

## 160. Krystallisiertes *l*-Threonsäure-lacton und Synthese des *l*-Threonsäure-2-methyläthers

von K. Gätzi<sup>1)</sup> und T. Reichstein.

(2. IX. 37.)

Die zwei Threonsäuren gehören zu den am schlechtesten untersuchten einfachen Säuren der Zuckerreihe, wahrscheinlich deshalb, weil die zugehörigen Tetrosen nur relativ schwer zugänglich sind und bis vor kurzem kaum rein erhältlich waren.

Sowohl *l*- wie *d*-Threonsäure-lacton (I) waren bisher nur in syrupöser Form bekannt und die in der Literatur vorliegenden Drehungswerte variieren stark. Für diese Arbeit wurde das *l*-Threonsäure-lacton benötigt. Wir konnten es nach Destillation im Hochvakuum in schönen Krystallen (aus Essigester) vom Smp. ca. 65° erhalten. Die spezifische Drehung zeigte einen Wert von  $[\alpha]_D^{21} = +31^{\circ}$  ( $c = 1$  in Wasser)<sup>2)</sup>. Mit Phenylhydrazin wird leicht das charakteristische, bekannte Phenylhydrazid erhalten. Es wurde dafür der Smp. 161—161,5° korr. und eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +30,9^{\circ}$  ( $c = 0,81$  in Wasser) ermittelt, in guter Übereinstimmung mit Literaturangaben<sup>3)</sup>. Für das Amid fanden wir einen Smp. von 105,5—107° korr. und ein  $[\alpha]_D^{21} = +56,0^{\circ}$  ( $c = 1,66$  in Wasser)<sup>4)</sup>.

Das *l*-Threonsäure-lacton haben wir aus *l*-Ascorbinsäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat bereitet, was heute wohl die einfachste Herstellungsmethode sein wird. Die direkte Oxydation der *l*-Ascorbinsäure zu *l*-Threonsäure mit Permanganat in saurer Lösung ist zuerst von *Hirst* und Mitarbeitern<sup>5)</sup> beschrieben worden.

<sup>1)</sup> Ich verdanke ein Arbeitsstipendium der Firma *J. R. Geigy*, Basel, das mir die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

<sup>2)</sup> *F. Micheel*, *K. Kraft*, *Z. physiol. Ch.* **216**, 233 (1933) geben für ein nicht ganz reines Produkt ein  $[\alpha]_D^{20} = +17,2^{\circ}$ . *J. U. Nef*, *A.* **403**, 204 (1914), gibt für die *d*-Form  $[\alpha]_D^{20} = -25^{\circ}$ . Im Kurzen Handbuch der Kohlehydrate von *Tollens-Elsner*, Leipzig 1935, wird für *d*-Threonsäure-lacton sogar eine positive Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +33,9^{\circ}$  in Wasser angegeben. Dies dürfte auf einem Versehen oder einem unklaren Zentralblattreferat über die Arbeit von *J. W. Glattfeld*, *C.* **1913**, II, 1737, beruhen. Dort ist dieser Wert eventl. durch einen Druckfehler entstanden. Leider ist uns das Original, *Am.* **50**, 135 (1913), nicht zugänglich.

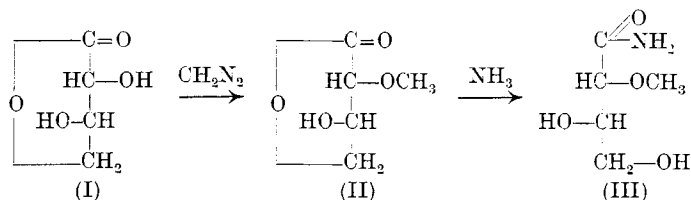
<sup>3)</sup> Für die *l*-Form geben *J. U. Nef*, *O. F. Heidenburg*, *J. W. E. Glattfeld*, *Am. Soc.* **39**, 1642 (1917), den Smp. 157° unkor., sowie ein  $[\alpha]_D^{20} = \text{ca.} +29^{\circ}$ , *Micheel* und *Kraft*<sup>2)</sup> einen Smp. 157—158° unkor. und ein  $[\alpha]_D^{20} = +30^{\circ}$  (W). Für die *d*-Form findet *Nef*<sup>2)</sup> den Smp. 157° unkor. und ein  $[\alpha]_D^{20} = -29,1^{\circ}$ .

<sup>4)</sup> *W. N. Haworth*, *E. L. Hirst*, *F. Smith*, *Soc.* **1934**, 1556, geben einen Smp. von 88—90° und eine Drehung von  $[\alpha]_D^{22} = +58^{\circ}$  ( $c = 1$  in Wasser) an.

<sup>5)</sup> *R. W. Herbert*, *E. L. Hirst*, *E. G. V. Percival*, *R. I. W. Reynolds*, *F. Smith*, *Soc.* **1930**, 1270.

Die *l*-Threonsäure wurde dort nach Methylierung isoliert. Wir verwendeten hier leicht alkalische Lösung, analog wie *Reichstein* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> bei der Oxydation der Aceton-*l*-Ascorbinsäure. Eine für grössere Mengen geeignete Vorschrift ist im experimentellen Teil angegeben.

Aus dem kristallisierten Lacton konnte dann in einfacher Weise der *l*-Threonsäure-lacton-2-methyläther (II) gewonnen werden.



Dieser Stoff ist früher von *Reichstein* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> durch Abbau von Aceton-Ascorbinsäure erhalten worden, wobei aber die Konstitution unbestimmt blieb. Durch diese Synthese, welche ein identisches Produkt lieferte, wird sie nun weitgehend sichergestellt, womit ein Beweis für die Struktur der Aceton-*l*-Ascorbinsäure erbracht ist. Für die Methylierung benutzten wir die elegante Methode von *Schmidt* und *Zeiser*<sup>3)</sup>. Diese Autoren fanden, dass sich alkoholische Hydroxylgruppen mit Diazomethan methylieren lassen, sofern sie einer Carbonester-Gruppe benachbart sind. Die Lacton-Gruppe wirkt offenbar ganz analog. Das syrupöse Lacton (II) wurde wieder durch Überführung in das gut kristallisierte Amid (III) charakterisiert.

### Experimenteller Teil.

#### *l*-Threonsäure-lacton (I).

50 g *l*-Ascorbinsäure<sup>4)</sup> werden in 400 g reinem Wasser gelöst, mit der Lösung von 75 g Pottasche in 300 g Wasser versetzt und mit einer Kältemischung auf 0° abgekühlt. Zu der auf Lakmus schwach alkalisch reagierenden Lösung wird nun unter kräftigem Rühren eine Lösung von 97 g Kaliumpermanganat (entsprechend 2,1 Sauerstoff-äquivalenten) in 2½ Liter Wasser innert 2 Stunden zulaufen gelassen. Die Temperatur wurde zwischen 0 und 1° gehalten. Die Permanganat-Lösung wird sofort entfärbt, zuerst geht die Reduktion bis zur Mangan-(II)-Stufe, später scheidet sich Braunstein ab. Die fertig oxydierte Mischung reduziert *Fehling'sche* Lösung nicht mehr. Man erwärmt hierauf eine halbe Stunde auf 50°, um den

<sup>1)</sup> *T. Reichstein, A. Grüssner, W. Bosshard, Helv. 18, 602 (1935).*

<sup>2)</sup> *T. Reichstein, A. Grüssner, W. Bosshard, Helv. 18, 602 (1935).*

<sup>3)</sup> *O. T. Schmidt, H. Zeiser, B. 67, 2122 (1934).*

<sup>4)</sup> Das Material stellte uns die Firma *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt werden soll.

Braunstein filtrierbar zu machen, nutsch ab und wäscht mit Wasser nach. Das blanke Filtrat, das auf Lakmus noch schwach alkalisch reagieren, aber Phenolphthalein nicht röten soll, wird im Vakuum stark eingengt; die ausfallenden Mangansalze werden abfiltriert und mit etwas Wasser gewaschen und das möglichst konz. Filtrat mit starker Schwefelsäure angesäuert, bis Kongopapier rein blau angefärbt wird. Durch Zusatz der 7-fachen Menge absolutem Alkohol werden die anorganischen Salze vollständig ausgefällt. Nach einigem Stehen wird filtriert und mit Alkohol nachgewaschen. Die alkoholischen Lösungen werden sofort mit etwas Wasser verdünnt und im Vakuum auf ca. 150 cm<sup>3</sup> eingedampft. Die Lösung ist nun frei von Manganverbindungen, enthält aber noch Oxalsäure und manchmal kleine Mengen Schwefelsäure. Es wird hierauf in der Hitze mit Bariumhydroxyd-Lösung die Schwefelsäure genau ausgefällt, sodass eine eben noch merkbare Spur Barium-ion vorhanden ist. Anschliessend fällt man ebenfalls heiss die Oxalsäure durch Zusatz von reinem Calciumcarbonat ebenfalls genau aus, sodass nach einigem Stehen eine klar abgetrennte Probe weder Calcium-ion noch Oxalation enthält. Die über Kohle blankfiltrierte Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der farblose Syrup wird mit wenig Methanol verflüssigt und mit ca. 250 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol versetzt, wobei noch geringe Verunreinigungen ausfallen. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum erhält man 16,7 farblosen Syrup, was einer Rohausbeute von 50% entspricht.

Das rohe Threonsäure-lacton lässt sich im Hochvakuum unzer setzt destillieren. Nach einem geringen dünnflüssigen Vorlauf geht die Hauptmenge bei 145—147° und 0,3 mm als zäher, fast farbloser Syrup über, der nach einigem Stehen vollständig erstarrt. Es wurden 10,5 g dieses Produktes erhalten.

Zur Reinigung wird das Destillat vorsichtig geschmolzen und nach raschem Abkühlen mit etwas mehr als derselben Menge trockenem Essigester vermischt. Beim Impfen krystallisiert es schnell in groben Körnern. Man nutsch ab, wäscht mit wenig Essigester, dann mit einer Mischung gleicher Teile Essigester und absolutem Äther und schliesslich noch mit Äther allein nach. Aus den Mutterlaugen wird durch Eindampfen eventl. nach nochmaliger Destillation noch eine weitere Menge erhalten. Ausbeute 7,25 g Krystalle vom Smp. 65—69°. Die rein weissen Krystalle sind leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, beträchtlich in Essigester, sehr schwer in Chloroform und Äther. Zur Analyse wurde nochmals aus Essigester-Äther umkrystallisiert und 2 Stunden bei 45° und 0,005 mm getrocknet. Der Smp. war 65—68° korr.

3,863 mg Subst. gaben 5,755 mg CO<sub>2</sub> und 1,75 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 40,63	H 5,16%
	Gef. „ 40,64	„ 5,07%

Für die spezifische Drehung wurden die folgenden Werte gefunden:  $[\alpha]_D^{21} = + 30,7^{\circ}$  ( $c = 1,023$  in Wasser), und zwar  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Lösen. Nach einer Stunde war die Drehung auf  $+ 29,7^{\circ}$  und nach 50 Stunden auf  $+ 27,3^{\circ}$  zurückgegangen. Ferner  $[\alpha]_D^{20} = + 47,0^{\circ}$  ( $c = 1,51$  in Methanol) und  $45,1^{\circ}$  ( $c = 1,708$  in Aceton).

Phenylhydrazid der *l*-Threonsäure. 0,2 g Lacton wurden mit 0,17 g Phenylhydrazin in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol  $\frac{3}{4}$  Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Essigester umkrystallisiert. Der Smp. lag bei 160—161,5<sup>o</sup> korr. Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol-Äther gab Blättchen vom Smp. 161—161,5<sup>o</sup> korr. Das Produkt war leicht löslich in absolutem Alkohol, schwer löslich in Essigester und Äther. Für die spezifische Drehung wurde gefunden  $[\alpha]_D^{20} = + 30,9^{\circ}$  ( $c = 0,81$  in Wasser) sowie  $[\alpha]_D^{21} = + 48,6^{\circ}$  ( $c = 0,7$  in Methanol). Dies stimmt gut überein mit den Angaben von *J. U. Nef, O. F. Heidenburg* und *J. W. E. Glattfeld*<sup>1)</sup>, die einen Smp. von 157<sup>o</sup> unkor. und  $[\alpha]_D^{20} = \text{ca.} + 29^{\circ}$  finden.

*l*-Threonsäure-amid.

0,4 g *l*-Threonsäure-lacton wurden mit 10 cm<sup>3</sup> Methylalkohol, der bei 0<sup>o</sup> mit trockenem Ammoniak gesättigt war, versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum krystallisierte der Rückstand sofort. Er wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert und in viereckigen Blättchen vom Smp. 105,5—107<sup>o</sup> korr. erhalten. Für die spezifische Drehung wurden die folgenden Werte gefunden:  $[\alpha]_D^{21} = + 56,0^{\circ}$  ( $c = 1,66$  in Wasser),  $[\alpha]_D^{20} = + 82,1^{\circ}$  ( $c = 1,06$  in Methanol). Das Produkt ist leicht löslich in Wasser, wenig in Alkohol und fast unlöslich in Äther. *W. N. Haworth, E. L. Hirst, F. Smith*<sup>2)</sup> geben einen Smp. von 88—90<sup>o</sup> und eine Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = + 58^{\circ}$  ( $c = 1$  in Wasser) an.

Brucinsalz der *l*-Threonsäure. 0,25 g Lacton wurden in 10 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, in der Wärme mit der methylalkoholischen Lösung von 1 g Brucin versetzt und  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum krystallisierte das überschüssige Brucin aus. Es wurde nach Zusatz von Wasser durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum vollständig getrocknet und der klare Syrup in absolutem Alkohol aufgenommen. Das Salz krystallisierte langsam aus und zeigte einen Smp. von 208—211<sup>o</sup> korr. unter Zersetzung. Umkrystallisieren aus viel absolutem Alkohol durch Einengen gab sehr kleine Krystalle vom Smp. 208,5—209,5<sup>o</sup> (Zersetzung). Aus sehr wenig Wasser wurden schöne, grosse viereckige Prismen vom Smp.

<sup>1)</sup> Am. Soc. 39, 1642 (1917).

<sup>2)</sup> Soc. 1934, 1556.

209—210° korr. (Zersetzung) erhalten. Für die spezifische Drehung wurde  $[\alpha]_D^{22} = -19,3^0$  ( $c = 1,97$  in Wasser) für das lufttrockene Produkt gefunden. *J. U. Nef, O. F. Heidenburg und J. W. E. Glattfeld*<sup>1)</sup> finden einen Smp. von 209° und eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = -28,1^0$ , doch ist die Reinheit ihres Produktes unsicher.

Chininsalz der *l*-Threonsäure. 0,25 g Lacton wurden in 25 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und nach Zusatz von 0,9 g Chinin in Methanol 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum wurde das ausfallende überschüssige Chinin abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vollständig getrocknet. Der dicke Syrup wurde in sehr wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit absolutem Äther vollständig ausgefällt. Die klare Lösung, die noch etwas Chinin enthielt, wurde abdekantiert. Der Rückstand wurde mit Äther bedeckt und krystallisierte im Laufe eines Tages. Er wurde mit einer Mischung gleicher Teile absolutem Alkohol und Äther angerieben, das Krystallpulver abgenutscht und mit Äther gewaschen. Der Smp. war 169—171° korr. Durch Umkrystallisieren aus wenig absolutem Alkohol und Zusatz von absolutem Äther bis zur beginnenden Trübung wurden feine Nadelchen erhalten, die den Smp. 169,5—170,5° korr. zeigten. Das Produkt ist sehr leicht löslich in Wasser und in Alkohol, fast unlöslich in Äther. Als spezifische Drehung wurde gefunden  $[\alpha]_D^{22} = -116,7^0$  ( $c = 1,5$  in Wasser).

Strychninsalz der *l*-Threonsäure. 0,25 g Lacton wurden mit 0,75 g feingepulvertem Strychnin und 20 cm<sup>3</sup> Wasser 1½ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ungelöste Strychnin (0,25 g) abfiltriert und die Lösung, die auf Lakmus alkalisch reagierte, im Vakuum vollständig zur Trockne gedampft. Der Syrup wurde in wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit viel absolutem Äther gefällt. Der nach Abdekantieren der Lösung erhaltene Rückstand wurde in wenig absolutem Alkohol aufgenommen, worauf das Strychninsalz langsam auskrystallisierte. Es wurde zuerst mit einer Mischung von Alkohol und Äther (5:1), dann mit Äther gewaschen. Es schmolz bei 165—184° korr.

Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol durch Einengen und Nachwaschen wie oben, gab ein feines Pulver vom Smp. 182—184° korr. Das Produkt ist gut löslich in Wasser und ziemlich schwer in absolutem Alkohol. Als spezifische Drehung wurde  $[\alpha]_D^{21} = -18,5^0$  ( $c = 1,7$  in Wasser) gefunden.

#### *l*-Threonsäure-lacton-methyläther (II).

2,0 g *l*-Threonsäure-lacton wurden in 6 cm<sup>3</sup> trockenem Dioxan gelöst und portionweise mit der ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt, die aus 20 g Nitroso-methyl-harnstoff bereitet und durch

<sup>1)</sup> Am. Soc. 39, 1642 (1917).

zweimalige Destillation über festem Kaliumhydroxyd getrocknet war. Die anfängliche Trübung beim Zugeben der Diazomethanlösung verschwand jeweils rasch wieder. Es wurde starke Stickstoffentwicklung beobachtet, die jedoch bald nachliess. Die Mischung wurde mit dem grossen Überschuss von Diazomethan 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, sie enthielt dann immer noch freies Diazomethan. Nach Filtration von geringen Verunreinigungen wurde der Äther und das überschüssige Diazomethan abdestilliert und der Rückstand im Vakuum ganz eingedampft. Der verbleibende Syrup wurde im Hochvakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf ging die Hauptmenge (1,2 g) bei 111—114° und 0,12 mm Druck als kaum gelblich gefärbtes dickflüssiges Öl über. Es zeigte ein  $[\alpha]_D^{19} = +78,8^\circ$  ( $c = 1,067$  in Methanol). Zur Charakterisierung wurde es in das Amid des *l*-Threonsäure-2-methyläthers übergeführt.

*Amid des l-Threonsäure-2-methyläthers (III).*

0,4 g *l*-Threonsäure-lacton-2-methyläther wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol, das bei 0° mit trockenem Ammoniak gesättigt war, versetzt und 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Eindampfen im Vakuum zur Trockne wurde der hinterbleibende Syrup mit wenig Essigester versetzt, wobei rasch Krystallisation eintrat. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 104—107°. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol-Essigester wurden Prismen vom Smp. 105,5—107° erhalten. Das Produkt ist leicht löslich in absolutem Alkohol, schwer in Essigester und Äther. Es gibt mit dem gleich hoch schmelzenden *l*-Threonsäure-amid eine Schmelzpunkt-Depression. Für die spezifische Drehung wurde  $[\alpha]_D^{21} = +97,8^\circ$  ( $c = 1,9$  in Methanol) gefunden. Ganz ähnliche Werte geben *T. Reichstein*, *A. Grüssner* und *W. Bosshard*<sup>1)</sup> für das Produkt, das auf anderem Wege aus Aceton-*l*-Ascorbinsäure erhalten war, an, nämlich Smp. 105—106° korr. sowie  $[\alpha]_D^{22} = +96,4^\circ$  ( $c = 1,66$  in Methanol). Ausserdem gibt die Mischprobe keine Depression, sodass an der Identität kaum zu zweifeln ist.

Die Mikroanalyse wurde von Herrn Dr. *H. Gysel* im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Priv.-Doz. Dr. *M. Furter*) ausgeführt.

Laboratorium für organische Chemie der  
Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Helv. **18**, 602 (1935).