

Mittheilungen.

332. Emil Fischer: Synthesen in der Zuckergruppe ¹⁾.

(Vortrag, gehalten in der Sitzung vom 23. Juni.)

Meine Herren!

Zwei ausgezeichnete Fachgenossen sind bereits der Einladung des Vorstandes unserer Gesellschaft gefolgt und haben in grossen Zügen ein Bild von den neuesten theoretischen Errungenschaften der organischen Chemie vor Ihnen entworfen.

Wenn ich als Dritter es wage, Ihnen die schlichten Resultate einer Experimental-Untersuchung vorzutragen, so geschieht es in der Ueberlegung, dass die Fortentwicklung der Hypothesen durch die Aufindung neuer Thatsachen vorbereitet wird und dass ferner der organischen Chemie durch die hundertfältigen Beziehungen zur Physiologie, Industrie und den Erfordernissen des täglichen Lebens noch andere Aufgaben, als die Ausbildung ihrer Theorien, erwachsen.

Für das Studium der chemischen Processe im Thier- und Pflanzenkörper ist nächst den Eiweisskörpern keine Gruppe von Kohlenstoffverbindungen so wichtig, wie die Kohlenhydrate, und als Nahrungsmittel nehmen sie unstreitig die erste Stelle ein. Wegen ihrer hervorragenden praktischen Bedeutung sind sie denn auch von den ersten Anfängen der organischen Chemie bis auf unsere Tage der Gegenstand zahlloser Untersuchungen gewesen. Wenn trotzdem die Kenntniss dieser Körperklasse im Vergleich zu anderen Gebieten unserer Wissenschaft recht lückenhaft geblieben ist, so liegt das zumeist an den eigenthümlichen Schwierigkeiten, welche sie durch ihre physicalische Beschaffenheit der experimentellen Behandlung darbieten. Als die einfachsten Glieder der Gruppe galten bis vor wenigen Jahren die Zucker von der Formel $C_6H_{12}O_6$.

¹⁾ Der ursprüngliche Vortrag ist im Nachfolgenden durch Zufügung der Literatur und mancher historischen Notizen derart erweitert, dass er eine vollständige Uebersicht über meine Arbeiten auf diesem Gebiete giebt.

Ich hoffe dadurch, demjenigen, welcher sich über die in vielen Mittheilungen zerstreuten Thatsachen unterrichten will, einige Mühe zu ersparen. Dagegen konnten fremde Arbeiten nur soweit berücksichtigt werden, als sie in directem Zusammenhange mit meinen Versuchen stehen.

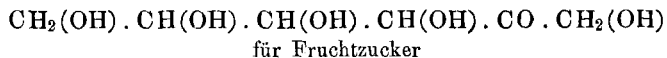
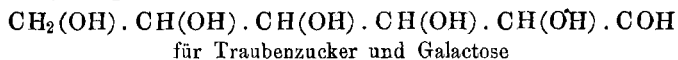
So lange das Gebiet der Synthese verschlossen und man auf die Producte des Thier- und Pflanzenreiches angewiesen war, blieb ihre Zahl gering, wie die nachfolgende Zusammenstellung zeigt:

Zuckerarten: $C_6H_{12}O_6$ (1886),
 Traubenzucker,
 Fruchtzucker,
 Galactose,
 Sorbinose.

In naher Beziehung zu denselben steht die Arabinose, welche von ihrem Entdecker Scheibler für ein Isomeres des Traubenzuckers gehalten, aber im Jahre 1887 von Kiliani¹⁾ als eine Verbindung von der Formel $C_5H_{10}O_5$ charakterisirt wurde. Einige andere Substanzen, welche früher irrthümlicher Weise in die Zuckergruppe eingereiht wurden, wie der Inosit und die damit identische Dambose, sind seitdem durch Maquenne²⁾ als Abkömmlinge des Hexamethylens erkannt worden, und wieder andere, wie die Phlorose³⁾, Crocose³⁾, Cerebrose⁴⁾ sind als chemische Individuen gestrichen.

Von den vier übrig gebliebenen Zuckern ist die seltene Sorbinose wenig untersucht. Nach den neuesten Mittheilungen von Kiliani und Scheibler⁵⁾ scheint dieselbe die gleiche Constitution, wie der Fruchtzucker zu besitzen. Dagegen war die Structur der drei anderen wichtigen Zuckerarten vor Beginn meiner Arbeit im wesentlichen festgestellt.

Die jetzt gebräuchlichen Formeln:



sind aus folgenden Thatsachen abgeleitet. Trauben- und Fruchtzucker werden durch Natriumamalgam in Mannit verwandelt; unter denselben Bedingungen liefert die Galactose Dulcit. Mannit und Dulcit sind aber wegen der Fähigkeit, sechs Acetylene aufzunehmen und mit Jodwasserstoff normales Hexyljodid zu liefern, als die sechswerthigen Alkohole des normalen Hexans zu betrachten.

Traubenzucker und Galactose geben ferner bei gemässiger Oxydation durch Chlor- oder Bromwasser die einbasische Glucon- resp. Galactonsäure und bei fortgesetzter Oxydation die zweibasische Zucker- resp. Schleimsäure. Sie enthalten demnach die Aldehydgruppe.

¹⁾ Diese Berichte XX, 339.

²⁾ Compt. rend. 104.

³⁾ Diese Berichte XXI, 988.

⁴⁾ Thierfelder, Zeitschr. für physiol. Chemie XIV, 209.

⁵⁾ Diese Berichte XXI, 3276.

Der von Zincke¹⁾ und V. Meyer²⁾ gegen diesen Schluss erhobene Einwurf, dass auch Ketone mit der Gruppe $\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot (\text{OH})$, z. B. das Acetylcarbinol in Oxysäuren verwandelt werden können, war meines Erachtens nicht gerechtfertigt; denn die Bildung der Glucon- und Galactonsäure erfolgt in saurer Lösung, während die Ueberführung des Acetylcarbinols in Milchsäure nur durch alkalische Oxydationsmittel bewerkstelligt wurde. In letzterem Falle kann zunächst aus dem Carbinol der Aldehyd, das Methylglyoxal entstehen, welches aber unter dem Einfluss des Alkalis sofort in Milchsäure übergehen muss.

Im Gegensatz zu den beiden Aldehyden wird der Fruchtzucker von kaltem Bromwasser äusserst langsam angegriffen, und bei Einwirkung stärkerer Oxydationsmittel zerfällt er unter Bildung von kohlenstoffärmeren Producten³⁾.

Alle drei Zucker verbinden sich endlich ebenso, wie die gewöhnlichen Aldehyde oder Ketone mit der Blausäure. Durch Verseifung der zunächst gebildeten Cyanhydrine entstehen drei verschiedene Säuren $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_8$, welche durch Kochen mit Jodwasserstoff in Heptylsäuren verwandelt werden. Traubenzucker und Galactose liefern hierbei normale Heptylsäure, während aus dem Fruchtzucker Methylbutylessigsäure erhalten wurde.

Durch diese von H. Kiliani⁴⁾ ersonnene Methode, welche ich als den grössten Fortschritt in der Erforschung der Zuckergruppe während der letzten Decennien bezeichnen darf, wurde die alte Formel des Traubenzuckers bestätigt und ferner die obige Ketonformel des Fruchtzuckers in unzweideutiger Weise festgestellt. Auf dieselbe Art ermittelte Kiliani für die Arabinose⁵⁾ die Structur:



Mit der Anlagerung der Blausäure war ferner der erste erfolgreiche Schritt für die Synthese kohlenstoffreicherer Verbindungen aus den natürlichen Zuckerarten gethan.

Eine weitere Stütze hat endlich die Formel des Traubenzuckers und der Galactose in jüngster Zeit erhalten durch die Beobachtung, dass sie gerade so, wie die einfachen Aldehyde, Hydrazone⁶⁾ und Oxime⁷⁾ bilden. Der einzige Einwand gegen die Aldehydformel, welcher bis heute aufrecht erhalten wird, betrifft die Indifferenz der Zucker gegen

¹⁾ Diese Berichte XIII, 636 und Ann. Chem. Pharm. 216, 318.

²⁾ Diese Berichte XIII, 2344.

³⁾ Kiliani, Ann. Chem. Pharm. 205, 175.

⁴⁾ Diese Berichte XVIII, 3066; XIX, 221, 767, 1128.

⁵⁾ Diese Berichte XX, 339.

⁶⁾ Fischer, diese Berichte XX, 824.

⁷⁾ Rischbieth, diese Berichte XX, 2673.

die fuchsinschweflige Säure¹⁾. Aber derselbe verliert an Bedeutung, wenn man bedenkt, dass bisher kein einfacher Oxyaldehyd der Fettgruppe mit diesem Reagens geprüft wurde. Es scheint mir deshalb zur Zeit nicht gerechtfertigt zu sein, die Aldehydformel, welche alle einfachen Metamorphosen der beiden Verbindungen erklärt, durch eine andere zu ersetzen.

Wie Sie sehen, sind die Formeln der drei Zuckerarten aus einem Beobachtungsmaterial hergeleitet, welches vollständig genug schien, um der Synthese als Grundlage zu dienen.

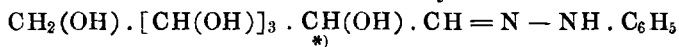
Aber anders stand es mit den Methoden, welche für die Erkennung und die Isolirung dieser Producte in Gebrauch waren.

Wer es jemals versucht hat, den Trauben- oder Fruchtzucker nur aus Salzlösungen in der früher üblichen Weise in reinem Zustande zu gewinnen, der wird mir zugeben, dass es so ganz unmöglich ist, ein derartiges künstliches Product aus einem Gemenge mit anderen organischen Verbindungen abzuscheiden und als chemisches Individuum zu charakterisiren.

Diesen Mangel an Methoden habe ich selbst lebhaft empfunden, als ich vor nunmehr sieben Jahren zum ersten Mal die Synthese eines Zuckers aus der Bromverbindung des Acroleins bewerkstelligen wollte. Durch Zersetzung des Bromids mit kaltem Barytwasser erhielt ich damals einen Syrup, welcher die gewöhnlichen Zuckerreactionen zeigte. Aber alle Bemühungen, aus dem Rohproduct ein reines Präparat zu isoliren, blieben erfolglos. Das gelang erst vier Jahre später, nachdem in dem Phenylhydrazin ein brauchbares Mittel für diesen Zweck gefunden war²⁾.

Die Wechselwirkung zwischen der Base und den Zuckerarten lässt sich leicht in folgender Weise zeigen (Versuch). Versetzt man eine warme etwa 10procentige wässerige Lösung von Traubenzucker mit einer Auflösung von Phenylhydrazin in verdünnter Essigsäure, so färbt sich das Gemisch sofort gelb. Beim weiteren Erhitzen auf dem Wasserbade beginnt nach 10—15 Minuten die Abscheidung von feinen, gelben Nadeln, welche schliesslich die Flüssigkeit breiartig erfüllen. Dieselben haben die Zusammensetzung $C_{18}H_{22}N_4O_4$, führen den Namen Glucosazon und entstehen durch Zusammentritt von einem Molekül Zucker und zwei Molekülen Phenylhydrazin.

Die Bildung dieser Substanz erfolgt aber in zwei Phasen³⁾. Zuerst vereinigt sich der Zucker ähnlich den gewöhnlichen Aldehyden mit einem Molekül der Base zu einem Hydrazon von der Formel:



*)

¹⁾ V. Meyer, diese Berichte XIII, 2343.

²⁾ Diese Berichte XVII, 579.

³⁾ Diese Berichte XX, 822.

Aehnlich verhalten sich die optischen Isomeren der Mannose und dann noch verschiedene künstlich gewonnene Zucker mit sieben, acht und neun Kohlenstoffatomen.

Hier ist die Fällung des Hydrazons bei weitem das beste Mittel, nicht allein für die Erkennung, sondern auch für die Isolirung und Reinigung des Zuckers; denn der letztere kann aus dem Hydrazon durch Spaltung mit Salzsäure leicht regenerirt werden, wie folgender Versuch Ihnen zeigt. Wird fein gepulvertes Mannosephenylhydrazon mit der vierfachen Menge rauchender Salzsäure (spec. Gew. 1.19) von gewöhnlicher Temperatur übergossen, so löst es sich beim kräftigen Umschütteln rasch zu einer klaren braunen Flüssigkeit, indem zunächst das salzsaure Salz entsteht. Nach 1—2 Minuten macht sich die Spaltung des Hydrazons bemerkbar; denn es beginnt nun die Krystallisation von salzsaurem Phenylhydrazin. Die Reaction ist nach 10—15 Minuten beendet und die Abscheidung des Zuckers aus der filtrirten Flüssigkeit bietet keine Schwierigkeit.

Ungleich werthvoller sind die in Wasser fast unlöslichen Osazone für die Bearbeitung der Zuckergruppe geworden. Sie krystallisiren verhältnissmässig leicht und fallen selbst aus den verdünntesten Lösungen heraus. Sie unterscheiden sich ferner durch Löslichkeit, Schmelzpunkt und optisches Verhalten und werden deshalb jetzt häufig zur Erkennung der natürlichen Zucker benutzt.

Die Derivate der letzteren sind in der folgenden Tabelle sammt den für die Unterscheidung wichtigen Merkmalen zusammengestellt:

Glucosazon, $C_{18}H_{22}N_4O_4$. Entsteht aus Traubenzucker, Fruchtzucker, Mannose, Glucosamin und Isoglucosamin. In Wasser fast unlöslich, in heissem Alkohol schwer löslich. Schmelzpunkt gegen 205° . Dreht in Eisessig gelöst nach links.

Galactosazon, $C_{18}H_{22}N_4O_4$. Aus Galactose. In Wasser fast unlöslich, in Alkohol etwas leichter löslich, als das vorhergehende. Schmelzpunkt gegen 193° . Zeigt in Eisessig gelöst keine wahrnehmbare Drehung.

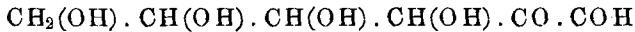
Sorbinosazon, $C_{18}H_{22}N_4O_4$. Aus Sorbinose. In Wasser fast unlöslich; in heissem Alkohol leicht löslich. Schmelzpunkt 164° .

Lactosazon, $C_{24}H_{32}N_4O_9$. Aus Milchzucker. In 80—90 Theilen heissem Wasser löslich. Schmelzpunkt gegen 200° . Wird durch verdünnte Schwefelsäure in das in Wasser fast unlösliche Anhydrid $C_{24}H_{30}N_4O_8$ verwandelt.

Maltosazon, $C_{24}H_{32}N_4O_9$. Aus Maltose. In etwa 75 Theilen heissem Wasser löslich. Schmelzpunkt gegen 206° . Liefert kein Anhydrid.

Arabinosazon, $C_{17}H_{20}N_4O_3$. Aus Arabinose. In heissem Wasser wenig, in heissem Alkohol leicht löslich. Schmelzpunkt gegen 160° . Zeigt in alkoholischer Lösung keine Drehung.

Gelingen ebenfalls durch den Versuch erläutern. Uebergiesst man sehr fein gepulvertes Glucosazon mit der zehnfachen Menge rauchender Salzsäure, so färbt es sich dunkelroth und geht zum kleineren Theil mit der gleichen Farbe in Lösung; es verwandelt sich hierbei in sein Hydrochlorat, welches indessen schon durch Wasser wieder zersetzt wird. Erwärmt man nun das Gemisch rasch auf 40°, so erfolgt beim kräftigen Umschütteln klare Lösung. Dieselbe wird nur 1 Minute lang auf 40° gehalten und dann bis auf 25° abgekühlt; jetzt beginnt eine reichliche Krystallisation von salzsaurem Phenylhydrazin, welche Ihnen die Spaltung des Osazons anzeigt. Zugleich schlägt die dunkelrothe Färbung der Flüssigkeit in dunkelbraun um. In weiteren 10 Minuten ist die Reaction beendet. Aus der filtrirten Flüssigkeit kann nach Entfernung der Salzsäure das Glucoson als unlösliche Bleiverbindung abgeschieden werden. Dasselbe ist zwar bisher nicht krystallisirt erhalten und deshalb auch nicht analysirt worden, aber seine Reactionen, welche denen des Glyoxals und der 1,2-Diketone völlig entsprechen, lassen keinen Zweifel darüber, dass die Verbindung der Aldehyd des Fruchtzuckers ist und die Formel



besitzt.

Charakteristisch ist besonders ihr Verhalten gegen Phenylhydrazin. Die kalte, wässrige Lösung trübt sich nach Zusatz von essigsauerm Phenylhydrazin sehr rasch und nach 5—10 Minuten ist ein dichter Niederschlag von Glucosazon entstanden (Versuch).

Mit den aromatischen Orthodiaminen vereinigte sich das Glucoson ebenfalls und bildet schön krystallisirende Chinoxalinderivate.

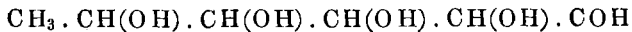
Besonders interessant ist endlich seine Verwandlung durch nascenten Wasserstoff; denn durch Erwärmen mit Zinkstaub und Essigsäure wird es völlig in Fruchtzucker übergeführt.

Dieses Verfahren führt mithin vom Traubenzucker über das Osazon und Oson zum Fruchtzucker und man darf erwarten, mit Hülfe desselben aus allen Aldehydzuckern die meist noch unbekanntenen Ketonzucker zu gewinnen. Will man von letzteren zum Aldehyd zurückkehren, so ist der Umweg über den Alkohol nöthig. Bleiben wir bei dem vorigen Beispiel stehen, so gestaltet sich der Uebergang folgendermaassen: der Fruchtzucker wird bekanntlich durch Natriumamalgam leicht zu Mannit reducirt. Aus diesem lässt sich dann durch vorsichtige Oxydation mit Salpetersäure der Aldehyd, die Mannose und daraus ferner, wie ich später noch zeigen werde, der Traubenzucker gewinnen.

Die Osazone können bei dem Studium der Zuckerarten noch für verschiedene andere Zwecke benutzt werden.

Da die Formeln $C_6H_{12}O_6$, $C_5H_{10}O_5$, $C_7H_{14}O_7$ u. s. w. die gleiche procentische Zusammensetzung verlangen, so kann die Analyse des Zuckers allein niemals über die Anzahl der Kohlenstoffatome entscheiden; man ist vielmehr gezwungen, ein Derivat zu analysiren. Hierfür sind nun die Osazone am meisten geeignet, da sie in der Regel sehr leicht rein erhalten werden. Benutzt wurden sie bisher für die Feststellung der empirischen Formel bei der Arabinose ¹⁾, dem Sorbin ²⁾ und der Xylose ³⁾.

In anderen Fällen bieten sie ein neues Hilfsmittel, um die Constitution eines Zuckers zu ermitteln. So wurde früher die Rhamnose (Isodulcit) als sechswerthiger Alkohol, als ein Analogon des Mannits, betrachtet, obschon man ihre reducirende Wirkung auf alkalische Kupferlösung kannte. Die Anwendung der Hydrazinprobe, welche ein Osazon ⁴⁾ $C_6H_{10}O_3(N_2H \cdot C_6H_5)_2$ lieferte, zeigte indessen, dass die wasserfreie Rhamnose ein Zucker $C_6H_{12}O_5$ ist, für welchen später die Structurformel



ermittelt wurde ⁵⁾.

Ein anderes Beispiel bietet der Milchzucker, welcher bekanntlich ein Anhydrid von gleichen Molekülen Traubenzucker und Galactose ist. Seine Fähigkeit, ein Osazon zu bilden, beweist nun, dass er noch einmal die Gruppe $-CH(OH)-COH$ enthält. Da ferner das aus dem Osazon entstehende Oson beim Kochen mit verdünnten Säuren in Galactose und Glucoson zerfällt, so ist in dem Milchzucker offenbar die Aldehydgruppe des Traubenzuckermoleküls unverändert vorhanden ⁶⁾.

Dieser Schluss, welcher durch die Gewinnung der Lactobionsäure ⁷⁾ und durch deren Hydrolyse bestätigt wurde, hat zu einer neuen Anschauung über die Constitution des Milchzuckers und der nahe verwandten Maltose geführt.

Besonders werthvoll sind endlich die Hydrazone und Osazone für die Auffindung von neuen Zuckern und zuckerähnlichen Substanzen geworden. Letztere werden verhältnissmässig leicht durch gemässigte Oxydation der mehrwerthigen Alkohole gewonnen. Die erste Beobachtung dieser Art wurde meines Wissens von Carlet ⁸⁾ gemacht.

¹⁾ Kiliani, diese Berichte XX, 345.

²⁾ E. Fischer, diese Berichte XX, 827.

³⁾ Tollens und Wheeler, Ann. Chem. Pharm. 254, 315.

⁴⁾ Fischer und Tafel, diese Berichte XX, 1091.

⁵⁾ Fischer und Tafel, diese Berichte XXI, 2173. Vergl. auch Maquenne, Compt. rend. 109, 603.

⁶⁾ Fischer, diese Berichte XXI, 2633.

⁷⁾ Fischer und Meyer, diese Berichte XXII, 361.

⁸⁾ Jahresberichte für Chemie 1860, 250.

Derselbe erhielt durch Erwärmen von Dulcit mit verdünnter Salpetersäure eine Flüssigkeit, welche die alkalische Kupferlösung stark reducirte und sich mit Alkalien gelb färbte.

Ausführlicher ist der gleiche Process ein Jahr später von Gorup-Besanez¹⁾ bei dem Mannit studirt worden. Als Oxydationsmittel verwandte er Platinmohr und atmosphärischen Sauerstoff und erhielt so einen amorphen, gährbaren Zucker, die sogenannte Mannitose, welche indess von den natürlichen Verbindungen durch die optische Inactivität verschieden sein sollte.

Erst nach 23 Jahren wurde der interessante Versuch Gorup's durch Dafert²⁾ mit besseren Hilfsmitteln wiederholt. Er kam zu dem Schlusse, dass die Mannitose ein Gemenge von Fruchtzucker mit anderen unbekanntem Producten sei, deren Isolirung ihm nicht möglich war.

Ausgerüstet mit dem neuen Reagens habe ich 1887 die Oxydation des Mannits von Neuem studirt. Bei Anwendung von verdünnter Salpetersäure erhielt ich neben Fruchtzucker einen zweiten Zucker, welcher im Gegensatze zu den bis dahin bekannten Verbindungen ein schwerlösliches Hydrazon lieferte. Es ist die zuvor schon erwähnte Mannose.

Ihre weitere Untersuchung, welche ich gemeinschaftlich mit Dr. Hirschberger unternahm, führte zu dem überraschenden Resultate, dass sie die gleiche Structur, wie der Traubenzucker, besitzt, dass sie der wahre Aldehyd des Mannits ist, während der Traubenzucker einer stereoisomeren Reihe angehört³⁾.

Ursprünglich ein Kunstproduct, ist die Mannose bald im Pflanzenreiche gefunden worden, zuerst von Tollens und Gans⁴⁾ durch Hydrolyse des Salepschleimes, später von R. Reiss⁵⁾ als Spaltungsproduct der sogenannten Reservecellulose. Die letztere findet sich in manchen Palmfrüchten, besonders reichlich in der Steinnuss, und die Späne, welche bei der Fabrikation von Steinnussknöpfen abfallen, sind ein billiges und ergiebiges Rohmaterial für die Gewinnung des Zuckers.

Die Kenntniss der Mannose ist für die Erforschung der Zuckergruppe von besonderem Einfluss gewesen; denn die Beobachtung, dass die aus dem Zucker entstehende Mannonsäure das optische Isomere der Arabinosecarbonsäure ist, lieferte den Schlüssel für die Aufklärung der Mannitgruppe. Ich werde später auf diesen Punkt zurückkommen.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 118, 257.

²⁾ Diese Berichte XVII, 227 und Zeitschrift des Vereins für Rübenzuckerindustrie 1884.

³⁾ Diese Berichte XXII, 374.

⁴⁾ Ann. Chem. Pharm. 249, 256.

⁵⁾ Diese Berichte XXII, 609; vergl. auch diese Berichte XXII, 3218.

Aehnlich dem Dulcitol und Mannit werden nun auch die einfacheren mehrwerthigen Alkohole, der Erythrit und das Glycerin durch vorsichtige Oxydation in zuckerartige Producte verwandelt. Dr. Tafel und ich haben dieselben als Erythrose und Glycerose ¹⁾ bezeichnet und in Form ihrer schön krystallisirenden Osazone isolirt.

Unsere Publication hat eine Reclamation von Seiten des Hrn. Grimaux ²⁾ zur Folge gehabt, in welcher berichtet wird, dass er ein Jahr zuvor in dem Sitzungsprotokoll der chemischen Gesellschaft zu Paris eine Notiz über die Bereitung des Glycerinaldehyds und dessen Fähigkeit, mit Bierhefe zu gähren, gegeben habe. Aber die Isolirung des Productes und der Beweis, dass es Glycerinaldehyd sei, war ihm aus Mangel an geeigneten Methoden nicht gelungen. Dem gegenüber muss ich auf eine viel ältere, in Vergessenheit gerathene Angabe von J. van Deen ³⁾ aus dem Jahre 1863 verweisen. Derselbe beobachtete, dass aus dem Glycerin sowohl durch Salpetersäure, wie durch Elektrolyse ein Körper entsteht, welcher die alkalische Kupferlösung stark reducirt und der Gährung fähig ist. Seine Behauptung, derselbe sei krystallisirbarer Zucker, ist allerdings von verschiedenen Seiten angefochten worden; aber Niemand hat die Bildung der reducirenden Substanz bestritten. Da endlich sowohl unsere, wie Hrn. Grimaux's Versuche die Angaben van Deen's nach dieser Richtung bestätigen, so muss er als der erste Beobachter der Glycerose betrachtet werden.

Indessen der Beweis, dass dieselbe ein Derivat des Glycerins von der Formel $C_3H_6O_3$ sei, wurde erst von uns durch die Analyse des Osazons geliefert. Aber auch dieses Resultat giebt noch keine Entscheidung über die Frage, ob das Product der Aldehyd oder das Keton des Glycerins ist, da beide das gleiche Osazon liefern müssen. Dass die Glycerose vielmehr als ein Gemisch der beiden betrachtet werden muss, konnte später aus folgenden Beobachtungen geschlossen werden. Durch verdünntes Alkali wird dieselbe verzuckert und dabei entsteht neben anderen Producten die später zu besprechende α -Acrose, zu deren Bildung Glycerinaldehyd ⁴⁾ erforderlich ist. Ferner verbindet sich die Glycerose mit Blausäure und durch Verseifung des intermediär gebildeten Cyanhydrins erhielten wir Trioxyisobuttersäure, welche nur aus dem Keton, d. h. dem Dioxyaceton, entstehen kann ⁵⁾.

¹⁾ Diese Berichte XX, 1088.

²⁾ Compt. rend. 104, 1276; vergl. diese Berichte XX, 3384.

³⁾ Jahresberichte für Chemie 1863, 501 und Tydschrift voor Geneeskunde Jahrgang 4 und 5.

⁴⁾ Diese Berichte XX, 3385.

⁵⁾ Diese Berichte XXII, 106.

Am bequemsten gewinnt man die Glycerose durch Oxydation des Glycerins mit Brom und Natriumcarbonat. Dieses Verfahren ist auch besonders geeignet, um den Process in der Vorlesung zu zeigen.

Man löst zu dem Zwecke 10 g Glycerin und 35 g krystallisirte Soda in 60 g warmem Wasser, kühlt auf Zimmertemperatur und giesst 15 g Brom hinzu. Dasselbe löst sich beim Umschütteln, und sofort beginnt die Entwicklung von Kohlensäure; die Reaction ist zwar erst nach einer halben Stunde beendet, aber schon nach zwei Minuten lässt sich die Entstehung der Glycerose beweisen. Ich nehme dafür eine Probe der Flüssigkeit, übersättige sie zur Zerstörung der unterbromigen Säure bis zur Entfärbung mit schwefliger Säure und füge dann nach dem Uebersättigen mit Alkali Fehling'sche Lösung hinzu. Beim Erwärmen erfolgt jetzt Rothfärbung und Abscheidung von Kupferoxydul (Versuch).

Auf dieselbe Art lässt sich die Verwandlung des Mannits in Fruchtzucker demonstrieren ¹⁾ (Versuch).

Am reinsten gewinnt man die Glycerose durch Einwirkung von Bromdampf auf die Bleiverbindung des Glycerins ²⁾; aber das so gewonnene Präparat besteht zum grössten Theil aus Dioxyceton. Die Bereitung von reinem Glycerinaldehyd ist bisher ein ungelöstes Problem von keineswegs untergeordnetem Interesse geblieben.

Alle bisher besprochenen Versuche, meine Herren, waren nur Vorbereitungen für die Synthese der natürlichen Zucker. Sie sind durch den Endzweck der Arbeit nach und nach geradezu erzwungen worden. Wenn ich mich jetzt dem letzteren zuwende, so glaube ich Ihre Aufmerksamkeit zunächst wieder für einige historische Notizen in Anspruch nehmen zu dürfen.

Der Gedanke, den Traubenzucker künstlich darzustellen, dürfte fast ebenso alt sein, wie die organische Synthese selber.

Liebig und Andere haben oft genug auf die Wichtigkeit des Problems aufmerksam gemacht, und manche Notiz der älteren Literatur lässt keinen Zweifel darüber, dass man sich ernstlich mit der Realisirung der Idee beschäftigte.

Halten wir aber an dem Grundsätze fest, dass bei der Bearbeitung solcher Aufgaben der thatsächliche Erfolg allein eine Förderung der Wissenschaft bedeutet, so beginnt die Geschichte der Zuckersynthese erst vor 29 Jahren mit der Entdeckung des Methylenitans durch Butlerow ³⁾.

¹⁾ Man löst 5 g Mannit und 12 g Soda in 40 g Wasser und fügt nach dem Erkalten 5 g Brom hinzu.

²⁾ Diese Berichte XXI, 2635.

³⁾ Ann. Chem. Pharm. 120, 295; Compt. rend. 53, 145.

Er gewann dasselbe durch vorsichtigen Zusatz von Kalkwasser zu einer heissen Lösung von Trioxymethylen, dem Polymeren des Formaldehyds, und beschreibt es als schwach gelben, süß schmeckenden Syrup, welcher die gewöhnlichen Zuckerreaktionen zeigt, aber optisch inactiv ist und mit Bierhefe nicht zu gähren scheint. Die Zusammensetzung des Productes glaubt er vorläufig durch die Formel $C_7H_{14}O_6$ ausdrücken zu können, bemerkt jedoch, dass die Analysen des Syrups schwankende Resultate ergeben haben. Ueber die Bedeutung seiner Beobachtung ist Butlerow nicht im Zweifel, denn er schliesst seine kurze, aber bemerkenswerthe Abhandlung mit dem Satze: »Und wenn man, so lässt sich sagen, dass hier das erste Beispiel für die totale Synthese eines zuckerartigen Körpers vorliegt.«

Allgemeinere Beachtung scheint der Butlerow'sche Versuch erst gefunden zu haben, nachdem mein verehrter Lehrer A. von Baeyer¹⁾ ihn als Grundlage für seine bekannte Hypothese über die Zuckerbildung in der Pflanze benutzt hatte. Er wurde nun verschiedentlich wiederholt, aber ohne bemerkenswerthe Resultate.

Erst durch die Arbeiten von Oskar Löw²⁾ hat diese merkwürdige Synthese eine erhebliche Förderung erfahren. Durch eine glückliche Modification der eleganten Methode, welche die Wissenschaft Hrn. A. W. von Hofmann verdankt, schuf er zunächst ein bequemes und ergiebiges Verfahren für die Bereitung des Formaldehyds³⁾ und gab dadurch sich und Anderen die Möglichkeit, die Condensation desselben in grösserem Maassstabe zu studiren. Er zeigte dann, dass die Verzuckerung des Aldehyds durch Kalkwasser auch bei gewöhnlicher Temperatur stattfindet; den so erhaltenen süßen Syrup nannte er Formose, gab ihm die Formel $C_6H_{12}O_6$ und erklärte ihn für verschieden vom Methylenitan, welches höchstens 20 pCt. Formose und im Uebrigen die Zersetzungsproducte dieses Zuckers enthalte. Leider ist Hr. Löw in seinen Schlüssen über den Bereich seiner Beobachtungen hinausgegangen und seine Behauptung, dass die Formose verschieden vom Methylenitan und der erste künstliche Zucker sei, hat lebhaften Widerspruch namentlich von seiten des Hrn. Tollens gefunden.

Gerade so wie dem Methylenitan fehlte auch der Formose die Fähigkeit, mit Hefe zu gähren und mit Salzsäure Lävulinsäure zu bilden. Insbesondere war die von Löw gewählte Formel $C_6H_{12}O_6$ nicht genügend bewiesen; denn die Analysen eines solchen Syrups können darüber nicht entscheiden, und das einzige krystallisirte

¹⁾ Diese Berichte III, 67.

²⁾ Journ. für prakt. Chem. 33, 321.

³⁾ Vergl. Tollens, diese Berichte XIX, 2133.

Derivat der Formose, das Osazon sollte nach den Analysen von Löw nicht die Formel $C_{18}H_{22}N_4O_4$, sondern $C_{18}H_{22}N_4O_3$ besitzen.

Wäre dieselbe richtig gewesen, so hätte man der Formose die Formel $C_6H_{12}O_5$ geben und sie als ein Isomeres der Rhamnose betrachten müssen. Dieser Widerspruch in der Arbeit des Hrn. Löw hat mich veranlasst, seine und Butlerow's Versuche zu wiederholen und mit Hilfe des Phenylhydrazins zu prüfen¹⁾.

Dabei hat sich ergeben, dass Methylenitan und Formose im wesentlichen dasselbe, d. h. Gemische verschiedener zuckerartiger Verbindungen sind. In beiden Fällen ist das Hauptproduct ein Zucker, welcher in der That die Formel $C_6H_{12}O_6$ besitzt, dessen Osazon gegen 144° schmilzt und die normale Zusammensetzung $C_{15}H_{22}N_4O_4$ hat. Für diese Verbindung, welche übrigens mit dem Traubenzucker nur eine ganz entfernte Aehnlichkeit zeigt, mag der recht gut gewählte Name »Formose« beibehalten werden.

Bei dieser Gelegenheit wurde ein anderer, ungleich interessanterer Zucker beobachtet, welcher in dem Condensationsproduct des Formaldehyds nur in geringer Menge enthalten ist. Sein Osazon zeigte in Schmelzpunkt und Löslichkeit grosse Aehnlichkeit mit dem Glucosazon und konnte später mit dem α -Acrosazon identificirt werden²⁾.

Unmittelbar nach der Publication dieser letzten Beobachtung berichtete O. Löw³⁾ über ein neues Verfahren für die Condensation des Formaldehyds. Beim Erwärmen seiner verdünnten, wässrigen Lösung mit Blei und Magnesiumoxyd gewann er einen syrupösen Zucker, welcher direct gährfähig war. Aber auch dieses von Hrn. Löw als Methose bezeichnete Product ist, wie mir die genauere Untersuchung des Osazons zeigte, nichts anderes als α -Acrose. Nur entsteht dieselbe hier in grösserer Menge als bei der Condensation mit Kalk und aus diesem Grunde zeigt das Rohproduct direct die Fähigkeit, zu gähren.

In die Zwischenzeit (1887) fällt die Entdeckung der Acrosen⁴⁾, welche meiner ganzen Arbeit eine bestimmte Richtung gegeben hat.

Wie bereits erwähnt, wird das Acroleinbromid durch Basen in ein zuckerartiges Product verwandelt.

Für Vorlesungszwecke genügt es, einige Tropfen des Bromids mit stark verdünnter, kalter Natronlauge zu schütteln und die vom ausgeschiedenen Harz filtrirte Flüssigkeit mit Fehling'scher Lösung zu prüfen (Versuch). Das Studium dieser Erscheinung führte Dr. Tafel und mich

1) Diese Berichte XXI, 989.

2) Diese Berichte XXII, 359.

3) Diese Berichte XXII, 475.

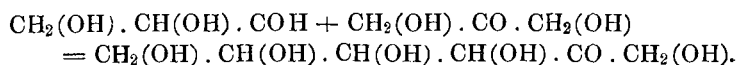
4) Diese Berichte XX, 1093, 2566.

zur Auffindung der Acrosen. In erheblicher Menge entstehen dieselben nur bei sehr vorsichtiger Zersetzung des Bromids durch kaltes Barytwasser. Die Zuckerbildung verläuft dann nach der Gleichung $2\text{C}_3\text{H}_4\text{OBr}_2 + 2\text{Ba}(\text{OH})_2 = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 2\text{BaBr}_2$. Die Isolirung des Zuckers gelingt nur durch Ueberführung in das Osazon. Wir konnten dadurch den Nachweis liefern, dass bei jener Reaction neben anderen noch unbekanntem Producten zwei isomere Zucker $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ entstehen, welche als α - und β -Acrose unterschieden wurden.

Ungleich bequemer ist die Bereitung dieser beiden Verbindungen aus der Glycerose ¹⁾, welche schon durch verdünntes Alkali in der Kälte zu Zucker condensirt wird. Es genügt die Lösung von Glycerose, welche ich früher durch Einwirkung von Brom und Soda auf Glycerin dargestellt habe, mit Natronlauge schwach zu übersättigen und zwei Tage bei 0° stehen zu lassen, um alle Glycerose in Zucker zu verwandeln. Der Vorgang entspricht der empirischen Gleichung $2\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3 = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

Auch hierbei entstehen verschiedene zuckerartige Verbindungen, von welchen nur die beiden Acrosen in Form ihrer Osazone isolirt wurden.

Die α -Acrose, welche übrigens auch bei diesem Verfahren nur in kleiner Menge gewonnen wird, entsteht wahrscheinlich nach Art der Aldolbildung aus gleichen Molekülen Glycerinaldehyd und Dioxy-aceton.



Der Vorgang findet unter Bedingungen statt, welche auch in der Pflanze gegeben sind und ist deshalb vom physiologischen Standpunkte aus sehr viel interessanter, als die Bildung von Zucker aus Acroleinbromid. Die gleiche Bemerkung gilt noch mehr für die oben erwähnte Verwandlung des Formaldehyds in α -Acrose.

Die Eigenschaften des α -Acrosazons waren recht geeignet, unsere Aufmerksamkeit zu erwecken; denn es ist dem Glucosazon täuschend ähnlich und unterscheidet sich davon wesentlich nur durch die optische Inactivität.

Es lag deshalb die Vermuthung nahe, welche später zur Gewissheit geworden ist, dass die α -Acrose die inactive Form des Trauben- oder Fruchtzuckers sei. Und doch hat es trotz dieses einfachen Zusammenhanges noch jahrelanger Arbeit bedurft, um von der Acrose zu den natürlichen Zuckern zu gelangen.

Die nächste und grösste Schwierigkeit bereitete uns die Rückverwandlung des α -Acrosazons in den Zucker. Das gelang in be-

¹⁾ Diese Berichte XX, 3384.

friedigender Weise erst, nachdem die früher besprochene Methode, welche vom Glucosazon über das Oson zum Fruchtzucker führt, aufgefunden war.

Wendet man dieses Verfahren auf das Acrosazon an, so resultirt ein süßer Syrup, welcher mit Bierhefe gährt, mit Salzsäure Lävulinsäure bildet und endlich durch Natriumamalgam in einen schön krystallisirenden sechswerthigen Alkohol, den α -Acrit verwandelt wird ¹⁾. Der letztere zeigte nun wiederum mit dem Mannit so auffallende Aehnlichkeit, dass wir darin die inactive Form des letzteren vermuthen durften.

Damit schien der Weg für die Synthese der natürlichen Zuckerarten gebahnt. Aber ein anderes Hinderniss stellte sich dem weiteren Vordringen entgegen, die Beschaffung des Materials.

Bedenken Sie, dass ein Kilo Glycerin in Folge der zahlreichen Operationen und der theilweise recht schlechten Ausbeuten nur 0.2 g Acrit liefert, so werden Sie begreifen, dass eine Fabrik für Acrose hätte entsehen müssen, um uns aus der Verlegenheit zu helfen.

Wir wurden dadurch gezwungen, die Arbeit hier abzubrechen; es musste ein anderer Weg gefunden werden.

Solche chemische Untersuchungen, bei welchen die Materialfrage mit jedem Schritte schwieriger wird, möchte ich dem Bau eines Tunnels vergleichen. Ist der Gebirgstock nicht zu breit, so gelingt es, den Stollen in der einen Richtung durchzutreiben. Im anderen Falle ist der Ingenieur genöthigt, die Arbeit auch von der entgegengesetzten Seite zu beginnen. Aber er befindet sich in der glücklichen Lage, durch genaue Vermessungen den Angriffspunkt bestimmen zu können und hat die Sicherheit, im Innern beide Strecken zusammenzuführen.

Unsere Wissenschaft ist leider noch lange nicht deductiv genug, um solche Berechnungen zu gestatten.

Der Chemiker darf deshalb von Glück reden, wenn er von zwei entgegengesetzten Punkten seine Stollen durch die Materie treibt und im Innern, sei es auch nach einigen Zickzackzügen, die Verbindung findet.

Um Ihnen zu zeigen, wie ein solch' glücklicher Zufall mich zum Ziele führte, muss ich zu den natürlichen Zuckerarten zurückkehren.

Die Mannose ist der Aldehyd des Mannits und wird dementsprechend durch Bromwasser in die einbasische Mannonsäure $C_6H_{12}O_7$ verwandelt.

Man sollte glauben, dass die Ausführung einer so einfachen Reaction keine besondere Mühe machen kann. Aber die Säure wird durch die übrigen Oxydationsproducte verhindert, zu krystallisiren;

¹⁾ Diese Berichte XXII, 97.

dasselbe gilt von ihren Salzen und um dieselbe nur zu reinigen, musste zuvor wieder ein neues Verfahren ermittelt werden.

Auch hier hat das Phenylhydrazin geholfen. Denn es bildet mit den Säuren der Zuckergruppe beim Erwärmen in wässriger Lösung schön krystallisirende Hydrazide¹⁾, aus welchen durch Spaltung mit Barytwasser die Säure leicht regenerirt wird. Die so gereinigte Mannonsäure²⁾ verwandelt sich beim Abdampfen der wässrigen Lösung in das schön krystallisirte Lacton $C_6H_{10}O_6$.

Eine Verbindung der gleichen Zusammensetzung war einige Jahre zuvor von Kiliani³⁾ aus der Arabinose durch Anlagerung von Blausäure erhalten worden. Beide Lactone sind nun zum Verwechseln ähnlich, aber sie drehen das polarisirte Licht in verschiedenem Sinne und verbinden sich in wässriger Lösung zu einer dritten, optisch inactiven Substanz⁴⁾.

Sie bilden also offenbar ein Analogon der Rechts- und Linksweinsäure und bieten das erste Beispiel dieser Art von Isomerie in der Zuckergruppe.

Um nun die gleiche Erscheinung auf die Mannose zu übertragen, ist es nur nöthig, die drei Lactone in Zucker überzuführen. Das gelingt überraschend leicht durch Reduction mit Natriumamalgam in kalter schwefelsaurer Lösung.

Diese neue Reaction⁵⁾, welche ich als das folgenreichste Resultat der ganzen Arbeit bezeichnen kann, lässt sich ebenfalls leicht demonstrieren. Zu der kalten, zehnpromcentigen, wässrigen Lösung von 3 g Mannonsäurelacton füge ich abwechselnd verdünnte Schwefelsäure und Natriumamalgam, sodass die Reaction stets sauer bleibt.

Wird die Einwirkung des Amalgams durch starkes Schütteln befördert, so nimmt der Versuch kaum mehr als fünf Minuten in Anspruch. Die vom Quecksilber getrennte Flüssigkeit reducirt jetzt sehr stark die Fehling'sche Lösung und giebt mit essigsauerm Phenylhydrazin in der Kälte nach einigen Minuten einen Niederschlag von Mannosephenylhydrazon (Versuch).

Auf dieselbe Art entsteht aus der Arabinosecarbonsäure die isomere, links drehende Mannose und aus dem dritten Lacton ein inactiver Zucker. Durch weitere Reduction werden diese drei Zucker in drei optisch verschiedene Mannite verwandelt und wir erhalten so im Ganzen 9 Verbindungen, welche sich in drei optische Reihen einordnen lassen.

¹⁾ Fischer und Passmore, diese Berichte XXII, 2728.

²⁾ Fischer und Hirschberger, diese Berichte XXII, 3219.

³⁾ Diese Berichte XIX, 3034.

⁴⁾ Diese Berichte XXIII, 370.

⁵⁾ Diese Berichte XXII, 2204 und XXIII, 930.

In der nachfolgenden Tabelle, welche alle jetzt bekannten Glieder der Mannitreihe übersichtlich darstellt, sind dieselben in der Mannosegruppe zusammengestellt und durch die Zeichen d., l. und i. [von dexter, laevus und inactiv] unterschieden.

Mannit-Reihe.		
l. Fructose.	i. Fructose. (α -Acrose).	d. Fructose. (Fruchtzucker).
—	i. Glucoson.	d. Glucoson.
Mannose-Gruppe.		
l. Mannonsäure. (Arabinosecarbonsäure).	i. Mannonsäure.	d. Mannonsäure.
l. Mannose.	i. Mannose.	d. Mannose.
l. Mannit.	i. Mannit. (α -Acrit).	d. Mannit.
l. Mannozykensäure. (Metazykensäure).	*) i. Mannozykensäure.	*) d. Mannozykensäure.
Glucose-Gruppe.		
*) l. Gluconsäure.	*) i. Gluconsäure.	d. Gluconsäure.
*) l. Glucose.	*) i. Glucose.	d. Glucose. (Traubenzucker).
Alkohole fehlen.		
*) l. Zuckersäure.	*) i. Zuckersäure.	d. Zuckersäure.

Unmittelbar darunter finden Sie drei weitere Verbindungen, welche in demselben Verhältniss der optischen Isomerie zu einander stehen und als Mannozykensäuren bezeichnet sind. Die Verbindung der linken Reihe ist die von Kiliani aus der Arabinosecarbonsäure gewonnene sogenannte Metazykensäure¹⁾. Die beiden Isomeren entstehen auf dieselbe Art aus der i. und d. Mannonsäure durch Oxydation mit Salpetersäure. In der Tafel finden Sie ferner drei als Fructose bezeichnete Zucker. Die d. Verbindung ist der gewöhnliche Fruchtzucker und das darunter stehende d. Glucoson sahen Sie früher aus dem gewöhnlichen Glucosazon entstehen. Die drei anderen Verbindungen dieser Gruppe sind Producte der Syntese.

Auf die neuen Körper der Glucosegruppe, welche auch den Traubenzucker enthält, werde ich später zurückkommen.

Hier, meine Herren, sind wir nun an dem Punkte angelangt, wo die analytische Untersuchung mit der synthetischen Arbeit zusammenstösst.

*) Die mit Sternchen bezeichneten Verbindungen sind neu, sollen aber in nächster Zeit beschrieben werden.

¹⁾ Diese Berichte XX, 341 und 2710.

Denn der *i.* Mannit ist identisch mit dem synthetischen α -Acrit und ferner liess sich leicht beweisen, dass die aus dem Osazon regenerirte α -Acrose nichts anderes ist als *i.* Fructose¹⁾. Um die Synthese der natürlichen Zucker zu vollenden, ist jetzt nur noch der Uebergang von der mittleren inactiven Reihe zu den Seitenreihen zu suchen.

Für die Verwandlung inactiver Substanzen in optisch active kennen wir durch die grundlegenden Arbeiten von Pasteur zwei Methoden, theilweise Vergärung durch Pilze oder Spaltung durch Krystallisation der Salze. Bei den Zuckerarten lässt sich nur das erste Verfahren anwenden. Den von Pasteur und anderen Chemikern benutzten Schimmel- oder Spaltpilzen ist hier die Hefe vorzuziehen.

Eine wässrige Lösung der synthetischen α -Acrose geräth durch Bierhefe nach kurzer Zeit in lebhafte Gärung, welche nach ein bis zwei Tagen beendet ist; die vorher inactive Flüssigkeit dreht dann stark nach rechts und giebt ein rechts drehendes Glucosazon; sie enthält eben die *l.* Fructose, welche von der Hefe übrig gelassen wird²⁾.

Dass hier ein Zucker, welcher stark nach rechts dreht, als *l.* Verbindung aufgeführt ist, wird Manchen von Ihnen überraschen. Aber die Zeichen *d.* und *l.* sollen nicht in jedem einzelnen Falle das regellos wechselnde Drehungsvermögen, sondern vielmehr den chemischen Zusammenhang dieser Verbindungen ausdrücken. Der Buchstabe *d.* ist allerdings für die Gruppe der natürlichen Zucker deshalb gewählt worden, weil die meisten nach rechts drehen; aber derselbe muss consequenter Weise auch für den Fruchtzucker beibehalten werden, welcher trotz der Linksdrehung der gleichen geometrischen Reihe wie die *d.* Mannose angehört.

Bei der *i.* Mannose ist die Wirkung der Bierhefe ganz die gleiche; denn der rechte Theil wird vergohren und die *l.* Mannose bleibt übrig³⁾.

In beiden Fällen verbraucht also die Hefe den Theil der inactiven Substanz, an welchen sie durch ihre Vergangenheit gewöhnt ist.

Diese Methode führt aber nur zu den weniger interessanten Zuckern der linken Reihe. Um die natürlichen Producte, welche in der *d.* Reihe stehen, synthetisch zu gewinnen, ist die chemische Methode nöthig, welche durch folgende Reactionen zum Ziele führt⁴⁾. Der *i.* Mannit wird durch vorsichtige Oxydation mit Salpetersäure in *i.* Mannose und diese durch Bromwasser in *i.* Mannonsäure verwandelt.

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 384 und 387.

²⁾ Diese Berichte XXIII, 389.

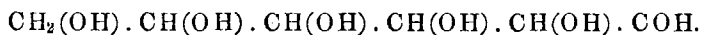
³⁾ Diese Berichte XXIII, 382.

⁴⁾ Diese Berichte XXIII, 389.

Die letztere lässt sich dann durch das Strychnin- oder Morphinsalz in d. und l. Mannonsäure spalten, aus welchen durch Reduction die optisch activen Mannosen und Mannite gewonnen werden.

Von der d. Mannose führt der Weg weiter über das Glucosazon zur d. Fructose.

Von der Mannitreihe bleibt jetzt nur noch der Traubenzucker mit seinen Derivaten und Isomeren, welche in der Glucosegruppe der früheren Tabelle zusammengestellt sind, für die Synthese übrig. Wie schon erwähnt, ist derselbe mit der Mannose stereoisomer ¹⁾. Da beide Zucker dasselbe Glucosazon liefern, so beruht die Isomerie auf der Asymmetrie des in der nachfolgenden Formel mit * markirten Kohlenstoffatoms ²⁾;



Man durfte deshalb erwarten, dass die gegenseitige Verwandlung beider Verbindungen möglich sein werde. Bei den leicht zersetzlichen Zuckern ist allerdings der Versuch nicht ausführbar. Aber er gelingt um so leichter bei den zugehörigen Säuren, und zwar durch Erhitzen mit Chinolin³⁾. Ich wählte diese tertiäre Base, weil sie keine amidartigen Verbindungen bilden kann, und weil sie sich ferner aus dem Reaktionsgemisch so leicht wieder entfernen lässt.

Wird Gluconsäure mit Chinolin auf 140° erhitzt, so verwandelt sie sich zum Theil in Mannonsäure; umgekehrt liefert die letztere unter den gleichen Bedingungen eine erhebliche Menge von Gluconsäure.

Diese Beobachtungen erinnern an die bekannte gegenseitige Verwandlung der Traubensäure und Mesoweinsäure.

¹⁾ Dass die frühere Annahme, der Traubenzucker sei der Aldehyd des Mannits, irrtümlich ist, hat die Auffindung der Mannose bewiesen. Ich habe mich davon aber noch weiter durch eine neue Untersuchung der Reduction des Traubenzuckers durch Natriumamalgam überzeugt. Verfährt man in der früher üblichen Weise und lässt die Zuckerlösung über dem Amalgam stehen, so dauert die Operation wochenlang und führt dann allerdings zur Bildung von Mannit, dessen Menge übrigens immer verhältnissmässig klein ist. Verhindert man indessen die schädliche Wirkung des Alkalis durch öftere Neutralisation mit Schwefelsäure und beschleunigt die Wirkung des Amalgams durch andauerndes Schütteln, so verläuft die Reduction ebenso rasch wie bei der Mannose und anderen Aldehydzuckern. Sie ist bei Mengen von 10 g in 12—15 Stunden beendet; man erhält dann aber keinen Mannit; wenigstens ist seine Menge so gering, dass ich ihn nicht isoliren konnte; statt dessen resultirt ein in Alkohol ziemlich leicht löslicher Syrup, welcher jedenfalls den mit Mannit stereoisomeren sechswerthigen Alkohol enthält. (Vergl. übrigens C. Scheibler, diese Berichte XVI, 3010.)

²⁾ Diese Berichte XXII, 374.

³⁾ Diese Berichte XXIII, 799.

Da nun die Gluconsäure durch nascirenden Wasserstoff zu Traubenzucker reducirt wird, so ist damit die totale Synthese des letzteren realisirt.

Genau das gleiche Verfahren führt von der l. Mannonsäure zu den optischen Isomeren der Gluconsäure und des Traubenzuckers, und es freut mich, Ihnen heute diese Producte als neu vorlegen zu können. Dieselben sind in der früheren Tabelle als l. Gluconsäure und l. Glucose angeführt.

Die Gewinnung der l. Gluconsäure aus der l. Mannonsäure durch Erhitzen mit Chinolin bedeutet ihre Synthese; aber das Verfahren ist so umständlich und wenig ergiebig, dass die Säure wohl noch nicht gefunden wäre, wenn ich ihr nicht zuvor auf anderem Wege begegnet und mit ihren Eigenschaften bekannt geworden wäre.

Merkwürdigerweise entsteht diese l. Gluconsäure in reichlicher Menge aus der Arabinose durch Anlagerung von Blausäure neben der von Kiliani isolirten Arabinosecarbonsäure. Die gleichzeitige Bildung von zwei stereoisomeren Producten bei der Addition von Blausäure an Aldehyde, welche hier zum ersten Mal beobachtet wurde, ist sowohl in theoretischer wie in praktischer Beziehung recht beachtenswerth.

Wie zu erwarten war, ist die l. Gluconsäure der d. Verbindung wiederum täuschend ähnlich und beide Säuren verbinden sich in wässriger Lösung zu einer dritten inactiven Substanz, welche selbstständige Salze und andere inactive Derivate liefert.

Aus der l. und i. Gluconsäure gewinnt man einerseits durch Reduction die optischen Isomeren des Traubenzuckers, welche in der Tabelle als l. und i. Glucose aufgeführt sind und andererseits durch Oxydation die l. und i. Zuckersäure.

Abgesehen von den stickstoffhaltigen Producten sind nunmehr nicht weniger als 26 Körper der Mannitreihe bekannt, welche sich in die Fructose-, Mannose- und Glucosegruppe eintheilen lassen.

Man könnte sich versucht fühlen, dieses reiche Material als Prüfstein für die Consequenzen der Le Bel- van't Hoff'schen Theorie zu benutzen. Ich will mich indessen heute mit der Bemerkung begnügen, dass alle Verbindungen noch in den allgemeinen Rahmen der Theorie hineinpassen; dass wir aber die bisherigen Anschauungen über die Vereinigung von isomeren Substanzen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen wahrscheinlich modificiren müssen.

Alle Glieder der Mannitreihe sind durch Uebergänge mit einander verknüpft; alle sind durch directe Synthese zu gewinnen. Einen Ueberblick über den Gang der letzteren giebt die folgende Tafel, welche mit der α -Acrose beginnt.

Wir sind also jetzt im Stande, von einer der einfachsten Kohlenstoffverbindungen, dem Formaldehyd, bis zu den beiden wichtigsten natürlichen Zuckern zu gelangen.

Auf der so gewonnenen Basis führt aber die Synthese noch weiter zu Zuckerarten mit höherem Kohlenstoffgehalt. Jede der vorher genannten »Osen« kann durch Anlagerung von Blausäure in die um ein Kohlenstoffatom reichere Säure verwandelt werden; deren Lacton wird durch Natriumamalgam zum entsprechenden Zucker reducirt und der Aufbau lässt sich dann in der gleichen Weise wiederholen.

Auf diese Art haben Herr Passmore und ich aus der d. Mannose bereits eine Verbindung $C_9H_{18}O_9$ gewonnen, und die Grenze des Verfahrens lässt sich noch nicht absehen. Für die Bezeichnung der zahlreichen synthetischen Producte ist die alte Nomenclatur nicht ausreichend. Ich habe deshalb eine neue¹⁾ vorgeschlagen, welche vorläufig dem Bedürfniss genügen dürfte.

Der Zucker wird nach der Anzahl der Kohlenstoffatome als Triose, Tetrose, Pentose, Hexose, Heptose, Octose, Nonose bezeichnet und die einzelnen isomeren Producte werden durch ein Vorwort, welches die Abstammung ausdrückt, unterschieden; diese Nomenclatur scheint zu collidiren mit dem von Hrn. Scheibler²⁾ gemachten Vorschlag, die Zucker $C_{12}H_{22}O_{11}$ (sog. Saccharosen) als Biosen und diejenigen von der Formel $C_{18}H_{32}O_{16}$ als Triosen zu bezeichnen. In Wirklichkeit aber lassen sich beide Vorschläge leicht combiniren, indem man die Wörter Hexobiosen, Hexotriosen u. s. w. bildet.

Für die generelle Unterscheidung von Aldehyd- und Ketonzucker scheinen die Namen Aldose und Ketose, welche Hr. Armstrong mir privatim vorschlug, recht geeignet.

Am hinderlichsten sind für die Benennung der jetzt bekannten optisch isomeren Zucker die bisher gebräuchlichen Wörter Lävulose und Dextrose. Trotz ihrer berühmten Autoren Berthelot und Kekulé wird man deshalb gut thun, sie fallen zu lassen. An die Stelle von Dextrose kann der alte Name Glucose treten und für Lävulose habe ich schon vorher den unzweideutigen Namen Fructose, auf welchen Hr. Liebermann mich aufmerksam machte, benutzt.

Die Vortheile der neuen Nomenclatur treten deutlich zu Tage in der nachfolgenden Tabelle, welche alle bis jetzt bekannten, einfacheren Zuckerarten enthält.

Triosen	Glycerose (Gemisch von Glycerinaldehyd und Dioxyaceton)
Tetrosen	Erythrose (wahrscheinlich Gemenge von Aldose und Ketose)
Pentosen	Arabinose (Aldose)
	Xylose
	Methylpentose: Rhamnose (Aldose)

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 934.

²⁾ Diese Berichte XVIII, 646.

Hexosen	d.-l.-i. Glucose	(Aldosen)	} Mannitreihe
	d.-l.-i. Mannose		
	d.-l.-i. Fructose	(Ketose)	
	Galactose (Aldose der Dulcitreihe)		
	Sorbinose		
	Formose	} Constitution unbekannt	
	β -Acrose		
	Methylhexose: Rhamnohexose (Aldose)		
Heptosen	Mannoheptose	} Aldosen.	
	Glucoheptose		
	Galaheptose		
	Fructoheptose		
	Methylheptose: Rhamnoheptose		
Octosen	Mannoctose		
	Glucoctose		
Nonosen	Mannononose		

Die Glycerose und Erythrose sind früher ausführlich genug besprochen.

Unter den Pentosen finden Sie die Arabinose und Xylose¹⁾. Die erstere ist ein Aldehyd mit normaler Kohlenstoffkette und gehört zur Reihe der l. Mannose. Die Constitution der zweiten ist noch nicht festgestellt. Darunter steht die Rhamnose, welche als eine Methylpentose mit normaler Kohlenstoffkette betrachtet werden muss.

Die Zahl der Hexosen ist beträchtlich vermehrt. Sie finden dort den Traubenzucker und Fruchtzucker unter den Namen d. Glucose und d. Fructose zusammengestellt mit ihren optischen Isomeren.

Galactose und Sorbinose stehen noch ebenso isolirt, wie früher. Und die beiden letzten synthetisch gewonnenen Producte, Formose und β -Acrose sind noch zu wenig untersucht, als dass man ein Urtheil über ihre Constitution fällen könnte. Ich halte es für unwahrscheinlich, dass dieselben eine normale Kohlenstoffkette enthalten.

Die als Methylhexose angeführte Rhamnohexose ist synthetisch aus der Rhamnose durch Anlagerung von Blausäure dargestellt.

Dasselbe gilt von den nachfolgenden Heptosen, Octosen und Nonosen, deren Ursprung durch die Vornamen Manno-, Gluco-, Gala- und Fructo- bezeichnet wird.

Die meisten dieser Producte übertreffen durch Krystallisationsfähigkeit und Schönheit der Derivate die natürlichen Hexosen.

Das interessanteste darunter ist die Mannononose, denn sie gährt mit Bierhefe ebenso leicht wie der Traubenzucker. Diese Eigenschaft fehlt den Octosen, Heptosen und Pentosen; wir

¹⁾ Wheeler und Tollens, Ann. Chem. Pharm. 254, 304.

finden sie aber bei den meisten Hexosen und der Glycerose. Die Geschmacksrichtung der Hefe ist also offenbar durch die Zahl drei und deren Multiplen definiert.

Vergleichen Sie diese Tafel mit der ersten, welche die Zuckergruppe vor einigen Jahren darstellte, so erkennen Sie den Umfang des neu gewonnenen Gebietes.

Manche dieser künstlichen Zuckerarten werden gewiss noch im Pflanzenreiche gefunden werden. Die Anzeichen dafür sind schon da; denn der siebenwerthige Alkohol, welcher aus der Mannoheptose durch Reduction entsteht, ist identisch mit dem Perseit, welcher in den Früchten von *Laurus Persea* vorkommt und nach der neueren Untersuchung von Maquenne¹⁾ die Formel $C_7H_{16}O_7$ besitzt.

Aber diese Beobachtungen sind nur von untergeordneter Bedeutung; sie bilden gleichsam ein Abfallproduct der neuen Methoden.

Im Mittelpunkte des Interesses steht die Synthese des Trauben- und Fruchtzuckers; denn sie ist geeignet, das Verständniss für einen der merkwürdigsten und grossartigsten physiologischen Processe, der Bildung der Kohlenhydrate in der grünen Pflanze, anzubahnen. Soweit unsere Kenntnisse jetzt reichen, sind Trauben- und Fruchtzucker die ersten Producte der Assimilation und bilden mithin das kohlenstoffhaltige Baumaterial, aus welchem die Pflanze alle übrigen organischen Bestandtheile ihres Leibes bereitet.

Ueber den Verlauf der natürlichen Zuckerbildung ist zur Zeit so gut wie gar nichts bekannt. Alle Erklärungsversuche sind nur Hypothesen, über deren Werth man streiten kann. Wenn ich trotzdem eine derselben hier zur Sprache bringen will, so geschieht es, um den Weg anzudeuten, wie man vielleicht die Resultate meiner Arbeit für das physiologische Experiment verwerthen kann.

Nach der Anschauung von Baeyer wird die Kohlensäure in den grünen Blättern zunächst zu Formaldehyd reducirt und der letztere dann durch Condensation in Zucker verwandelt. Da es bisher nicht gelang, einigermassen erhebliche Quantitäten von Formaldehyd in den Blättern nachzuweisen, so ist es vielleicht aussichtsvoller, andere Zwischenproducte der Reaction, insbesondere die Glycerose, nach den jetzt bekannten Methoden dort zu suchen.

Ungleich interessanter aber erscheint mir eine andere Frage. Die chemische Synthese führt, wie Sie zuvor gesehen, vom Formaldehyd zunächst zu der optisch inactiven Acrose. Im Gegensatze dazu hat man bisher in der Pflanze nur die activen Zucker der d.-Mannitreihe gefunden.

Sind sie die einzigen Producte der Assimilation? Ist die Bereitung optisch activer Substanzen ein Vorrecht des lebenden Organis-

¹⁾ Compt. rend. **107**, 583 und Ann. chim. et phys. [6] **19**, 1.

mus; wirkt hier eine besondere Ursache, eine Art von Lebenskraft? Ich glaube es nicht und neige vielmehr zu der Ansicht, dass nur die Unvollständigkeit unserer Kenntnisse den Schein des Wunderbaren in diesen Vorgang hineinträgt.

Keine bisher bekannte Thatsache spricht direct dagegen, dass die Pflanze zuerst, gerade so wie die chemische Synthese die inactiven Zucker bereitet, dass sie dann dieselben spaltet und die Glieder der d.-Mannitreihe zum Aufbau von Stärke, Cellulose, Inulin u. s. w. verwerthet, während die optischen Isomeren für andere, uns noch unbekanntere Zwecke dienen.

Durch ein genaueres Studium der im Pflanzenreiche vorkommenden Zuckerarten, welches durch die nunmehr gegebenen Methoden wesentlich erleichtert wird, dürfte die Frage bald entschieden werden.

Da diese Betrachtungen mich auf das Grenzgebiet zwischen Chemie und Physiologie geführt haben, so will ich noch ein anderes Problem berühren, dessen experimentelle Behandlung dem Biologen näher liegt, als dem Chemiker.

Die natürlichen Kohlenhydrate sind nächst den Eiweisskörpern das wichtigste Nährmaterial für die Thierwelt, insbesondere für die Pflanzenfresser und über ihr Schicksal im Thierkörper liegen eine grosse Anzahl werthvoller Beobachtungen vor.

Sollte es nicht möglich sein, dieselben ganz oder theilweise durch einige der künstlichen Zuckerarten zu ersetzen; und was wird dann die Folge sein?

Die Mannose, welche dem Traubenzucker so nahe steht und von Hefe so leicht vergohren wird, ist höchst wahrscheinlich auch für das höher organisirte Thier ein Nahrungsmittel; und doch kann die kleine Veränderung des Materials schon entsprechende Veränderungen im Stoffwechsel verursachen.

Wird beim Genuss von Mannose die Leber ein neues Glycogen und die Brustdrüse ein Surrogat für Milchzucker erzeugen; wird der Diabetiker diesen Zucker verbrennen?

Noch sichtbarer müsste die Veränderung im Thierkörper werden, wenn es gelingt, demselben eine Pentose oder Heptose oder gar die leicht gährbare Nonose als Nahrung zu bieten. Man wird dann wohl finden, dass das Blut und die Gewebe ihre Functionen modificiren, dass das Schwein oder die Gans ein anderes Fett und die Biene ein anderes Wachs erzeugt.

Ja der Versuch lässt sich vielleicht noch weiter treiben.

Die assimilirende Pflanze bereitet aus Zucker nicht allein die complicirteren Kohlenhydrate und die Fette, sondern unter Zuhilfenahme anorganischer Stickstoffverbindungen auch die Eiweisskörper.

Dasselbe vermögen die Spalt- und Schimmelpilze.

Wenn es nun möglich wäre, die assimilirende Pflanze oder diese Pilze durch einen anders zusammengesetzten Zucker zu ernähren, so würden sie vielleicht gezwungen, sogar ein anderes Eiweiss zu bilden.

Und dürfen wir dann nicht erwarten, dass das veränderte Baumaterial eine Veränderung der Architectur zur Folge hat? Wir würden so einen chemischen Einfluss auf die Gestaltung des Organismus gewinnen und das müsste zu den sonderbarsten Erscheinungen führen, zu Veränderungen der Form, welche alles weit hinter sich lassen, was man bisher durch Züchtung und Kreuzung erreicht hat.

Die physiologischen Chemiker haben seit der grundlegenden Arbeit von Wöhler und Frerichs¹⁾ hunderte von organischen Substanzen dem Thierkörper einverleibt, um oft in der mühevollsten Weise die Verwandlungsproducte im Harn aufzusuchen; aber sie verwandten fast ausschliesslich Materialien, welche mit den natürlichen Nahrungsmitteln gar keine Aehnlichkeit besitzen.

In der Benutzung der neuen Zuckerarten bietet sich denselben ein weites Arbeitsfeld, dessen Bebauung ungleich merkwürdigere Resultate verspricht.

Die Biologie steht hier vor einer Frage, welche meines Wissens bisher nicht aufgeworfen wurde, welche auch in dieser Form nicht aufgeworfen werden konnte, bevor die Chemie das Material für den Versuch geliefert hatte.

Mag man noch so gering über den Erfolg denken, der experimentellen Prüfung scheint mir dieselbe werth zu sein.

Für den Chemiker bleibt inzwischen bei den Kohlenhydraten selbst noch genug Arbeit übrig. Die Mannitgruppe ist allerdings so vollständig ausgebaut, wie wenige andere Kapitel der organischen Chemie; aber in der Dulcitreihe herrscht noch der frühere Zustand.

Angenommen, sie wäre in nächster Zeit ebenso gründlich bearbeitet, wie die isomere Gruppe, so würden doch erst 8 Hexosen von der Structur des Traubenzuckers bekannt sein, wenn man die inactiven spaltbaren Verbindungen nicht mitzählt.

Die moderne Theorie lässt deren aber nicht weniger als sechszehn voraussehen und nach den Erfahrungen in der Mannitreihe ist es sehr wahrscheinlich, dass sie alle existenzfähig sind. Ja man kann sogar mit einiger Zuversicht voraussagen, dass ihre Darstellung nach den früher geschilderten Methoden nicht allzu schwierig sein wird, sobald es gelingt, die verschiedenen Weinsäuren in die optisch isomeren Trioxybuttersäuren zu verwandeln.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 65, 335.

Eine Aufgabe anderer Art wird der Synthese durch das Beispiel der Pflanze gestellt, welche aus den Hexosen in scheinbar sehr einfacher Art die complicirteren Kohlenhydrate erzeugt. Der Anfang für ihre Gewinnung ist bereits durch die Darstellung der Diglucose und der künstlichen Dextrine gemacht und die chemische Bereitung von Stärke, Cellulose, Inulin, Gummi u. s. w. kann nur eine Frage der Zeit sein.

Ja, es will mir scheinen, dass die organische Synthese, welche Dank den herrlichen Methoden, die wir von den alten Meistern geerbt, in dem kurzen Zeitraum von 62 Jahren den Harnstoff, die Fette, viele Säuren, Basen und Farbstoffe des Pflanzenreiches, ferner die Harnsäure und die Zuckerarten erobert hat, vor keinem Producte des lebenden Organismus zurück zu scheuen braucht.

333. Eug. Lellmann: Ueber die Coniceine.

[Vorläufige Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 14. Juli.)

Nachdem es mir gelungen war, die Constitution des γ -Coniceins zu erforschen, habe ich es unternommen, die Atomanordnung des gleichfalls von A. W. Hofmann¹⁾ beschriebenen α -Coniceins zu ermitteln. Nach diesem Autor entsteht die Base 1) durch Behandlung des Conydrins mit Salzsäure unter Austritt von Wasser; 2) durch Abspaltung von Jodwasserstoff aus dem durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Conydrin erhältlichen Jodconiin; 3) durch Einwirkung von Schwefelsäure auf das am Stickstoff gebromte Coniin $C_8H_{16}NBr$.

Meine, in Gemeinschaft mit Herrn W. Otto Müller angestellten Versuche, von denen nur die Endergebnisse hier mitgetheilt werden sollen, um den Raum dieser Zeitschrift nicht zu sehr in Anspruch zu nehmen, ergaben indessen, dass alle drei Methoden verschiedene Coniceine liefern, von denen das nach 1) dargestellte allerdings mit dem α -Conicein übereinstimmen dürfte. Die nach 2) und 3) erzeugten Basen haben wohl mit dem α -Conicein eine gewisse Aehnlichkeit,

¹⁾ Diese Berichte XVIII, 7.