

180. Reine *l*-Erythrulose (*l*-2-Keto-tetrose)

von H. Müller¹⁾, C. Montigel und T. Reichstein.

(29. X. 37.)

Theoretisch kann es nur zwei verschiedene Vertreter von 2-Keto-tetrosen geben, nämlich die *d*- und *l*-Form der 2-Keto-tetrose oder Erythrulose (II). Die *l*-Form ist vor längerer Zeit von G. Bertrand²⁾ durch oxydative Gärung von Erythrit (I) bereitet, jedoch nicht in einwandfrei reinem Zustand erhalten worden, da kein krystallisiertes Derivat aufgefunden wurde, aus dem sich der Zucker durch Spaltung wieder hätte regenerieren lassen. Immerhin konnte eine weitgehende Reinigung über das sirupöse Additionsprodukt mit Natriumbisulfit erzielt werden, und die Konstitution wurde mit einem solchen, insbesondere durch Reduktion zu einem Gemisch von Erythrit und *l*-Threit (in Wasser linksdrehend) bewiesen. Das Racemat ist von verschiedenen Autoren³⁾ durch Oxydation von Erythrit mit Salpetersäure, Bromwasser oder Wasserstoffperoxyd bereitet, aber ebenfalls nicht rein erhalten worden.



Im Zusammenhang mit der Untersuchung von anderen Zuckern der Tetrose-Reihe sollte auch versucht werden, die *l*-Erythrulose in reinem Zustand zu gewinnen. Für die Herstellung des rohen Zuckers wurde die oxydative Gärung des Erythrits nach Bertrand benützt, welches das bequemste Verfahren darstellt. Aus diesem liess sich mit Hilfe von *o*-Nitro-phenylhydrazin ein ausgezeichnet krystallisierendes *o*-Nitro-phenylhydrazon gewinnen, das sich in üblicher Weise nach Herzfeld mit Benzaldehyd spalten liess und daher für die Isolierung des reinen Zuckers sehr geeignet ist.

Die so gereinigte *l*-Erythrulose stellte einen farblosen Syrup dar, der Fehling'sche Lösung bei Zimmertemperatur stark redu-

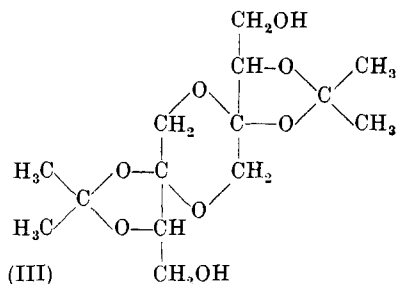
¹⁾ Ich danke der Firma F. Hoffmann-La Roche, Basel, bestens für ein Arbeitsstipendium.

²⁾ G. Bertrand, C. r. **130**, 1330 (1900); Bl. [3] **23**, 681 (1900); Ann. chim. [8] **3**, 206, besonders 259 (1904). Der Zucker wurde von Bertrand nach der alten Nomenklatur als *d*-Erythrulose bezeichnet, der entstehende *l*-Threit als *d*-Erythrit.

³⁾ E. Fischer, J. Tafel, B. **20**, 1090 (1887); H. J. H. Fenton, H. Jackson, Soc. **75**, 7 (1899); C. Neuberg, Z. physiol. Ch. **31**, 567 (1900—01); B. **35**, 2627 (1902); G. Denigès, Ann. chim. [8] **18**, 168 (1909).

ziert, in Wasser eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +11.4^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2,37$) zeigt und sich bemerkenswerterweise im Hochvakuum unzersetzt destillieren lässt. Die isomere *l*-Threose ist dagegen im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbar und zersetzt sich dabei erst bei einer Temperatur, die über der Destillationstemperatur der Erythrose liegt. Dies deutet darauf hin, dass der Ketozucker weitgehend als monomolekulare, offenkettige Form (entsprechend Formel (II)) vorliegt und auch keine grosse Neigung zur Assoziation besitzt. Auch die Beobachtung von *Bertrand*, dass sich Erythrose leicht mit Bisulfit verbindet, spricht für eine freie Ketogruppe.

Es wurde noch versucht, aus der *l*-Erythrose Acetonderivate und Methylglucoside zu bereiten. Beide Versuche gaben komplizierte Gemische, die noch nicht genauer untersucht sind, nach dem hohen Siedepunkt zu urteilen aber zur Hauptsache aus mindestens dimolekularen Produkten bestehen dürften. Dioxanderivate sind am wahrscheinlichsten. Nur bei der Acetonierung gelang es, aus den höchst siedenden Anteilen eine geringe Menge Krystalle zu erhalten, die *Fehling'sche* Lösung erst nach saurer Hydrolyse reduzierten. Die Analyse stimmt aber nicht auf das erwartete Dioxanderivat (III) oder ein Isomeres¹⁾.



Im experimentellen Teil ist ferner eine einfache Vorschrift für die Bereitung des *o*-Nitro-phenylhydrazins gegeben, das nicht nur für die Abscheidung der Erythrose, sondern auch für die Isolierung anderer einfacher Ketozucker sehr geeignet ist.

Experimenteller Teil.

700 cm³ 10-proz. Hefebouillon (aus 1 Teil Bäckerhefe und 10 Teil Leitungswasser durch Anschlätzen, Erhitzen bis zum Sieden, 5 Minuten langes Kochen und Filtration hergestellt), 100 cm³ Leitungswasser, 40 cm³ Rotwein und 10 cm³ Eisessig wurden vermischt und 50 g Erythrit darin gelöst. Die Mischung wurde in 5 *Erlenmeyer*-Kolben verteilt, so dass sie 2 cm hoch stand, unter Watteverschluss durch einmaliges kräftiges Kochen sterilisiert und nach dem Erkalten mit Sorbosebakterien beimpft. Nach 10-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur war in allen Kolben starkes Bakterienwachstum

¹⁾ Beispielsweise ein solches bei dem die 3-ständige Hydroxylgruppe am Dioxanringschluss beteiligt ist. Solche Formeln geben ferner zahlreiche Möglichkeiten für Stereoisomerie.

zu bemerken, und die Ansätze reduzierten *Fehling'sche* Lösung schon in der Kälte stark.

12 g bester Tierkohle (*Carbo animal. puriss. ad analysis* der Firma *Siegfried*, Zofingen) wurde in destilliertem Wasser angeschlemmt und in der Hitze mit verdünnter reinsten Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion auf Kongo versetzt. Nach kurzem Aufkochen wurde abgenutscht und erschöpfend mit heissem, destilliertem Wasser nachgewaschen, bis dieses absolut chlorfrei ablief. Die Hauptmenge der gewaschenen Kohle wurde vorsichtig abgenommen, ohne das Filter zu zerstören, und zu den vereinigten Gäransätzen gegeben und nach gutem Schütteln durch das Kohlefilter genutscht. Zum Schluss wurde mit reinem Wasser nachgewaschen. Das klare farblose Filtrat wurde im Vakuum bei maximal 30° Badtemperatur zum dicken Syrup eingedampft, aus dem sich bald die Hauptmenge des nicht oxydierten Erythrits krystallisiert abschied. Es wurde kalt mit etwas Methanol verflüssigt, die Erythrit-Krystalle abgenutscht und mit etwas Methanol gewaschen. Sie wogen nach dem Trocknen 20 g.

Den Methanol-Lösungen, die also noch maximal 30 g Erythrose enthalten konnten, wurden sofort 30 g o-Nitro-phenylhydrazin zugesetzt, durch Erhitzen gelöst und 5 Minuten lang gekocht. Beim Abkühlen krystallisierte bereits ein grosser Teil des Derivates aus. Es wurde abgenutscht, mit etwas Methanol, dann mit wenig Wasser und schliesslich gut mit Toluol und Äther gewaschen, bis es rein orange gefärbt war. Der Smp. lag bei 150°. Aus der Mutterlauge konnte nach Eindampfen im Vakuum und Zusatz von absolutem Alkohol noch eine weitere Menge erhalten werden. Es wurde aus heissem absolutem Alkohol umkrystallisiert und in orange gefärbten flachen Nadeln vom Smp. 152° korr. erhalten. Die Ausbeute betrug 20 g. Zur Analyse wurde nochmals aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, das Aussehen war dasselbe, der Smp. lag bei 152 bis 153° korr., die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +48^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c = 1 in absolutem Alkohol).

3,592 mg Subst. gaben 6,28 mg CO₂ und 1,70 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₃ O ₅ N ₃	Ber. C 47,02	H 5,13%
	Gef. „ 47,68	.. 5,30%

Das Produkt ist ziemlich schwer löslich in Wasser und in absolutem Alkohol, beträchtlich leichter in verdünntem Alkohol, mässig in Methanol, fast unlöslich in Äther und Benzol¹⁾.

¹⁾ Eine weitere Menge fertig vergorener Erythritlösung wurde uns von der Firma *F. Hoffmann-La Roche*, Basel, zur Verfügung gestellt, wofür auch hier bestens gedankt werden soll. Es wurde aus dieser eine etwas bessere Ausbeute erhalten, nämlich ausgehend von 80 g Erythrit und Zurückgewinnung von 40 g desselben 35 g reines o-Nitrophenylhydrazon.

Spaltung, 30 g o-Nitro-phenylhydrazon wurden in 1,2 Liter reinstem destillierten Wasser bei 80° möglichst gelöst und unter Rühren 20 g frisch destillierter Benzaldehyd und 3 g Benzoesäure eingetragen. Anschliessend wurde bei 80° noch 45 Minuten weitergerührt. Die Lösung hatte sich nach dieser Zeit weitgehend aufgehellt, und eine grosse Menge des roten Benzaldehyd-o-nitro-phenylhydrazons war entstanden. Nach einigem Stehen bei 0° wurde abgenutscht und mit wenig reinstem Wasser gewaschen. Die hellgelbe Lösung wurde 7 Mal mit reichlichen Mengen frisch destilliertem Äther ausgeschüttelt, bis dieser keine Farbe mehr aufnahm. Dann wurde im Vakuum bei 35° Badtemperatur in einem grossen Kolben aus Jenaer Glas, der vorher gut mit Salzsäure und reinstem Wasser ausgewaschen worden war, auf 300 cm³ eingengt. Die hellgelbe Lösung wurde hierauf mit reiner Tierkohle, die, wie oben beschrieben, vorher mit Salzsäure und Wasser erschöpfend ausgewaschen worden war, entfärbt, filtriert und anschliessend im Vakuum bei tiefer Temperatur vollständig eingedampft. Es wurden 15 g im Hochvakuum getrockneter, farbloser Erythrulose-Syrup erhalten, der sich bei längerem Stehen allerdings leicht gelblich färbt. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = +11,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,37$ in Wasser). Eine Mutarotation wurde nicht beobachtet. Eine Probe wurde im Hochvakuum, im Molekularkolben bei 0,01 mm und 100° Badtemperatur destilliert, wobei die ganze Menge ohne jede Zersetzung und unter Hinterlassung eines minimalen, offenbar anorganischen Rückstands als farbloser Syrup überging. Derselbe reduzierte *Fehling'sche* Lösung in der Kälte sehr rasch und gab nach Zusatz der nötigen Menge o-Nitro-phenylhydrazin in absolutem Alkohol das oben beschriebene Derivat sofort in schönen Krystallen von richtigem Schmelzpunkt. Eine Probe reiner *l*-Threose (aus krystallisierter Monoacetonverbindung bereitet¹⁾ wurde vergleichsweise unter genau denselben Bedingungen einem Destillationsversuch unterzogen. Bis 120° ging nichts Sichtbares über, erst gegen 140° konnte unter deutlichen Zersetzungserscheinungen eine sehr geringe Menge eines gelblichen, stark riechenden Destillates erhalten werden, die Hauptmenge verblieb als brauner Kolbenrückstand.

Die Erythrulose ist gegen Alkalien sehr empfindlich, daher muss bei der Bereitung grosse Sorgfalt auf reine Reagentien, speziell auf sehr reines Wasser gelegt werden. Es ist auch darauf zu achten, dass keine Glaskolben verwendet werden, die Alkali abgeben können.

Acetonierungsversuch. 5 g reine *l*-Erythrulose (in einer 300 cm³ fassenden, sehr gut schliessenden Glas-stöpselflasche auf 50 g festen Glasperlen verteilt im Hochvakuum getrocknet) wurden mit 10 g

¹⁾ *M. Steiger*, *Helv.* **19**, 1016 (1936).

wasserfreiem Kupfersulfat und 100 cm³ frisch über Calciumchlorid destilliertem Aceton gut vermischt und nach Zugabe von 0,2 cm³ reiner konzentrierter Schwefelsäure 3 Tage auf der Maschine geschüttelt.

Hierauf wurde filtriert, mit Aceton nachgewaschen und nach Zusatz von gepulverter Pottasche zwei Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die jetzt neutral reagierende Lösung wurde filtriert, der Niederschlag mit etwas Aceton nachgewaschen und die Acetonlösung nach Zusatz von einer kleinen Menge frischer Pottasche im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst und zweimal je mit 1 cm³ 30-proz. Pottaschelösung energisch durchgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen des Äthers 4,7 g Syrup. Dieser wurde im Hochvakuum in drei rohe Fraktionen getrennt. Unter 0,07 mm ging bis 83° ein kleiner Vorlauf über, die Hauptmenge destillierte bei ca. 140—170° und ein kleiner Nachlauf bei ca. 190—205°. Die zwei ersten Fraktionen wurden vorläufig nicht weiter untersucht. Die dritte, kleinste Fraktion krystallisierte nach Zusatz von etwas Äther. Die abgesaugten und mit etwas Äther gewaschenen Krystalle schmolzen bei 240—245° korr. Ausbeute ca. 30 mg. Zur Reinigung wurden sie im Hochvakuum sublimiert (0,02 mm und 200° Badtemperatur) und aus Aceton durch Einengen umkrystallisiert. Die farblosen Nadeln wurden mit Äther gewaschen und schmolzen bei 248—249° korr. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert.

3,272 mg Subst. gaben 6,50 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O. Gef. C 54,18 H 7,26%

Für das Dioxanderivat (III) C₁₄H₂₄O₈ (320,19) berechnet sich C 52,47, H 7,55%, für ein Anhydrid desselben: C₁₄H₂₂O₇ (302,18) C 55,59, H 7,37%, für das Anhydrid einer trimolekularen Verbindung: C₂₁H₃₄O₁₁ (462,27) C 54,51, H 7,41%. Die letztere Formel würde also am besten stimmen, doch ist sie aus anderen Gründen sehr wenig wahrscheinlich.

Versuch zur Umsetzung mit Methylalkohol. 2,1 g *l*-Erythrose wurden mit 50 cm³ einer 1-proz. Lösung von trockenem Salzsäuregas in Methanol gelöst und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reduktionsvermögen war dann fast vollständig verschwunden. Es wurde mit Silbercarbonat neutralisiert, filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Es ging fast nichts über, und erst gegen 200° trat Zersetzung ein. Die Reaktion wurde nicht weiter untersucht. Möglicherweise bilden sich zur Hauptsache dimolekulare Produkte, diese würden eine schonendere Behandlung verlangen.

o-Nitro-phenylhydrazin.

50 g *o*-Nitranilin (technisches Produkt) werden mit 125 cm³ reiner konz. Salzsäure verrührt, bis alles ins farblose Chorydrat übergeführt ist. Dann wird auf -10° abgekühlt und unter Rühren

eine Lösung von 30 g Natriumnitrit in 50 cm³ Wasser langsam einfließen gelassen. Nach beendigter Diazotierung wird über eine Glasfilternutsche filtriert. Vor dem Vermischen mit der folgenden Sulfitlösung wird mit Natronlauge bis zur leichten Trübung abgestumpft.

Inzwischen wird eine Sulfitlösung wie folgt bereitet: 50 g Kaliumhydroxyd werden in 250 cm³ Wasser gelöst und mit Schwefeldioxyd vollständig gesättigt. Dann gibt man 90 g festes Kaliumcarbonat zu, kühlt auf 0° ab und lässt die oben genannte, abgestumpfte Diazolösung unter Rühren allmählich einlaufen, so dass die Temperatur nicht über 5° steigt. Dabei wird zweckmässig ein geräumiges Gefäss verwendet, da die Mischung gegen Schluss schäumen kann. Es soll dabei nichts ausfallen. Man rührt noch 1 Stunde und säuert (im Abzug) unter Rühren tropfenweise mit konz. Salzsäure bis zur stark kongosauen Reaktion an. Nach weiterem Rühren wird über Nacht stehen gelassen, wobei sich eine reichliche gelbe Krystallmasse abgeschieden hat, die abgenutscht wird. Durch weiteres Ansäuern der Mutterlauge kann manchmal noch eine zusätzliche Menge erhalten werden. Die gelbe Krystallmasse wird mit so viel konz. reiner Salzsäure zum Sieden erhitzt, dass in der Hitze Lösung eintritt. Diese wird eventl. heiss von Verunreinigungen durch Filtration über eine Glasfilternutsche befreit. Die Lösung erstarrt beim Erkalten zu einem Brei des fast farblosen Chlorhydrates des o-Nitrophenylhydrazins. Es wird auf der Glasfilternutsche abgesaugt und mit etwas konz. Salzsäure gewaschen und möglichst trocken gesaugt. Das Chlorhydrat wird in der nötigen Menge heissem destillierten Wasser gelöst und hierauf durch Zusatz von festem Natriumacetat oder von einer warm gesättigten wässrigen Lösung die rote Base ausgefällt, nach dem Erkalten abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Sie ist meist sehr rein, orangerot gefärbt und hat den Smp. 90°. Wenn nötig, kann sie aus heissem Benzol umkrystallisiert werden. Die Ausbeute beträgt ca. 40—48 g. Aus der essigsauen Mutterlauge kann durch Zusatz von starker Pottaschelösung noch eine geringe weitere Menge erhalten werden, die aber meist weniger rein ist. Das reine, trockene Produkt ist ziemlich haltbar. Das Chlorhydrat scheint noch bedeutend besser haltbar zu sein.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Dr. *M. Furter*) durchgeführt.

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