Traubensäure und Mesoweinsäure beim Erhitzen mit Wasser.

In dem Gemisch ist die Mannonsäure nach der Entfernung des Chinolins leicht zu erkennen, weil sie beim Abdampfen in das schön krystallisirende Lacton übergeht. Für die Isolirung der Gluconsäure war dagegen eine besondere Trennungsmethode nöthig. Ich habe dieselbe in der verschiedenen Löslichkeit der Brucinsalze gefunden.

Verwandlung der Gluconsäure in Mannonsäure.

Reiner gluconsaurer Kalk wurde genau mit Oxalsäure zersetzt und die wässrige Lösung der Gluconsäure zum Syrup verdampft. Dieses Product, ein Gemisch von Gluconsäure und ihrem Lacton, welches aber noch soviel Wasser enthielt, um das letztere in Säure zurückzuverwandeln, wurde mit der doppelten Menge Chinolin im Oelbade erhitzt, so dass nach dem Verdampfen des überschüssigen Wassers die Temperatur des Gemisches 40 Minuten auf 140° blieb. Die Flüssigkeit färbt sich dabei dunkel, aber ohne dass eine erhebliche Zersetzung der darin enthaltenen Säuren eintritt. Zur Entfernung des Chinolins wird dieselbe mit Wasser und überschüssigem reinem Barythydrat versetzt und mit

Wasserdampf destillirt. Nachdem dann der Baryt genau mit Schwefelsäure ausgefällt ist, hinterlässt die mit Thierkohle entfärbte Flüssigkeit beim Eindampfen einen Syrup. Der letztere erstarrte nach einigen Tagen zum Theil krystallinisch. Die Krystalle, durch Aufstreichen auf Thon von der Mutterlauge befreit, liefern beim Waschen mit Alkohol und späterem Umkrystallisiren aus heissem Alkohol reines d. Mannonsäurelacton, welches durch den Schmelzpunkt und das specifische Drehungsvermögen identificirt wurde.

Da bei der Reinigung des Lactons eine erhebliche Menge verloren geht, so diente für die Bestimmung der Ausbeute das Brucinsalz. Dasselbe wurde aus dem Gemische der beiden Säuren in derselben Weise dargestellt, wie bei dem nachfolgenden Versuche. 5 g Gluconsäure gaben 5.8 g mannon-saures Brucin. Das entspricht 1.9 g Mannonsäure oder 38 pCt. der angewandten Gluconsäure.

Verwandlung der *d*-Mannonsäure in Gluconsäure.

Dieselbe gelingt genau unter denselben Bedingungen, wie die zuvor beschriebene umgekehrte Ueberführung der Mannonsäure in Gluconsäure. Offenbar stellt sich also beim Erhitzen je einer der beiden Säuren mit Chinolin ein Gleichgewichtszustand ein. Für den Versuch diente ganz reines d. Mannonsäurelacton.

20 g desselben wurden mit 5 g Wasser und 40 g Chinolin in einem auf 150—155° erhitzten Oelbade erwärmt. Als nach 20 Minuten aus der klaren Mischung das überschüssige Wasser verdampft war, wurde die Temperatur der Flüssigkeit selber während 40 Minuten auf 140° gehalten. Dieselbe färbt sich dabei dunkel und erstarrt beim Erkalten krystallinisch. Sie wurde ohne Isolirung der Krystalle mit einer Lösung von 40 g krystallisirtem Barythydrat versetzt, dann bis zur völligen Vertreibung des Chinolins mit Wasserdampf destillirt, nun mit Schwefelsäure genau ausgefällt und das gelbe Filtrat auf etwa 150 ccm eingedampft. Zur Abscheidung der Mannonsäure muss jetzt das Säuregemisch in das Brucinsalz verwandelt werden. Man kocht deshalb die wässerige Lösung $\frac{1}{2}$ Stunde mit 60 g Brucin, welches völlig gelöst wird. Beim längeren Stehen in der Kälte fällt das überschüssige Brucin zum grösseren Theil krystallinisch aus. Das Filtrat wird bis zur beginnenden Krystallisation des mannon-sauren Brucins verdampft und noch heiss in die 25fache Menge kochenden absoluten Alkohols eingegossen. Sofort beginnt die Krystallisation des mannon-sauren Salzes, welches in absolutem Alkohol fast unlöslich ist und die Flüssigkeit breiartig erfüllt. Das Salz wird nach etwa 15 Minuten heiss abfiltrirt. Seine Menge betrug 40 g, das entspricht 12 g Lacton oder 60 pCt. der angewandten Menge.

Das alkoholische Filtrat wird verdampft, der rückständige Syrup in Wasser gelöst und mit 20 g krystallisirtem Barythydrat zersetzt.

Das ausfallende Brucin erstarrt nach kurzer Zeit krystallinisch. Um den in Lösung gebliebenen Theil der Base zu entfernen, wird das wässrige Filtrat wieder zum Syrup verdampft und mit heissem Alkohol behandelt. Dabei geht das Brucin in Lösung, während die Barytverbindungen zurückbleiben. Letztere werden wieder in Wasser gelöst, der Baryt genau mit Schwefelsäure ausgefällt und die Lösung mit etwas Thierkohle behandelt. Das Filtrat enthält die Gluconsäure, welche zunächst zur Reinigung in das Phenylhydrazid verwandelt wurde.

Zu dem Zwecke wurde die auf 30ccm verdampfte Flüssigkeit mit 3 g Phenylhydrazin und der entsprechenden Menge Essigsäure 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Erkalten fiel das Hydrazid krystallinisch aus; mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen war dasselbe nahezu rein und wog 2.5 g. Das Filtrat gab beim Einengen eine zweite Krystallisation von 0.7 g Hydrazid. Die Gesamtausbeute an Hydrazid beträgt also 16 pCt. des angewandten Mannonsäurelactons, und da die Hydrazidbildung keineswegs quantitativ verläuft, sondern nach früheren Versuchen¹⁾ im besten Falle 80 pCt. der Theorie liefert, so darf man annehmen, dass mindestens 15 pCt. des Mannonsäurelactons in Gluconsäure verwandelt wurden. Wahrscheinlich ist aber die Menge derselben beträchtlich grösser, da die umständliche Isolirung der Säure mit erheblichen Verlusten verknüpft ist.

Das Hydrazid wird durch einmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser unter Zusatz von wenig Thierkohle in völlig farblosen, glänzenden Blättchen erhalten, welche alle Eigenschaften des Gluconsäurephenylhydrazids zeigen. Das Präparat schmolz, gerade so wie früher beobachtet wurde²⁾, beim raschen Erhitzen gegen 200°, während der Schmelzpunkt des Mannonsäurephenylhydrazids unter den gleichen Bedingungen bei 214—216° liegt.

Zur weiteren Identifizirung wurde das Hydrazid endlich nach der früher beschriebenen Methode³⁾ in das Kalksalz verwandelt, das letztere schied sich aus der sehr concentrirten Lösung beim mehrstündigen Stehen in sehr feinen Nadeln ab, welche in den bekannten blumenkohlähnlichen Aggregaten aus der Flüssigkeit herauswuchsen. Die Art der Krystallisation ist für den gluconsauren Kalk recht charakteristisch und ermöglicht seine Unterscheidung von dem Salze der Mannonsäure.

Für die Analyse wurde das Salz nochmals aus Wasser umkrystallisirt und bei 105° bis zum constanten Gewichte getrocknet.

¹⁾ Diese Berichte XXII, 2730.

²⁾ Diese Berichte XXII, 2730.

³⁾ loc. cit.

Die Zahlen führen zu der Formel $(C_6H_{11}O_7)_2Ca + H_2O$. Genau dasselbe Resultat gab die Analyse von gluconsaurem Kalk, welcher aus Traubenzucker gewonnen und mehrmals aus Wasser umkrystallisirt war.

		Berechnet	
		für $(C_6H_{11}O_7)_2Ca$	für $(C_6H_{11}O_7)_2Ca + H_2O$
C	33.49		32.14 pCt.
H	5.12		5.36 »
Ca	9.3		8.93 »
		Gefunden	
		für Salz synthetisch	für Salz aus Traubenzucker
C	32.23 —		32.22 pCt.
H	5.52 —		5.42 »
Ca	8.96 9.10		8.93 »

Dieses Resultat steht in Einklang mit der Angabe von Herzfeld über die Zusammensetzung des Salzes, während Kiliani¹⁾ dasselbe wasserfrei erhielt.

Auch in optischer Beziehung verhielt sich das synthetische Product gerade so wie gluconsaurer Kalk.

Ein anderer Theil des synthetischen Hydrazids wurde in das Barytsalz verwandelt. Dasselbe zeigte ebenfalls alle Eigenschaften des gluconsauren Baryts.

Endlich habe ich noch von der synthetisch gewonnenen Säure das Cinchoninsalz dargestellt. Es zeigte denselben Schmelzpunkt 187° und die geringe Löslichkeit in Alkohol, sowie die charakteristische Krystallform des gluconsauren Salzes.

Man kann nach alledem die Identität der synthetisch gewonnenen Säure mit der Gluconsäure nicht mehr bezweifeln.

Die hier beschriebene Umwandlung der Mannonsäure in Gluconsäure kann zweifellos in mannigfacher Weise variirt werden. Sie gelingt z. B., wie ich schon vorläufig angegeben habe²⁾, auch bei höherer Temperatur bei 170°; nur tritt dabei ein Verlust durch eine secundäre Zersetzung der Säure ein. Man wird ferner dasselbe Resultat bei Anwendung anderer Basen erhalten und endlich lässt sich das gleiche auch bei niederen Temperaturen erreichen. So habe ich beobachtet, dass schon bei der Darstellung von mannonensaurem Brucin durch Kochen des Lactons mit überschüssigem Brucin in wässriger Lösung eine allerdings recht kleine Menge von Gluconsäure entsteht. Dieselbe bleibt bei der Abscheidung des mannonensauren Salzes durch absoluten Alkohol in Lösung und kann nach den zuvor beschriebenen Methoden isolirt werden.

¹⁾ Kiliani, Ann. Chem. Pharm. 205, 184 und diese Berichte XVII, 1299.

²⁾ Diese Berichte XXIII, 394.

Verwandlung der Gluconsäure in Traubenzucker.

Dieselbe gelingt sehr leicht in kalter saurer Lösung mit Natriumamalgam. Für den Versuch diente Gluconsäure, welche aus dem reinen Kalksalz durch Zersetzen mit Oxalsäure gewonnen war.

Die wässrige Lösung der Säure wird zunächst auf dem Wasserbade zum dicken Syrup eingedampft, um möglichst viel Säure in ihr Lacton zu verwandeln. Völlig gelingt diese Ueberführung nicht, auch ist die Isolirung des Lactons ziemlich schwierig. Der Syrup scheidet erst bei mehrtägigem Stehen eine reichliche Menge von sehr feinen Nadeln ab, welche höchst wahrscheinlich das Lacton sind, und welche ich später genauer beschreiben werde.

Für die Reduction wurde der Syrup in 9 Theilen Wasser gelöst, die Flüssigkeit bis zum Gefrieren abgekühlt, mit einer kleinen Menge Schwefelsäure versetzt und dann Natriumamalgam in kleinen Parteen zugegeben. Beim Schütteln wird dasselbe sehr rasch verbraucht und der Wasserstoff völlig fixirt. Durch häufigen Zusatz von kleinen Mengen Schwefelsäure muss die Reaction dauernd sauer gehalten werden. Als die achtfache Menge des Syrups an Natriumamalgam eingetragen war, wurde wenig Wasserstoff mehr absorbirt und deshalb die Operation unterbrochen.

Die Ausbeute an Zucker ist hier nicht so gut, wie bei der Mannonsäure und Arabinosecarbonsäure; höchst wahrscheinlich deshalb, weil die Gluconsäure nur unvollständig in das Lacton übergeht und gerade die Lactonbildung so wichtig für die in Frage stehende Reduction der Säuren ist.

Für die Isolirung des Zuckers wurde die Lösung schwach alkalisch gemacht, filtrirt, dann genau neutralisirt, bis zur beginnenden Krystallisation des Natriumsulfates verdampft und in viel heissen absoluten Alkohol eingegossen.

Die ausfallenden Natronsalze müssen wieder in wenig Wasser gelöst und in der gleichen Weise behandelt werden, bis die Krystallmasse keinen Zucker mehr enthält. Beim Verdampfen der alkoholischen Lösungen bleibt ein Syrup, welcher neben Traubenzucker noch organische Natronsalze enthält. Die völlige Reinigung des Zuckers ist nicht ganz leicht; sie gelingt aber durch Auskochen des Syrups mit grossen Mengen absoluten Alkohols. Wird das alkoholische Filtrat stark eingengt, so fällt in der Kälte nochmals eine kleine Menge Natronsalz aus und dann liefert die Lösung auf wiederholten vorsichtigen Zusatz von kleinen Mengen Aether beim längeren Stehen reinen krystallisirten, wasserfreien Traubenzucker. Derselbe gab folgende Reactionen:

Er schmolz gerade so wie die Kontrollprobe von reiner Dextrose zwischen $140 - 146^{\circ}$.

Seine concentrirte wässrige Lösung gab mit essigsaurem Phenylhydrazin in der Kälte keinen Niederschlag, in der Hitze dagegen reines *d*-Phenylglucosazon.

Seine zweiprocentige Lösung drehte unmittelbar nach der Auflösung der Krystalle in 1 Dcm.-Rohr 1.94° nach rechts, nach 18 Stunden war die Drehung auf 1.04° zurückgegangen. Die letzte Zahl würde einer specifischen Drehung von $+52.0^{\circ}$ entsprechen. Die Differenz mit der specifischen Drehung des reinen Traubenzuckers $+52.7$ liegt bei der angewandten verdünnten Lösung innerhalb der Versuchsfehler.

Endlich lieferte der Zucker beim Erhitzen mit Diphenylhydrazin in alkoholischer Lösung das sehr charakteristische Dextrosediphenylhydrazon. Die letztere Verbindung schmilzt bei $162\text{--}163^{\circ}$, krystallisirt aus heissem Wasser sehr leicht in farblosen, glänzenden Prismen und ist für die Erkennung der Dextrose sehr geeignet ¹⁾.

Man ist also jetzt im Stande, vom Glycerin und sogar vom Formaldehyd bis zum Traubenzucker zu gelangen. Allerdings ist der Weg recht lang und es erscheint gewiss sehr wünschenswerth, denselben durch einfachere Methoden zu kürzen.

Wie dieses Resultat für die theoretische Betrachtung des Assimilationsprocesses der Pflanzen verwerthet werden kann, bedarf keiner weiteren Erörterung; aber die Entscheidung darüber, ob die so einfache und wahrscheinlich klingende Baeyer'sche Hypothese der Wirklichkeit entspricht, kann doch meines Erachtens nur durch den physiologischen Versuch getroffen werden.

Die Methode, welche von der Mannonsäure zur Gluconsäure führt, lässt sich unzweifelhaft auch auf die anderen Säuren der Zuckergruppen anwenden. Ich werde diese Versuche sofort in Angriff nehmen und hoffe, dadurch vor Allem aus der Arabinosecarbonsäure die optischen Antipoden der Gluconsäure und des Traubenzuckers zu gewinnen.

Bei diesen Versuchen bin ich ebenfalls von Hrn. Dr. J. Hirschberger unterstützt worden, wofür ich demselben herzlichsten Dank sage.

¹⁾ Die Verbindung wird nächstens von Hrn. Rudolph Stahel ausführlich beschrieben werden.