

## RICHARD KUHN und PETER KLESSE

### Darstellung von L-Glucose und L-Mannose

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg  
(Eingegangen am 5. Juli 1958)

Aus L-Arabinose in Pyridin und HCN lassen sich 96% d. Th. eines krist. Gemisches von L-Gluconsäure- und L-Mannonsäurenitril erhalten. Die katalytische Hydrierung dieses Gemisches mit Hilfe von Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> liefert 28% d. Th. kristallisierte L-Glucose und 56% d. Th. reines L-Mannose-phenylhydrazon.

Synthesen von Glucose und Mannose aus Arabinose haben in der D-Reihe nur theoretisches, in der L-Reihe dagegen präparatives Interesse.

Die bislang beste Methode zur Darstellung von L-Glucose ist die Kondensation von L-Arabinose mit Nitromethan und anschließende NEF-Spaltung. So konnten J. C. SOWDEN und H. O. L. FISCHER<sup>1)</sup> reine L-Glucose in einer Ausbeute von 11% d. Th. (bez. auf L-Arabinose) erhalten, ferner 20–25% d. Th. an L-Mannose als Phenylhydrazon. Ähnliche Ausbeuten an Mannose wurden schon früher — wenn auch auf schwierigerem Wege — mittels der KILIANI-FISCHERSchen Cyanhydrin-Synthese erhalten.

R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR<sup>2)</sup> erhielten durch katalytische „Halbhydrierung“ von  $\gamma$ - und  $\delta$ -Hydroxynitrilen mit einem für diesen Zweck entwickelten Pd-Katalysator<sup>3)</sup> die entsprechenden  $\gamma$ - und  $\delta$ -Hydroxyaldehyde. Für D-Arabinose-cyanhydrin konnten sie in orientierenden Versuchen die Bildung von D-Glucose und D-Mannose nachweisen. Gegenüber dem Vierstufen-Verfahren von E. FISCHER waren nur noch zwei Reaktionsschritte von der Arabinose aus erforderlich. Die vorliegende Untersuchung zeigt am Beispiel der L-Arabinose, daß jeder der beiden Reaktionsschritte mit nahezu quantitativer Ausbeute durchführbar ist. L-Glucose und L-Mannose sind dadurch gut zugänglich geworden. Es ist zu erwarten, daß sich das neue Verfahren noch in weiteren Fällen als Verbesserung der Cyanhydrin-Synthese erweisen wird, nach der E. FISCHER die Kohlenstoffketten der Zucker verlängert hat.

Die HCN-Addition führen wir nicht in wäßriger Lösung durch, sondern in trockenem Pyridin mit wasserfreier Blausäure. Sie erfordert 10–15 Tage bei Raumtemperatur. Durch Anwendung höherer Temperatur (60°) und/oder Zusatz von 0.3 bis 1% Triäthylamin läßt sich die Reaktionsdauer auf 1–3 Tage abkürzen. Die im Versuchsbericht beschriebene Aufarbeitung liefert 96% d. Th. an kristallisiertem Cyanhydrin, das sofort stimmende Analysen gibt und sich als Gemisch von L-Gluconsäure- und L-Mannonsäurenitril erweist.

Bei der katalytischen Hydrierung dieses Nitrilgemisches, die wir mit Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub> in 0.5 bis 1 *n* Salzsäure bei Raumtemperatur und Normaldruck vornehmen, wird

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **69**, 1963 [1947].

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. Chem. **600**, 115 [1956].

<sup>3)</sup> R. KUHN und H. J. HAAS, Angew. Chem. **67**, 785 [1955].

1 Mol.  $H_2$  aufgenommen. Die gebildete L-Mannose wird in bekannter Weise als Phenylhydrazon abgeschieden und mit Benzaldehyd wieder in Freiheit gesetzt. Die Mutterlauge des Mannose-phenylhydrazons gibt nach Behandlung mit Benzaldehyd L-Glucose, die auf Zusatz von Alkohol kristallisiert.

Aus 50 g L-Arabinose haben wir so erhalten: 56.5 g krist. Cyanhydrin; daraus 50.0 g L-Mannose-phenylhydrazon (mit  $NaBH_4$  27.3 g reinen L-Mannit) und 21 g sirupförmige L-Glucose, von der auf Zusatz von Alkohol unmittelbar 15.5 g kristallisierten (aus der alkohol. Mutterlauge ließen sich weitere 1.5 g kristallisiert gewinnen).

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*L-Gluconsäurenitril und L-Mannonsäurenitril:* In einer mit Glasstopfen fest verschlossenen Flasche werden 50 g L-Arabinose (0.33 Mol) mit 350 ccm trockenem Pyridin und 28–30 ccm wasserfreier Blausäure (0.75 Mol) bei Zimmertemperatur, anfangs unter häufigem Schütteln, stehengelassen. Nach 3–5 Tagen (je nach Temperatur) ist praktisch alle Arabinose in Lösung gegangen. Am dritten Tag werden noch 10 ccm Blausäure (0.26 Mol) nachgegeben. Nach ca. 15 Tagen<sup>4)</sup> entfernt man die überschüssige Blausäure und das Pyridin i. Vak. (Badtemp. bis 40°). Der zurückbleibende Sirup wird in 30 ccm absol. Alkohol gelöst und wieder i. Vak. eingengt. Dies wird zur möglichst weitgehenden Entfernung des Pyridins 3 mal wiederholt. Bei der dritten Alkoholzugabe fallen Kristalle aus. Zu dem Kristallbrei gibt man vorsichtig etwa 30 ccm Essigester, daraufhin Äther bis zum Gesamtvolumen von etwa 1 l. Nach 2 stdg. Stehenlassen wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 56.5 g (96% d. Th. bez. auf L-Arabinose). Weiße, zu Rosetten zusammenstehende Nadeln, Schmp. 101–107° (Zers.).

$C_6H_{11}NO_5$  (177.2) Ber. C 40.68 H 6.26 N 7.91 Gef. C 40.59 H 6.29 N 7.91

$[\alpha]_D^{25}$ : +18.8° ( $c=5$ , Pyridin; konstant für 24 Stdn.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +5.0° ( $c=5$ , Wasser; nach 8 Min.) → +18.6° (5 Stdn.) → +2.0° (50 Stdn., Endwert),  $[\alpha]_D^{25}$ : +4.8° ( $c=5$ , 0.6 nHCl; konstant über 60 Stdn.).

*L-Mannose:* 15 g  $PdO/BaSO_4$  werden in 100 ccm Wasser 4 Stdn. vorhydriert. Dann gibt man 50 g L-Arabinose-cyanhydrin (0.282 Mol) in 100 ccm Wasser hinzu, außerdem 170 ccm 2 n HCl (0.34 Mol). Innerhalb von 5 Stdn. werden 5800 ccm, innerhalb 8 Stdn. 6470 ccm Wasserstoff (red. auf 0°, 760 Torr; ber. 6350 ccm) aufgenommen. Der Katalysator wird abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Zur mit 2 n NaOH neutralisierten Lösung (550 ccm, 8-proz.) werden 80 ccm Phenylhydrazin in 160 ccm 25-proz. Essigsäure zugegeben. Nach wenigen Minuten beginnt die Ausscheidung des Mannose-phenylhydrazons, das nach 1–2 Stdn. abgesaugt, mit Wasser und schließlich mit Aceton und Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet wird. Ausb. 44.4 g (58% d. Th. bez. auf Cyanhydrin; 56% d. Th. bez. auf L-Arabinose). Hellgelbe Plättchen, Schmp. 181–182° (Zers.), 185–187° in der Kapillare bei rascherem Erhitzen (1°/Sek.).

$C_{12}H_{18}N_2O_5$  (270.3) Ber. C 53.32 H 6.71 N 10.36 Gef. C 53.12 H 6.59 N 10.29

Aus je 44 g so dargestelltem L-Mannose-phenylhydrazon haben wir durch Zerlegen mit Benzaldehyd und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid 24–26 g (81–88%

<sup>4)</sup> nach 1–3 Tagen, falls man bei höherer Temperatur oder unter Zugabe von 1–4 ccm Triäthylamin gearbeitet hat. Der Zusatz von Triäthylamin bewirkt geringe Änderungen des Mengenverhältnisses von Gluconsäurenitril: Mannonsäurenitril.

d. Th.; 46–50% d. Th. bez. auf L-Arabinose) reinen *L-Mannit* (Schmp. 163.5–165.5°) gewonnen.

$C_6H_{14}O_6$  (182.2) Ber. C 39.56 H 7.75 Gef. C 39.61 H 7.56

90 mg L-Mannit + 220 mg Borax ( $Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$ ) in 3 ccm Wasser:  $\alpha_D^{20}$ :  $-0.88^\circ$  (1 dm); zum Vergleich werden 90 mg D-Mannit entsprechend gelöst:  $\alpha_D^{20}$ :  $+0.88^\circ$  (1 dm).

*L-Glucose*: Die Mutterlauge des Mannose-phenylhydrazons (24 Stdn. bei 4° gestanden, dann filtriert) wird mit 100 ccm Benzaldehyd versetzt. Nach einigen Stdn. (bei 4°) wird von Benzaldehyd-phenylhydrazon abgesaugt, mit Natronlauge auf  $p_H$  6 gebracht und mit weiteren 20 ccm Benzaldehyd geschüttelt. Die wäßrige Lösung (etwa 1 l) wird 4 mal mit je 300 ccm Chloroform ausgeschüttelt, auf 750 ccm i. Vak. eingengt und über eine Säule (5 cm  $\varnothing$ , 55 cm hoch) mit dem Kationenaustauscher Amberlite IR 120 gegeben. Nach gründlichem Nachwaschen (bis Fehling-negativ) wird die Lösung mit etwa 400 ccm Anionenaustauscher IR 45 auf  $p_H$  3 gebracht. Die Lösung enthält jetzt keine Chlorionen mehr. Der Austauscher wird wieder gründlich ausgewaschen und die gesamte Lösung zur Sicherheit noch einmal über eine Säule mit IR 120 (5 cm  $\varnothing$ , 7 cm hoch) gegeben, obwohl schon vorher kein  $Na^{\oplus}$  bzw.  $NH_4^{\oplus}$  mehr nachzuweisen war.

Die Lösung (2 l) wird i. Vak. (Badtemp. 60–65°) eingengt, mit etwas Kohle entfärbt und i. Vak. zum Sirup (19 g) verdampft. Dieser wird in 8 ccm Wasser heiß gelöst und mit heißem absol. Alkohol (200 ccm) versetzt. Nach Animpfen kristallisiert beim Erkalten die *L-Glucose*: 13.7 g (26% d. Th. bez. auf Arabinose). Schmp. 144–147°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-51.4^\circ$  ( $c=4$ , Wasser + Spur  $NH_3$ ). Nach einmaligem Umkristallisieren ergibt sich  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-52.0^\circ$ .

$C_6H_{12}O_6$  (180.2) Ber. C 39.99 H 6.71 Gef. C 39.90 H 6.39

Chromatographisch (Laufmittel nach F. G. FISCHER und H. J. NEBEL<sup>5)</sup>: Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser = 5:5:1:3, Anfärbung mit Anilinphthalat sowie Ninhydrin) ist keine Verunreinigung festzustellen.

Aus der Mutterlauge wird weitere Glucose mit Äther als Sirup ausgefällt. Man löst diesen in wenigen ccm 95-proz. Alkohol und dunstet in einer Kristallisierschale im Exsikkator über konz. Schwefelsäure langsam ein. Nach Animpfen erhält man in ca. 10 Tagen einen festen Kristallbrei, der mit 95-proz. Alkohol im Mörser verrieben und schließlich abgesaugt wird: 2.6 g, Schmp. 116–122°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-46^\circ$  (Wasser + Spur  $NH_3$ ). Aus Wasser/Alkohol umkristallisiert, erhält man daraus 1.3 g kristallisierte L-Glucose, Schmp. 142–144°, von  $[\alpha]_D$ :  $-50.3^\circ$ .

<sup>5)</sup> Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **302**, 10 [1955].