

So tritt beim Erwärmen von 1 Vol. Brom mit 4—5 Vol. Aethylalkohol bezw. Aethyläther auf 80° sehr schnell völlige Entfärbung ein. Neben Bromwasserstoff und den bekannten höher bromirten Producten ist weitaus das Hauptreactionsproduct Bromäthyl.

Hannover, den 15. Februar 1891.

**92. Emil Fischer und Oscar Piloty:
Reduction der Zuckersäure.**

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg.]

(Vorgetragen von Hrn. Tiemann.)

Das Lacton der Zuckersäure wird, wie bereits mitgeteilt ist¹⁾, von Natriumamalgam in saurer Lösung leicht reducirt; dabei entsteht eine Aldehydsäure, welche mit der Glucuronsäure grosse Aehnlichkeit zeigte. Die völlige Reinigung der Verbindung bot aber erhebliche Schwierigkeiten und erst in letzter Zeit ist es uns durch ein neues Scheidungsverfahren gelungen, dieselbe krystallisirt zu erhalten und ihre Identität mit der Glucuronsäure festzustellen. Damit ist die Synthese der letzteren verwirklicht.

Bevor dieses Resultat erzielt war, haben wir versucht, die Aldehydsäure durch weitere Reduction in eine einbasische Säure überzuführen und erhielten auf diesem Wege ein schön krystallisirendes Säurelacton von der Formel $C_6H_{10}O_6$. Das letztere ist nun identisch mit dem Producte, welches kürzlich H. Thierfelder²⁾ aus der Glucuronsäure durch Reduction mit Natriumamalgam dargestellt hat. Diese neue synthetische Bereitungsweise des Lactons aus der Zuckersäure ist viel bequemer, als die von Thierfelder benutzte Methode und giebt zugleich Aufschluss über die Constitution der Verbindung.

Bei der Reduction der Zuckersäure wird offenbar das Carboxyl, welches in der Gluconsäure enthalten ist, angegriffen und die neue einbasische Säure enthält demnach das Carboxyl am entgegengesetzten Ende der Kohlenstoffkette. Dem entsprechend machen wir nach Vereinbarung mit Hrn. Thierfelder den Vorschlag, die neue Verbindung Gulonsäure und den zugehörigen Zucker Gulose zu nennen. Die Wörter sind aus Gluconsäure und Glucose durch Verstellung der Buchstaben »l» und Weglassung des »c» gebildet.

¹⁾ Diese Berichte XXIII, 937.

²⁾ Zeitschr. für physiolog. Chemie XV, 71.

Um die Beziehungen zwischen Glucose und Gulose deutlicher hervortreten zu lassen, geben wir folgende Zusammenstellung:

Glucose, $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COH}$.
 Gluconsäure, $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$.
 Zuckersäure, $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$.
 Glucuronsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COH}$.
 Gulonsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$.
 Gulose, $\text{COH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$.

Wir haben den Reductionsversuch nur mit der gewöhnlichen d. Zuckersäure ausgeführt; unzweifelhaft wird man die gleichen Resultate in der l. Reihe erhalten. Aber die l. Zuckersäure ist ein sehr kostbares Material und zudem ist es gelungen, die l. Gulonsäure und l. Gulose auf ganz anderem Wege aus der Xylose darzustellen, wie in der folgenden Mittheilung gezeigt wird.

Synthese der Glucuronsäure.

Nach den Beobachtungen von Tollens und Sohst¹⁾ verwandelt sich die Zuckersäure beim Eindampfen ihrer Lösung in die sogen. Zuckerlactonsäure $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$. Bei der Behandlung mit Natriumamalgam wird die Lactongruppe reducirt zunächst unter Bildung von Glucuronsäure. Man kann daraus den Schluss ziehen, dass in der Zuckerlactonsäure das Carboxyl, welches von der Gluconsäure her stammt, die Lactongruppe erzeugt. Für unsere Versuche war die Isolirung der Zuckerlactonsäure, welche mit grossem Verluste verbunden ist, überflüssig; wir haben deshalb die aus dem Cadmiumsalz durch Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzte Zuckersäure concentrirt und den Syrup 5 — 6 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, um möglichst viel Säure in Lacton überzuführen.

20 g von diesem Product wurden in 150 g Wasser gelöst, die bis zur Eisbildung abgekühlte Flüssigkeit mit 3 cem 20 procentiger Schwefelsäure versetzt und 100 g Natriumamalgam ($2\frac{1}{2}$ proc.) eingetragen. Die Lösung wird andauernd geschüttelt, gut gekühlt und durch häufigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure immer sauer gehalten. Wenn das erste Amalgam verbraucht ist, werden weitere 100 g und schliesslich noch 50 g unter denselben Bedingungen eingetragen. Der Wasserstoff wird fast vollständig fixirt und die Flüssigkeit reducirt schliesslich die Fehling'sche Lösung sehr stark. Die vom Quecksilber getrennte Lösung wird mit Natronlauge genau neutralisirt und auf dem Wasserbade verdampft, bis eine reichliche Menge von Natriumsulfat auskrystallisirt. Um die organischen Säuren in Freiheit zu setzen,

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 245, 1.

fügt man nun 10 g concentrirte Schwefelsäure, welche mit dem doppelten Gewicht Wasser verdünnt ist, zu und giesst die ganze Masse in die 8-fache Menge heissen absoluten Alkohols. Die heiss filtrirte alkoholische Mutterlauge wird auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingedampft, dann mit Wasser verdünnt und nach dem Verdampfen des Alkohols in der Kälte mit Barythydrat neutralisirt. Ein Ueberschuss an Baryt muss sofort mit Kohlensäure ausgefällt werden. Aus dem Filtrat fällt man den Baryt genau mit Schwefelsäure, concentrirt dann die Flüssigkeit und neutralisirt in der Hitze mit Bleiweiss. Diese Behandlung hat den Zweck, die noch in Lösung befindliche Zuckersäure zu entfernen. Es wird nun das Blei genau mit Schwefelsäure ausgefällt und die Mutterlauge zum Syrup verdampft; der letztere scheidet beim längeren Stehen das Lacton der Glucuronsäure in kleinen Krystallen ab. Man trennt dieselben vom Syrup zunächst durch Absaugen und zuletzt durch Aufstreichen auf Thonplatten. Einmaliges Umkrystallisiren des Productes aus wenig warmem Wasser genügt dann, um das Glucuronsäurelacton in schön ausgebildeten farblosen Krystallen zu gewinnen. Wir haben das Product mit einem Präparate aus Euxanthinsäure, welches wir der Güte des Hrn. Thierfelder verdanken, verglichen. Beide Substanzen verhielten sich vollständig gleich, beim raschen Erhitzen sintern sie gegen 170° und schmelzen vollständig unter Gasentwicklung und Bräunung zwischen $175 - 178^{\circ}$, während Spiegel¹⁾ 167° als Schmelzpunkt des Glucuronsäurelactons angiebt. Das synthetische Product zeigte in 4 procentiger wässriger Lösung die specifische Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.1^{\circ}$, während Thierfelder²⁾ für 8 — 14 procentige Lösungen im Mittel $+19.2^{\circ}$ fand.

Die Ausbeute an krystallisirtem Glucuronsäurelacton betrug nur einige Procent der angewandten Zuckersäure; in Wirklichkeit ist dieselbe aber jedenfalls viel grösser; berechnet man sie aus dem Reductionsvermögen der Lösung direct nach der Behandlung der Zuckersäure mit Natriumamalgam, so ergibt sich, dass ungefähr 20 pCt. der angewandten syrupförmigen Zuckersäure in Glucuronsäure verwandelt werden.

Zu demselben Schlusse führt die ziemlich gute Ausbeute an Glucuronsäurelacton, welches ja aus intermediär gebildeter Glucuronsäure entsteht. Der grosse Verlust bei der Isolirung der letzteren erklärt sich einerseits durch die umständliche Reinigungsmethode und andererseits durch die Schwierigkeit, die Säure völlig in ihr Lacton überzuführen. Als Darstellungsmethode für Glucuronsäure ist deshalb die Synthese vorläufig nicht zu empfehlen.

¹⁾ Diese Berichte XV, 1965.

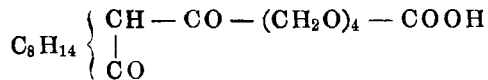
²⁾ Zeitschr. für physiolog. Chemie XI, 398.

Entstehung der Glucuronsäure im Organismus.

Die Glucuronsäure wurde bekanntlich von Schmiedeberg und Meyer¹⁾ zuerst aus der Campher-glucuronsäure, welche im Harn des Hundes nach Verfüttern von Campher auftritt, dargestellt. Später ist dieselbe noch mit Sicherheit als Spaltungsproduct der Urochloralsäure²⁾, welche aus Chloral im Organismus entsteht, und aus der Euxanthinsäure, welche gleichfalls thierischen Ursprungs ist, gewonnen worden.

Um die Entstehung der Glucuronsäure im Thierleibe zu erklären, gehen Schmiedeberg und Meyer von der Voraussetzung aus, dass sie ein Derivat des Traubenzuckers sei und machen nun die Annahme, dass der letztere zunächst zu Glucuronsäure oxydirt und diese durch die Verbindung mit dem Campherol vor weiterer Verbrennung geschützt werde. Die früher nichts weniger als bewiesene Vermuthung, dass die Glucuronsäure ein Oxydationsproduct des Traubenzuckers sei, ist inzwischen durch ihre Verwandlung in Zuckersäure³⁾ und noch mehr durch die vorliegende Synthese ausser Zweifel gestellt. Durch die letztere wissen wir aber weiter, dass die Glucuronsäure dieselbe Aldehydgruppe wie der Traubenzucker besitzt. Dass diese Aldehydgruppe bei der Oxydation unverändert bleiben soll, während die endständige Alkoholgruppe in Carboxyl übergeht, ist in hohem Grade unwahrscheinlich. Wir kommen dadurch zu dem Schlusse, dass beim Durchgang von Campher oder Chloral durch den Thierkörper zunächst eine Verbindung derselben oder ihrer Umwandlungsproducte mit Traubenzucker entsteht, in welcher die Aldehydgruppe des letzteren festgelegt und vor weiterer Oxydation geschützt ist und dass dann diese Zwischenproducte durch weitere Oxydation in Campher-glucuron- und Urochloralsäure übergehen. Aehnlich würde auch die Bildung der Euxanthinsäure verlaufen.

Dass in der Campher-glucuron- und Euxanthinsäure die Aldehydgruppe der Glucuronsäure festgelegt ist, geht mit Sicherheit aus ihrem Verhalten hervor; denn beide reduciren Fehling'sche Lösung nicht. Aus diesem Grunde ist auch die von Schmiedeberg und Meyer⁴⁾ versuchsweise aufgestellte Constitutionsformel der Campher-glucuronsäure



zu verwerfen; denn Ketone, welche benachbart eine secundäre Alkoholgruppe enthalten, reduciren ausnahmslos, soweit man bis jetzt weiss,

¹⁾ Zeitschr. für physiolog. Chemie III, 422.

²⁾ Mering, ibidem VI, 489.

³⁾ Zeitschr. für physiolog. Chemie XI, 401.

⁴⁾ ibidem III, 445.

die alkalische Kupferlösung. Wir sind vielmehr der Ansicht, dass in der Campher-glucuron- und Euxanthinsäure jene Aldehydgruppe der Glucuronsäure in ähnlicher Weise verändert ist, wie die Aldehydgruppe des Traubenzuckers im Rohrzucker und der Trehalose oder wie die Aldehydgruppe der Galactose im Milchzucker ¹⁾).

Auf die Urochloralsäure dagegen, welche das Anhydrid von Trichloräthylalkohol und Glucuronsäure ist, kann diese Betrachtung nicht direct übertragen werden, da die Verbindung die Fehling'sche Lösung reducirt.

d. Gulonsäure aus Zuckersäure.

Wie oben erwähnt, wurde die Gulonsäure von Thierfelder durch Reduction der Glucuronsäure gewonnen. Ungleich bequemer ist die Darstellung aus der leicht zugänglichen Zuckersäure.

Die letztere wird zunächst genau in der zuvor beschriebenen Weise durch Behandlung mit Natriumamalgam in saurer Lösung zur Glucuronsäure reducirt. Wenn auf 20 g der syrupförmigen Zuckersäure 300 g Amalgam verbraucht sind, lässt man die Flüssigkeit schwach alkalisch werden und führt nun unter weiterem Zusatz von Amalgam und öfterem Neutralisiren mit Schwefelsäure die Reduction weiter. Als noch 400 g Amalgam bei fortwährendem Schütteln im Laufe von 4 Stunden verbraucht waren, wobei der Wasserstoff nicht mehr vollständig fixirt wurde, war alle Glucuronsäure verschwunden und die Flüssigkeit hatte dementsprechend die Fähigkeit, Fehling'sche Lösung zu reduciren, gänzlich verloren. Sie wurde nun vom Quecksilber getrennt, mit Schwefelsäure neutralisirt und bis zur beginnenden Krystallisation des Natriumsulfats eingedampft.

Um die Gulonsäure zu isoliren, fügt man soviel Schwefelsäure zu, dass alle organischen Säuren in Freiheit gesetzt werden — auf 20 g ursprüngliche Zuckersäure 10 g concentrirte Schwefelsäure — und giesst dann die Lösung in die 8-fache Menge heissen absoluten Alkohols. Das gefällte Natriumsulfat wird abfiltrirt und die Mutterlauge auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens verdampft. Jetzt verdünnt man mit Wasser, übersättigt nach dem Wegkochen des Alkohols mit Barythydrat, neutralisirt die Lösung mit Kohlensäure, verdampft das Filtrat zum Syrup und nimmt denselben mit kaltem Wasser wieder auf. Durch diese Behandlung wird die unveränderte Zuckersäure zum grösseren Theil als schwer lösliches Barytsalz entfernt, während die Gulonsäure in Lösung bleibt. Fällt man jetzt den Baryt genau mit Schwefelsäure und verdampft das Filtrat, so bleibt ein Syrup, welcher beim längeren Stehen das Lacton der Gulonsäure in kleinen Krystallen abscheidet. Dieselben werden abgesaugt und zunächst mit sehr wenig kaltem

¹⁾ Diese Berichte XXI, 2633

Wasser zuletzt mit verdünntem Alkohol gewaschen. Einmaliges Umkrystallisiren des Rohproductes aus heissem 60 procentigem Alkohol oder aus wenig warmem Wasser genügt, um ein ganz reines Präparat zu gewinnen. Wir fanden den Schmelzpunkt fast genau übereinstimmend mit der Angabe von Thierfelder bei 180 — 181°. Für die Bestimmung des Drehungsvermögens wurden 0.5105 g in 4.9955 g Wasser gelöst; die Lösung besass das specifische Gewicht 1.0373 und drehte bei 20° im 1 dcm-Rohr 5.3^b nach rechts; daraus berechnet sich die specifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +55.1^\circ$, während Thierfelder¹⁾ + 56.1° angiebt. Die Differenz zwischen den beiden Zahlen liegt innerhalb der Beobachtungsfehler.

Die Ausbeute an reinem Gulonsäurelacton betrug bei verschiedenen Versuchen 10 — 12 pCt. der angewandten syrupförmigen Zuckersäure; eine weitere etwa 3 pCt. betragende Quantität lässt sich aus dem Syrup, welcher von den Krystallen abgesogen wird, auf folgende Weise gewinnen. Man verdünnt denselben mit Wasser, kocht mit überschüssigem Bleicarbonat und filtrirt; dadurch wird der Rest der Zuckersäure entfernt; aus dem Filtrat fällt man mit Schwefelwasserstoff das Blei und überlässt die zum Syrup verdampfte Lösung der Krystallisation.

In den letzten Mutterlangen haben wir vergeblich nach Gluconsäure gesucht, deren Entstehung bei der Reduction der Zuckersäure a priori erwartet werden konnte. Da die Abscheidung der Säure als Hydrazid leicht gelingt, so beweist der negative Ausfall des Versuches, dass irgendwie erhebliche Mengen von Gluconsäure jedenfalls nicht vorhanden waren.

Die Angaben von Thierfelder über die Gulonsäure können wir durch einige Beobachtungen vervollständigen.

Erhitzt man 1 Theil Lacton mit 1 Theil Phenylhydrazin und 3 Theilen Wasser 1 Stunde im Wasserbade, so scheidet sich nach dem Erkalten das Phenylhydrazid als dicker Krystallbrei ab; dasselbe schmilzt bei 147 — 149° und ist in heissem Wasser und selbst in heissem Alkohol leicht löslich; es unterscheidet sich dadurch von den recht schwer löslichen Hydraziden der Glucon-, Mannon- und Galactonsäure. Aus der wässrigen Lösung scheidet es sich auch nach dem Erkalten selbst bei ziemlich starker Concentration nur langsam und unvollständig ab. In Folge dessen ist das Hydrazid für die Isolirung der Gulonsäure nicht geeignet.

d. Gulose.

Der Zucker wird aus dem Gulonsäurelacton in der früher mehrfach beschriebenen Weise durch Reduction mit Natriumamalgam und Schwefelsäure gewonnen. Er bildet einen farblosen

¹⁾ loc. cit.

Syrup, welcher in Wasser recht leicht, in absolutem Alkohol sehr schwer löslich ist. Gegen Phenylhydrazin verhält er sich gerade so wie die in der folgenden Mittheilung beschriebene l. Gulose. Für die ausführliche Untersuchung der Derivate reichte unser Material nicht aus. Wir haben dasselbe deshalb zu einer Gährprobe benutzt. Auffallender Weise ergab dieselbe ein negatives Resultat. In 10 procentiger wässriger Lösung mit gewöhnlicher Bierhefe versetzt, zeigte der Zucker im Laufe von 24 Stunden bei 30° keine deutliche Gährung. Wir müssen es allerdings einstweilen unentschieden lassen, ob derselbe nicht doch mit einer sehr lebenskräftigen Hefe theilweise vergohren werden kann, wie dies Stone und Tollens ¹⁾ für die Sorbose festgestellt haben; soviel aber können wir mit Sicherheit behaupten, dass die d. Gulose viel schwerer vergährbar ist als der Traubenzucker, und diese Beobachtung zeigt von Neuem, wie stark die Thätigkeit der Hefe durch sehr kleine Verschiedenheiten in dem geometrischen Aufbau des Zuckermoleküls beeinflusst wird.

Verwandlung der d. Gulonsäure in Zuckersäure. Wie zu erwarten war, wird die Gulonsäure von Salpetersäure in Zuckersäure übergeführt. Verdampft man die Lösung des Lactons in der fünf-fachen Menge Salpetersäure vom specifischen Gewicht 1.15 in einer Schale unter Umrühren auf dem Wasserbade, so bleibt ein schwach gelb gefärbter Syrup, welcher die Zuckersäure enthält. Um dieselbe zu isoliren, löst man in wenig Wasser, neutralisirt mit Kaliumcarbonat, fügt genügend Essigsäure zu, um saures zuckersaures Salz zu bilden und überlässt die eingedampfte Lösung der Krystallisation. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung des Kalisalzes, welches durch einmalige Krystallisation aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle gereinigt wurde.

	Gefunden	Berechnet
K	15.5	15.7 pCt.

Die Ausbeute an Kalisalz beträgt etwa 20 pCt. des angewandten Gulonsäurelactons und die Reaction gelingt so sicher, dass 0.5 g Lacton für den Versuch genügen.

Unzweifelhaft wird auch die d. Gulose bei der Oxydation mit Salpetersäure Zuckersäure liefern.

Bisher hat man die Bildung der Zuckersäure als sichere Reaction auf Traubenzucker und Glucosäure betrachtet. Durch die vorliegenden Resultate verliert aber die Probe an Beweiskraft und muss durch andere Reactionen ergänzt werden.

Zur Unterscheidung von Traubenzucker und Gulose kann die Gährprobe oder die Osazonbildung dienen; denn Glucosazon und Gulosazon sind total verschieden.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 249, 257.

Für die Unterscheidung von Glucon- und Gulonsäure dient am besten das Phenylhydrazid, welches bei der ersteren in Wasser recht schwer, bei der letzteren ziemlich leicht löslich ist.

Mit der Synthese der d. Gulonsäure ist eine allgemeine Methode für die Gewinnung neuer Zuckerarten gegeben; denn man darf hoffen, durch die Reduction anderer zweibasischer Säuren dieser Gruppe, der Mannozyklersäure, der Schleimsäure und der Isozyklersäure die entsprechenden Isomeren der bekannten Hexosen zu erhalten.

Isomer mit der Glucuronsäure, welche als ein Oxydationsproduct der Gulonsäure zu betrachten ist, muss eine zweite Säure sein, welche in demselben Verhältniss zur Glucuronsäure steht und welche bei weiterer Oxydation ebenfalls in Zuckersäure übergehen würde. Möglicherweise liegt die Verbindung bereits vor in der Oxyglucuronsäure, welche Hr. L. B o u t r o u x¹⁾ aus der Glucuronsäure durch Einwirkung eines Mikrokokkus gewonnen hat. Die Vermuthung des Hrn. B o u t r o u x²⁾, dass seine Säure mit dem von uns angekündigten Reduktionsproducte der Zuckersäure identisch sein werde, ist nach den Resultaten der obigen Versuche nicht zutreffend. Wir haben leider die Oxyglucuronsäure nicht untersuchen können, da uns der für die Bereitung derselben nöthige Mikrokokkus unzugänglich ist und wir müssen es deshalb Hrn. B o u t r o u x überlassen, obige Frage durch Verwandlung seiner Verbindung in Zuckersäure zu entscheiden.

93. Emil Fischer und Rudolf Stahel. Zur Kenntniss der Xylose.

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Würzburg.]

(Vorgetragen von Hrn. Tiemann.)

Wie vor einiger Zeit mitgetheilt wurde³⁾, verbindet sich die Xylose leicht mit Cyanwasserstoff und liefert dabei eine bisher unbekannte Hexonsäure, welche in Form ihres basischen Barytsalzes analysirt wurde. Aus dem Salze in Freiheit gesetzt, verwandelt sich die Säure beim Abdampfen ihrer wässrigen Lösung in das schön krystallisirende Lacton $C_6 H_{10} O_6$. Das letztere ist nun der optische Antipode der in

¹⁾ Compt. rend. 102, 924 und 101, 369.

²⁾ Compt. rend. 111, 185.

³⁾ Diese Berichte XXIII, 2628.