

**Neue Synthesen von Keto hexosen
und Methylpentiten
sowie von
Derivaten der *l*-Threose und
l-Xylose**

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von

Karl Gätzi

Diplomierter Ingenieur-Chemiker
aus **Zürich**

Referent: Herr Prof. Dr. T. Reichstein

Korreferent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Leer - Vide - Empty

Meinen lieben Eltern

Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, danke ich aufrichtig für das freundliche Interesse und für seine wertvolle Hilfe. Es ist mir auch eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka* für sein Wohlwollen zu danken. Ebenso möchte ich der Firma *J. R. Geigy*, Basel, für ein Stipendium, das mir die Ausführung dieser Arbeit erlaubte, meinen besten Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Literaturverzeichnis	VII
Einleitung	1

I. Teil.

<i>l</i>-Threose, <i>l</i>-Threonsäure und Derivate	3
1. <i>l</i> -Threose	3
2. Versuch zur Synthese des <i>l</i> -Threonsäure-lakton-3-methyl- aethers	5
3. <i>l</i> -Threonsäure-lakton	6
4. <i>l</i> -Threonsäure-lakton-2-methylaether	8
5. <i>l</i> -Threonsäure-lakton-3-methylaether	8
6. <i>l</i> -Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether	10
Experimentelles	12
<i>l</i> -Arabit	12
Kristallisierte Benzal- <i>l</i> -threose	13
<i>l</i> -Threose	13
1,2-Monoaceton- <i>l</i> -threose-3-methylaether	14
<i>l</i> -Threose-3-methylaether	14
Versuch zur Oxydation des <i>l</i> -Threose-3-methylaethers zum <i>l</i> -Threonsäure-lakton-3-methylaether	15
<i>l</i> -Threonsäure-lakton	15
<i>l</i> -Threonsäure-amid	18
Salze der <i>l</i> -Threonsäure	18
<i>l</i> -Threonsäure-lakton-2-methylaether	20
<i>l</i> -Threonsäure-amid-2-methylaether	21
Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure-methylester-3-methylaether	21
Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure-3-methylaether	22
<i>l</i> -Threonsäure-lakton-3-methylaether	23
Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure-amid	24
Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure-amid-3-methylaether	24
<i>l</i> -Threonsäure-amid-3-methylaether	25
<i>l</i> -Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether aus <i>l</i> -Threonsäure- lakton-3-methylaether	25
<i>l</i> -Threonsäure-amid-2,3-dimethylaether	26

	Seite
<i>l</i> -Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether und <i>l</i> -Threonsäure-2,3,4-trimethylaether-methylester aus <i>l</i> -Threonsäure-lakton-2-methylaether	27
<i>l</i> -Threonsäure-amid-2,3-dimethylaether	29
<i>l</i> -Threonsäure-amid-2,3,4-trimethylaether	29
II. Teil.	
Di-aethyliden-<i>l</i>-sorbit, Di-aethyliden-<i>l</i>-xylonsäure, Mono-aethyliden-<i>l</i>-threonsäure und eine neue Synthese der <i>l</i>-Sorbose	30
1. Di-aethyliden- <i>l</i> -sorbit, Di-aethyliden- <i>l</i> -xylonsäure und Mono-aethyliden- <i>l</i> -threonsäure	30
2. Eine neue Synthese der <i>l</i> -Sorbose	32
3. Versuche zur Herstellung von Di-aethyliden- <i>l</i> -xylonsäure-cyanid	34
Experimentelles	36
Oxydation von Di-aethyliden- <i>l</i> -sorbit mit Kaliumpermanganat	36
Di-aethyliden- <i>l</i> -xylonsäure	38
Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure	39
<i>l</i> -Threonsäure-lakton aus Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure	40
Aethyliden- <i>l</i> -threonsäure aus Di-aethyliden- <i>l</i> -xylonsäure	41
Di-aethyliden- <i>l</i> -xylonsäure-chlorid	41
<i>l</i> -Sorbose	42
Versuche zur Herstellung von Di-aethyliden- <i>l</i> -xylonsäure-cyanid	43
III. Teil.	
Eine neuartige Methode zur Synthese von Methylpentiten	46
Synthese des <i>l</i> -Gulomethylits und <i>d</i> -Rhamnits	46
Experimentelles	50
Mono-aceton- <i>d</i> -arabinose-diaethyl-merkaptal	50
Diaceton- <i>d</i> -arabinose-diaethyl-merkaptal	51
Diaceton-al- <i>d</i> -arabinose	52
Diaceton- <i>d</i> -arabonsäure	53
Diaceton- <i>l</i> -gulomethylit und Diaceton- <i>d</i> -rhamnit	54
<i>l</i> -Gulomethylit	55
<i>d</i> -Rhamnit	56
<i>d</i> -Talo-methylit	57
Zusammenfassung	62

Literaturverzeichnis

1. E. L. Hirst, E. G. V. Percival, F. Smith, Nature **131**, 617 (1933); vgl. Soc. **1933**, 1270; **1934**, 1556.
2. R. A. Weermann, Rec. Trav. chim. Pays-bas **37**, 16 (1918); vgl. auch F. Micheel, K. Kraft, Z. physiol. Ch. **222**, 235 (1933), B. **67**, 841 (1934); R. G. Ault, W. N. Haworth, E. L. Hirst, Soc. **1934**, 1722.
3. T. Reichstein, A. Grüßner, W. Boßhard, Helv. **18**, 602 (1935).
4. H. Appel, Soc. **1935**, 425.
5. H. Müller, T. Reichstein, Helv. **21**, 251 (1938).
6. O. Ruff, B. **34**, 1365 (1901).
7. V. Deulofeu, Soc. **1929**, 2458.
8. A. Wohl, B. **26**, 730 (1893).
9. W. Freudenberg, B. **65**, 168 (1932).
10. R. C. Hockett, Am. Soc. **57**, 2265 (1935).
11. K. Iwadare, S. Fukunaga, B. Kubota, Bull. chem. Soc. Japan, **12**, 116 (1937).
12. M. Steiger, T. Reichstein, Helv. **19**, 1016 (1936).
13. R. Criegee, A. **495**, 211 (1932).
14. K. Gätzi, T. Reichstein, Helv. **21**, 195 (1938).
15. T. Purdie, Ch. R. Young, Soc. **89**, 1194 (1906).
16. J. U. Nef, A. **403**, 204 (1914).
17. J. W. Glattfeld, Am. **50**, 135 (1913); C. **1913**, II, 1737.
18. F. Micheel, K. Kraft, Z. physiol. Ch. **216**, 233 (1933).
19. R. W. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, R. J. W. Reynolds, F. Smith, Soc. **1933**, 1270.
20. J. U. Nef, O. F. Hedenburg, J. W. E. Glattfeld, Am. Soc. **39**, 1642 (1917).
21. W. N. Haworth, E. L. Hirst, F. Smith, Soc. **1934**, 1556.
22. O. T. Schmidt, H. Zeiser, B. **67**, 2120 (1934).
23. J. Pryde, Soc. **1923**, 1808.
24. H. D. K. Drew, E. H. Goodyear, W. N. Haworth, Soc. **1927**, 1237;
E. H. Goodyear, W. N. Haworth, Soc. **1927**, 3136;
W. N. Haworth, St. Peat, Soc. **1929**, 350.
25. F. W. Upson, L. Sands, C. H. Whitnah, Am. Soc. **50**, 519 (1928).
26. H. Müller, C. Montigel, T. Reichstein, Helv. **20**, 1468 (1937).
27. L. v. Vargha, B. **68**, 18, 1377 (1935).
28. E. Fischer, B. **19**, 1920 (1886); **20**, 2566 (1887); K. Maurer, B. Schiedt, B. **68**, 2187 (1935).
29. E. Fischer, B. **22**, 87 (1889).
30. C. A. Lobry de Bruyn, W. A. v. Ekenstein, R. **16**, 267 (1897); **19**, 1 (1900).

VIII

31. S. *Danilow*, B. **63**, 2271 (1930); *H. O. L. Fischer*, B. **60**, 479 (1927); vgl. auch *P. A. Levene*, *D. W. Hill*, J. biol. Ch. **102**, 563 (1933); *O. T. b. Schmidt*, *R. Treiber*, B. **66**, 1765 (1933); ferner *T. Reichstein*, *W. Boßhard*, Helv. **17**, 753 (1934).
32. C. *Bertrand*, Bull. (3) **19**, 347 (1898); A. ch. (8) **3**, 201 (1904).
33. E. *Fischer*, *J. Tafel*, B. **20**, 3384 (1887); **22**, 106 (1889); **23**, 387 (1890); C. *Neu-berg*, B. **35**, 2631 (1902).
34. R. *Prince*, Diss. E. T. H. Zürich 1937.
35. F. *Arndt*, B. *Eisert*, B. **68**, 200 (1935); B. *Eisert*, B. **69**, 1047 (1936); *W. Bradley*, *R. Robinson*, *G. Schwarzenbach*, Soc. **1930**, 793.
36. H. *Hübner*, A. **120**, 334 (1861); **124**, 315 (1862); **131**, 68, 74 (1864); sowie *F. Wöhler*, *J. Liebig*, A. **3**, 267 (1833).
37. L. *Claisen* und Mitarbeiter, B. **11**, 620, 1563 (1878); **13**, 2121, 2123 (1880).
38. L. *Claisen*, B. **31**, 1023 (1898).
39. E. *Fischer*, *F. Brauns*, B. **46**, 892 (1913).
40. R. T. *Major*, *E. W. Cook*, Am. Soc. **58**, 2477 (1936).
41. T. *Reichstein*, *A. Pedolin*, *A. Grüßner*, Helv. **18**, 598 (1935).
42. E. *Fischer*, B. **27**, 673 (1894).
43. E. *Pacsu*, B. **57**, 849 (1924); *E. Pacsu*, *Ch. v. Kary*, B. **62**, 2811 (1929); *E. Pacsu*, *A. Löb*, B. **62**, 3104 (1929).
44. M. L. *Wolfrom*, Am. Soc. **51**, 2188 (1929); **52**, 2464 (1930); *M. L. Wolfrom*, *M. R. Newlin*, Am. Soc. **52**, 3619 (1930).
45. E. *Votoček*, *F. Valentin*, Collect. Trav. chim. Tchécoslovaquie, **2**, 36 (1930); C. **1930**, I, 2543.
46. E. *Votoček*, *F. Valentin*, *F. Rác*, Collect. Trav. chim. Tchécoslovaquie, **2**, 402 (1930); C. **1930**, II, 3264; *F. Valentin*, daselbst, **2**, 689 (1930); C. **1931**, I, 927; vgl. C. **1931**, II, 2001; *R. Nováček*, C. **1931**, I, 2863.
47. M. L. *Wolfrom*, *L. J. Tanghe*, Am. Soc. **59**, 1597 (1937).
48. R. C. *Hockett*, *C. S. Hudson*, Am. Soc. **56**, 1632 (1934).
49. K. *Freudenberg*, *K. Raschig*, B. **60**, 1633 (1927).
50. P. A. *Levene*, *J. Compton*, J. biol. Chem. **111**, 325 (1935).
51. M. *Busch*, *H. Stöve*, B. **49**, 1063 (1916).
52. M. *Steiger*, Helv. **19**, 189 (1936).

Einleitung

l-Threose ist ein bisher nur schwer zugänglicher und daher wenig untersuchter Zucker. Der erste Teil dieser Arbeit befaßt sich mit der Herstellung und den Eigenschaften der reinen *l*-Threose, des *l*-Threonsäure-laktons, sowie deren Derivaten, insbesondere mit den partiell methylierten Abkömmlingen der *l*-Threonsäure.

Ein gewisses weiteres Interesse besitzen diese Methyläther der *l*-Threonsäure als Vergleichssubstanzen für die Konstitutionsermittlung in der Ascorbinsäurereihe. Bekanntlich wurde die Spannweite des Laktonringes in der Ascorbinsäure von Hirst, Percival und Smith (1) durch Methylierung und oxydative Spaltung bestimmt, wobei die Konstitution der dabei entstandenen partiell methylierten *l*-Threonsäure durch den Verlauf des Weermann'schen Abbaus (2) ermittelt wurde. Die zum direkten Vergleich benötigten Methyläther der *l*-Threonsäure waren noch unbekannt.

Bei der Bestimmung der Spannweite des Laktonringes in der Aceton-*l*-ascorbinsäure wurde von Reichstein und Mitarbeitern (3) ein anderes partiell methyliertes Derivat der *l*-Threonsäure erhalten. Durch Vergleich mit einem synthetischen *l*-Threonsäure-methyläther ist nun die Konstitution der Acetonverbindung des Vitamins C auch in dieser Hinsicht gesichert.

In direktem Zusammenhang mit diesen Arbeiten wurde auch eine Untersuchung über den von Appel (4) beschriebenen Diaethyliden-*l*-sorbit durchgeführt.

Mit einem neuen Problem befaßt sich der dritte Teil dieser Arbeit. Angeregt durch die Synthese des *l*-Gulomethylit von Müller und Reichstein (5), die äußerst mühsam verlief,

wurde versucht, diesen Methylzuckeralkohol auf eine einfachere Art herzustellen. Es wurde eine neuartige Methode aufgefunden, die hier genauer beschrieben werden soll. Sie wurde speziell für die Bereitung von *l*-Gulomethylit ausgearbeitet, läßt sich jedoch in sehr zahlreichen Fällen mit Vorteil zur Synthese von Methylpentiten anwenden.

I. Teil.

***l*-Threose, *l*-Threonsäure und Derivate**1. *l*-Threose.

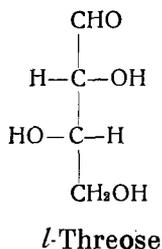
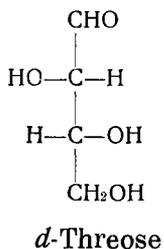
Sowohl die *d*- wie auch die *l*-Threose (I) gehören zu den wenigen einfachen Zuckerarten, die nur relativ wenig bearbeitet worden sind. Die *l*-Form sollte als Ausgangsmaterial für eine Synthese des *l*-Threonsäure-lakton-3-methyläthers (V) dienen. Die Threose ist in der Natur noch nie aufgefunden worden und synthetisch war sie bis vor kurzem nur recht schwer zugänglich. Die stark variierenden Drehungswerte, welche in der Literatur für diesen Zucker gefunden werden, sprechen für die großen Schwierigkeiten seiner Reindarstellung.

Zum erstenmal wurde die *d*-Threose (früher *l*-Threose genannt) von Ruff (6) erwähnt; er stellte diesen Zucker nach dem nach ihm benannten Abbau des *d*-xylonsauren Calciums mit Ferriacetat und Wasserstoffperoxyd dar und erhielt so die *d*-Threose als wahrscheinlich noch recht unreinen Syrup. Später beschrieb Deulofeu (7) einen aus *l*-Xylose nach dem Wohl'schen Abbau (8) erhaltenen *l*-Threosesyrup, für den er eine spezifische Drehung von $-24,6^\circ$ fand. Freudenberg (9) will sogar die *d*-Threose in kristallisiertem Zustande erhalten haben. Durch Spaltung von Diacetyl-*d*-xylal mit Ozon erhielt er hygroskopische Kristalle vom Smp. $126-131^\circ$ und einer spezifischen Drehung von $+22,1^\circ$ (Wasser, Endwert $+19,6^\circ$). In neuerer Zeit findet Hockett (10) in einer sehr sorgfältig durchgeführten Untersuchung als spezifische Drehung der syrupösen *d*-Threose, die sowohl durch Abbau von Strontium-*d*-xylonat nach Ruff wie auch nach dem Wohl'schen Abbau von *d*-Xylose erhalten wurde, $-12,3$ bis $-12,5^\circ$. Einen positiven

Wert von ähnlicher Größe finden die Japaner *Iwada*, *Fukunaga* und *Kubota* (11) für *l*-Threose.

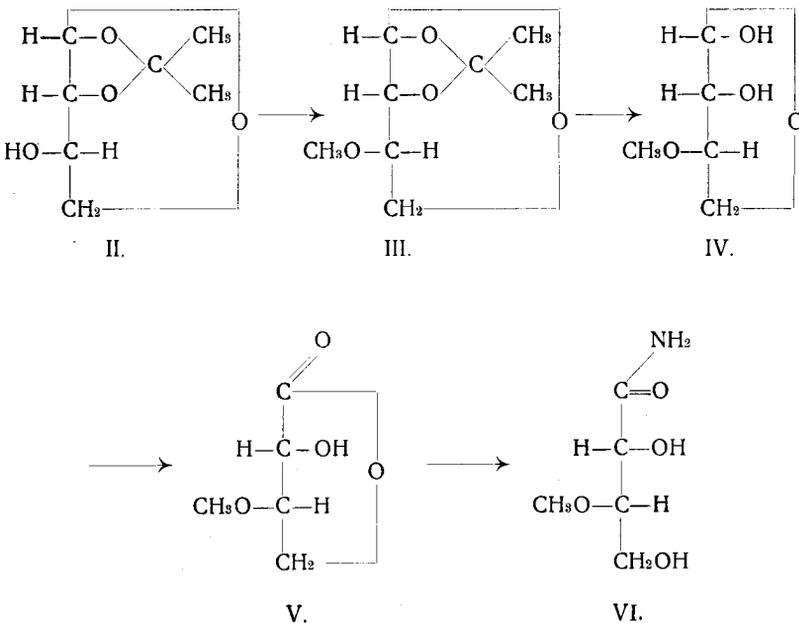
Eine wesentlich verbesserte Methode zur Herstellung dieses Zuckers haben *Steiger* und *Reichstein* (12) beschrieben. Durch Oxydation von Monobenzal-*d*-arabitol mit Bleitetracetat nach *Crieger* (13) wird die *d*-Threose in guter Ausbeute erhalten. Zur weiteren Reinigung eignet sich vorzüglich die gut kristallisierende und destillierbare Monoaceton-Verbindung (II). Die *d*-Threose wurde jedoch von den beiden Autoren nicht weiter untersucht. Durch 1½-stündiges Erhitzen der auf diesem Wege bereiteten Aceton-*l*-threose mit 10 %iger Essigsäure wurde die *l*-Threose in großer Reinheit als farbloser, bis jetzt nicht kristallisierender Syrup erhalten. Die spezifische Drehung betrug in Wasser kurz nach dem Lösen + 12,5°. Dieser Wert stimmt genau mit den Angaben von *Hockett* und den japanischen Autoren, sowie dem nachträglich bekannt gegebenen Wert aus der Arbeit von *Steiger* und *Reichstein* (14) überein.

Der für die Herstellung der *l*-Threose benötigte *l*-Arabit wurde aus *l*-Arabinose durch katalytische Reduktion bereitet. Es gelang, bei Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator, *l*-Arabinose bei gewöhnlichem Druck und bei Zimmertemperatur durch 40-stündiges Schütteln in Wasserstoffatmosphäre quantitativ zum *l*-Arabit zu reduzieren. Höchstwahrscheinlich lassen sich alle Zuckeralkohole auf diese einfache und gelinde Art aus den entsprechenden Aldosen bereiten. Insbesondere für temperatur- oder alkaliempfindliche Zucker bedeutet diese Methode gegenüber der elektrolytischen oder der Amalgam-Reduktion, sowie der katalytischen Druckhydrierung eine wesentliche Verbesserung.



2. Versuch zur Synthese des *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaethers (V).

Aus der Mono-aceton-*l*-threose, der die Formel (II) zukommt (12), wurde versucht, durch Methylierung des noch freien 3-ständigen Hydroxyls und Oxydation der freigelegten Aldehydgruppe zum *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (V) zu gelangen. Dieses Lakton sollte dann als Amid (VI) als Vergleichssubstanz für den beim oxydativen Abbau von Aceton-*l*-ascorbinsäure (3) erhaltenen *l*-Threonsäure-amid-methylaethers dienen.



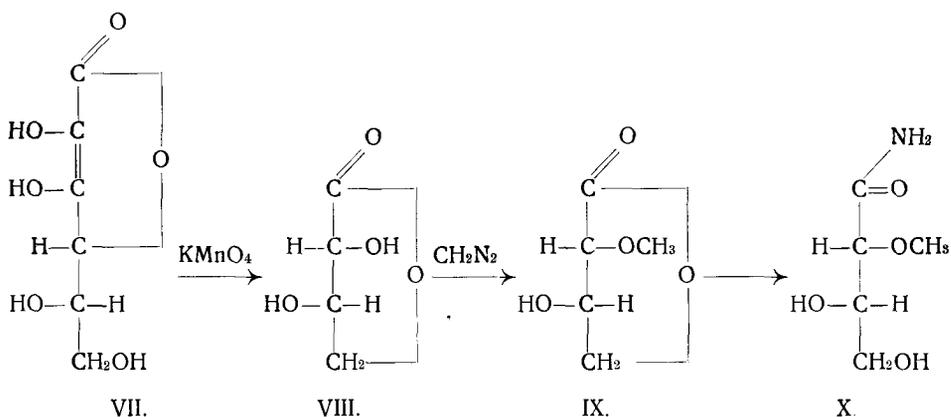
Durch Methylierung von Mono-aceton-*l*-threose (II) mit Methyljodid und Silberoxyd nach Purdie und Young (15) ließ sich auch leicht ein Produkt herstellen, dem offenbar die Formel (III) zukommt. Nach der Spaltung mit Säure entstand ein stark reduzierender Zuckersyrup (IV). Dieser wurde der Brom-Oxy-

dation unterworfen, die zu (V) führen sollte. Es wurde aber auf diesem Wege ein Produkt erhalten, das sich bei der Vakuumdestillation schon unterhalb 100° völlig zersetzte. Ein Methyläther des *l*-Threonsäure-laktons sollte unbedingt im Vakuum ohne Zersetzung destillierbar sein. Möglicherweise rührte die Zersetzung von kleinen Mengen katalytisch wirkenden Verunreinigungen her. Unter vorsichtigen Bedingungen wäre die Bereitung von (V) auf diesem Wege vielleicht möglich; da aber in der Mono-äthyliden-*l*-threonsäure (XI) ein leichter zu bereiten Ausgangsmaterial zur Verfügung stand, so wurden keine weiteren Versuche mit dem *l*-Threose-3-methyläther mehr unternommen, sondern gleich jenes zur Synthese des *l*-Threonsäure-lakton-3-methyläthers benützt.

3. *l*-Threonsäure-lakton (VIII).

Die beiden Threonsäure-laktone waren bisher nur in syrupöser Form bekannt und die in der Literatur angegebenen Drehungswerte weichen stark voneinander ab. Ruff (6), Nef (16) und Glattfeld (17) erhielten das Lakton durch Oxydation von mehr oder weniger reiner Threose und fanden auch dementsprechend nicht übereinstimmende Drehungswerte. So gibt Nef als spezifische Drehung für die *d*-Form -25° , Glattfeld für dasselbe Lakton $-33,9^\circ$ an. Michael und Kraft (18) finden für ein nicht ganz reines *l*-Threonsäure-lakton eine Drehung von $+17,2^\circ$. Die unmittelbare Herstellung des *l*-Threonsäure-laktons durch Oxydation von *l*-Ascorbinsäure (VII) mit Permanganat wurde erstmals von Hirst und Mitarbeitern (19) beschrieben. Die *l*-Threonsäure wurde jedoch erst nach vollständiger Methylierung isoliert.

Da inzwischen die *l*-Ascorbinsäure ein großtechnisches Produkt wurde, erschien sie als geeignetes Ausgangsmaterial zur Herstellung von *l*-Threonsäure. Wie es sich zeigte, läßt sich *l*-Ascorbinsäure in leicht alkalischer Lösung in der Kälte mit Kaliumpermanganat zu *l*-Threonsäure oxydieren; analog dem



Verfahren, das Reichstein und Mitarbeiter (3) bei der Oxydation der Aceton-*l*-ascorbinsäure anwandten. Die Rohausbeute beträgt etwa 50 %. Das rohe *l*-Threonsäure-lakton läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren und konnte darnach erstmalig in kristallisiertem Zustand erhalten werden. Aus Essigester scheidet es sich in farblosen Körnern ab, die bei ca. 65° schmelzen. Die spezifische Drehung zeigte in Wasser einen Wert von + 31°, der langsam abnimmt.

Von den Salzen der *l*-Threonsäure wurde das Kaliumsalz, das Chininsalz, das Strychninsalz und das von Neff, Heidenburg und Glattfeld (20) bereits beschriebene Brucinsalz kristallisiert erhalten.

Phenylhydrazin gibt leicht das gut kristallisierende Phenylhydrazid, das schon von Neff und Mitarbeitern (20) als charakteristisches Derivat des *l*-Threonsäure-laktone aufgefunden wurde.

Das Amid schmolz bei 107° und zeigte in Wasser eine spezifische Drehung von + 56°, während Hawthorth, Hirst und Smith (21) einen Smp. von 88—90° und einen Drehungswert von + 58° angeben.

4. *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX).

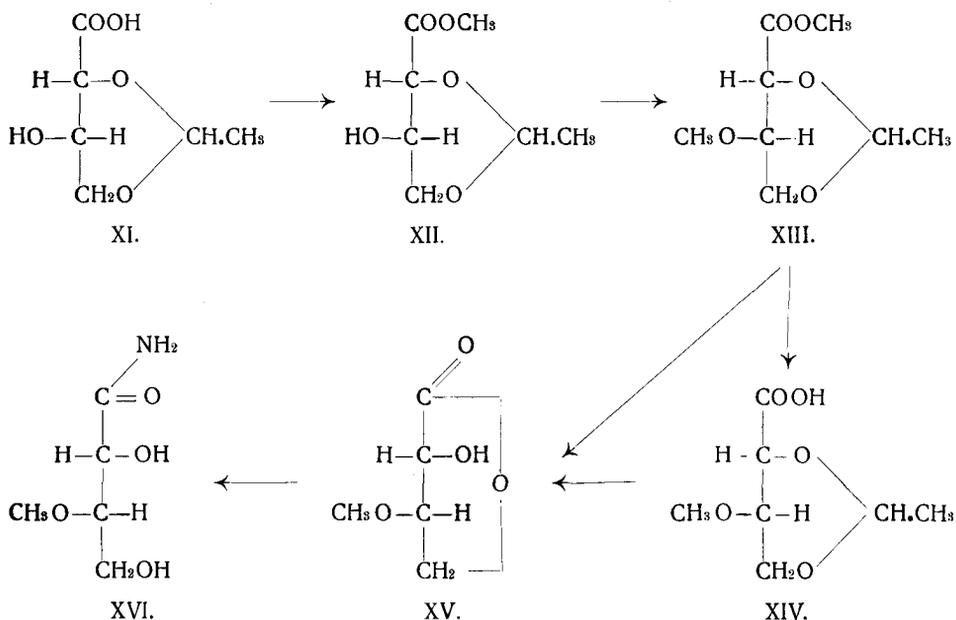
Aus dem kristallisierten *l*-Threonsäure-lakton (VIII) konnte nun in einfacher Weise der *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX) gewonnen werden. Schmidt und Zeiser (22) fanden, daß sich alkoholische Hydroxylgruppen mit Diazomethan veräthern lassen, sofern sie einer Carbonestergruppe benachbart sind. Die Laktongruppe wirkt offenbar ganz analog.

Der *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether, ein im Hochvakuum gut destillierbarer Syrup, wurde in das kristallisierte Amid (X) übergeführt, das einen Smp. von ca. 107° und in Methylalkohol eine spezifische Drehung von + 97,8° aufwies. Sowohl das syrupöse Lakton wie das kristallisierte Amid stimmen in jeder Beziehung mit dem von Reichstein und Mitarbeitern (3) aus der Aceton-*l*-ascorbinsäure erhaltenen Produkt überein. Durch diese Synthese wird bewiesen, daß auch die acetonierte *l*-Ascorbinsäure eine γ -Lakton-Struktur besitzt.

5. *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV).

Da methylierte Threonsäuren bei Strukturaufklärungen von großer Bedeutung sein können, war es erwünscht, auch den isomeren *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether zu kennen. Ein leicht zu bereitetes Ausgangsmaterial wurde in der Äthyliden-*l*-threonsäure (XI) (vergl. II. Teil) gefunden. Vorausgesetzt ist natürlich die 2,4-Stellung der Acetal-Gruppe. Diese Konfiguration muß auf Grund der Ausführungen im II. Teil angenommen werden; ein eindeutiger Beweis wird weiter unten gegeben.

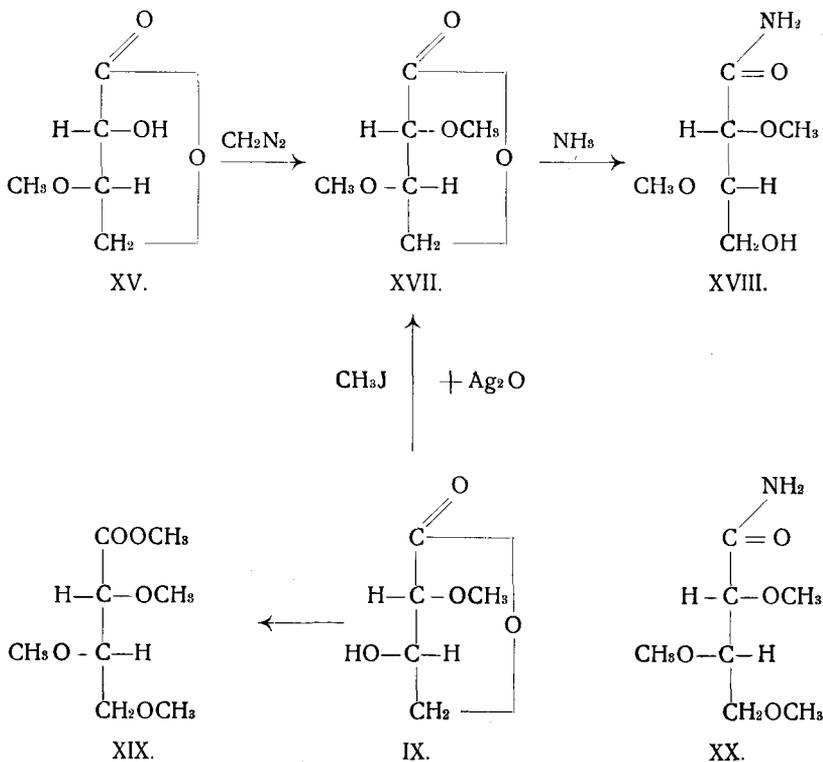
Der *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV) konnte auf folgendem Wege synthetisiert werden:



Die Aethyliden-*l*-threonsäure (XI) wurde mit Diazomethan in ihren gut kristallisierenden Methylester (XII) übergeführt. Die Umsetzung dieses Esters mit Methyljodid und Silberoxyd nach Purdie und Young ergab den ebenfalls kristallisierten Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester-3-methylaether (XIII). Er läßt sich im Vakuum destillieren, doch scheint er diese Operation nicht immer ohne teilweise Umlagerung in ein unbekanntes Produkt zu ertragen. Der Ester (XIII) kann nun zuerst alkalisch zum freien Aethyliden-*l*-threonsäure-3-methylaether (XIV) oder direkt sauer zum *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV) gespalten werden. Dieses syrupöse Lakton ist im Hochvakuum unzersetzt destillierbar. Der Siedepunkt liegt bei 0,01 mm Druck bei etwa 83°. Aus dem Lakton wird durch Umsetzung mit Ammoniak der *l*-Threonsäure-amid-3-methylaether (XVI) erhalten. Dieses Amid stellt eine sehr schwer kristallisierende und äußerst hygroskopische Verbindung dar, deren Smp. bei ca. 78—81° liegt und deren spezifische Drehung + 57° beträgt. Die Eigenschaften sind völlig verschieden vom *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX).

6. *l*-Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether (XVII).

Es muß nun noch ein einwandfreier chemischer Beweis für die Richtigkeit der angenommenen Konstitution der Aethyliden-*l*-threonsäure, bezw. des daraus erhaltenen *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaethers erbracht werden. In (XV) ist die 2-ständige Hydroxyl-Gruppe noch frei und einer Carboxyl-Gruppe benachbart; sie sollte also nach Schmidt und Zeiser mit Diazomethan methylierbar sein. Tatsächlich gelingt es auf diese Weise ein dimethyliertes Lakton (XVII) zu erhalten. Diese Veraetherung geht jedoch etwas schwerer als beim *l*-Threonsäure-lakton, wo das 3-ständige Hydroxyl ebenfalls noch unbesetzt ist. Es scheint sich hier eine gewisse sterische Hinderung bemerkbar zu machen. Das syrupöse Lakton wurde in den gut kristallisierenden *l*-Threonsäure-amid-2,3-dimethylaether (XVIII) übergeführt.



Dasselbe Lakton (XVII) muß nun, sofern die angenommene Formel der Aethyliden-*l*-threonsäure stimmt, auch durch Methylierung des noch freien 3-ständigen Hydroxyls im *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX) mit Methyljodid und Silberoxyd gebildet werden. Solche Methylierungen haben Pryde (23), H a w o r t h und Mitarbeiter (24) und U p s o n und Mitarbeiter (25) an Hexonsäure-laktonen untersucht und gefunden, daß zu etwa 75 % das methylierte Lakton erhalten wird, während der Rest durch Ringöffnung in die entsprechenden, vollständig methylierten Methylester übergeht.

Bei der Methylierung des *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaethers (IX) mit Jodmethyl und Silberoxyd wurden etwa 35 % Dimethyl-*l*-threonsäure-lakton (XVII) neben ca. 65 % Trimethyl-*l*-threonsäure-methylester (XIX) gefunden. Die Trennung dieser beiden Produkte kann durch fraktionierte Vakuumdestillation nicht erreicht werden, da ihre Siedepunkte sehr ähnlich liegen. Am leichtesten lassen sie sich nach alkalischer Verseifung trennen, da die aus (XVII) entstehende Säure leicht wieder laktonisiert, während die aus (XIX) erhältliche Säure dazu nicht fähig ist. Das Lakton (XVII), sowie der daraus bereitete *l*-Threonsäure-amid-2,3-dimethylaether stimmen gut mit dem Amid, das aus (XV) über XVII erhalten worden war, überein.

Aus dem *l*-Threonsäure-2,3,4-trimethylaether wurde endlich durch Umsetzung des entsprechenden Esters (XIX) mit Ammoniak der schon von H i r s t und Mitarbeitern (19) beschriebene *l*-Threonsäure-amid-2,3,4-trimethylaether erhalten.

Diese Umsetzungen beweisen die Konstitution des *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaethers und dementsprechend auch die 2, 4-Stellung der Acetal-Gruppe in der Aethyliden-*l*-threonsäure.

Experimentelles

l-Arabit.

5,0 g *l*-Arabinose wurden in 40 ccm katalytisch reinem Wasser gelöst, über gewaschene Kohle filtriert und in einem Hydrierkolben mit dem Katalysator aus 2 g Raney-Nickel versetzt. Der Katalysator wurde wie folgt bereitet: 2 g Nickel-Aluminium-Legierung wurden mit 120 ccm 4-proz. Natronlauge versetzt und nach Abschwächung der Reaktion 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abdekantieren wurde der sehr feine Niederschlag nochmals mit 80 ccm 4-proz. Natronlauge versetzt und weiter eine halbe Stunde erhitzt. Nun wurde das Nickel durch Abdekantieren mindestens zehnmal mit reinem Wasser gewaschen, sodaß es schließlich ganz frei von Alkali war.

Die Zuckerlösung wurde 40 Stunden bei Zimmertemperatur in Wasserstoff-Atmosphäre unter gewöhnlichem Druck geschüttelt. Nach dieser Zeit waren 760 ccm H₂ (berechnet 745 ccm) verbraucht worden. Bei weiterem Schütteln wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Die Lösung, die Fehling'sche Lösung nicht mehr reduzierte, wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Methylalkohol aufgenommen. Nach Abfiltrieren von geringen Verunreinigungen wurde die zum dünnem Syrup eingedampfte Lösung mit etwa 100 ccm abs. Alkohol versetzt. Die alkoholische Lösung wurde durch Filtration über gewaschener Kohle geklärt und eingedampft. Der *l*-Arabit wurde aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 4,5 g reinen *l*-Arabit vom Smp. 99—101° erhalten. Die Mutterlaugen lieferten noch weitere 0,3 g.

Kristallisierte Benzal-*l*-threose.

Beim Abbau des Mono-benzal-*l*-arabits mit Bleitetraacetat nach Steiger und Reichstein (12) konnte auch die Benzal-*l*-threose kristallisiert erhalten werden. Durch Umkristallisation aus Benzol-Aether wurden Nadeln erhalten, die bei 119 bis 120° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt enthielt dann offenbar noch $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser.

4,534 mg Subst. gaben 10,10 mg CO ₂ und 2,46 mg H ₂ O		
C ₁₁ H ₁₂ O ₄ · $\frac{1}{2}$ H ₂ O (217,21)	Ber. C 60,82	H 6,03 %
	Gef. C 60,75	H 6,07 %.

Das Produkt wurde nicht weiter untersucht; es lieferte bei der Spaltung mit Säure *l*-Threose.

l-Threose (I).

1,0 g Aceton-*l*-threose (II) (Smp. 83—84°) wurden mit 10 ccm 10-proz. ganz reiner Essigsäure $1\frac{1}{4}$ Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nun wurde die Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand zur vollständigen Vertreibung der Essigsäure noch zweimal in etwas Wasser aufgenommen und eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand ist ein zäher farbloser Syrup, der bis jetzt nicht kristallisierte. Fehling'sche Lösung wird schon bei leichtem Erwärmen reduziert. Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = + 12,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,556$ in Wasser).

l-Threose läßt sich im Gegensatz zu der ihr epimeren *l*-Erythrose (26) im Hochvakuum nicht unzersetzt destillieren. Erst gegen 140° Badtemperatur und 0,006 mm Druck konnte unter deutlichen Zersetzungserscheinungen eine sehr geringe Menge eines stark riechenden Destillates erhalten werden, das trotz langem Stehen nicht kristallisierte. Der größte Teil verblieb jedoch als brauner Rückstand.

1,2-Monoaceton-*l*-threose-3-methylaether (III).

4,0 g Aceton-*l*-threose (II) wurden in einem Schliffkolben mit 25 g im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd getrocknetem Silberoxyd und 23 g Methyljodid zusammengegeben und unter Umschwenken langsam mit 35 ccm abs. Aether versetzt. Die Reaktionsmasse wurde 8 Stunden unter Rückfluß in einem Wasserbad von 50° erhitzt. Hierauf wurden weitere 13 g Silberoxyd, 11 g Methyljodid und 10 ccm abs. Aether zugegeben und 6 Stunden auf 50° erwärmt. Schließlich wurden noch einmal die gleiche Menge Silberoxyd und Methyljodid zugefügt und 6 Stunden auf 55° erhitzt. Aus diesem Reaktionsgemisch wurde das methylierte Produkt mit 400 ccm abs. Aether ausgezogen, die Lösung filtriert und eingedampft, zuletzt im Vakuum. Die 4,5 g Rückstand wurden im Vakuum destilliert. Bei 87—89° und 12 mm Druck ging ein farbloser, dünnflüssiger Syrup über; die Ausbeute betrug 4,2 g. Der Syrup ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Aether; Fehling'sche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert. Für die Analyse wurde eine Mittelfraktion genommen.

4,935 mg Subst. gaben 5,977 mg AgJ (Zeisel)

$C_8H_{14}O_4$ (174,19) Ber. OCH_3 17,84 % Gef. OCH_3 15,99 %.

Die Substanz ist nicht lange haltbar, wird bald trübe und schwarz; sie scheint somit eine zersetzliche Verunreinigung zu enthalten.

l-Threose-3-methylaether (IV).

4,0 g Aceton-*l*-threose-3-methylaether wurden mit 80 ccm 10-proz. wässriger Essigsäure 1½ Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Es wurden 3,1 g eines schwach hellgelben Syrups erhalten, der Fehling'sche Lösung schon bei leichtem Erwärmen reduzierte.

Versuch zur Oxydation des *l*-Threose-3-methylaethers zum *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (V).

3,1 g *l*-Threose-3-methylaether wurden in 50 ccm reinem Wasser gelöst und in einer Glasstöpselflasche mit 3,8 g Brom (berechnet 3,7 g) versetzt und bis zur völligen Lösung des Broms gut durchgeschüttelt. Nach 15-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Brom im Vakuum abgedampft. Die wässrige Lösung wurde hierauf bis zur neutralen Reaktion auf Lackmus mit frisch gefälltem, neutralem Silbercarbonat versetzt. Aus der abfiltrierten Lösung wurde das überschüssige Silber-ion mit Schwefelwasserstoff ausgefällt. Es wurde über Kohle filtriert und das noch etwas bräunliche Filtrat mit wenig Kohle entfärbt, die vorher mit verdünnter Salzsäure und heißem, destilliertem Wasser gewaschen worden war. Das blanke Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft. Durch Aufnehmen in Methanol wurden noch Spuren Verunreinigungen gefällt. Erhalten wurden 2,6 g farblosen Syrup, der Fehling'sche Lösung nicht mehr reduzierte.

Es wurde versucht, den Syrup im Hochvakuum zu destillieren. Bei 80—90° Badtemperatur trat fast völlige Zersetzung unter Bildung eines schwarzen, schmierigen Rückstandes ein. Nur etwa 2—3 Tropfen gingen als brauner Syrup über. Daraus konnte durch Umsetzung mit methylalkoholischem Ammoniak kein kristallisiertes Amid hergestellt werden.

l-Threonsäure-lakton (VIII).

50 g *l*-Ascorbinsäure wurden in 400 g reinem Wasser gelöst, mit einer Lösung von 75 g Pottasche in 300 g Wasser versetzt und mittelst einer Kältemischung auf 0° abgekühlt. Zu der auf Lackmus schwach alkalisch reagierenden Lösung wurde nun unter kräftigem Rühren eine Lösung von 97 g Kaliumpermanganat (entsprechend 2,1 Sauerstoff-Aequivalenten) in 2½ Liter Was-

ser innert 2 Stunden zulaufen gelassen. Die Temperatur wurde zwischen 0 und 1° gehalten. Die eingetropfte Permanganat-Lösung entfärbte sich sofort; zuerst ging die Reduktion direkt bis zur Mangan-(II)-Stufe, später schied sich Braunstein ab. Die fertig oxydierte Lösung reduzierte Fehling'sche Lösung nicht mehr. Man erwärmte hierauf, um den Braunstein filtrierbar zu machen, $\frac{1}{2}$ Stunde auf 50°; dann wurde abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Das blanke Filtrat, das auf Lackmus schwach alkalisch reagieren, aber Phenolphthalein nicht röten soll, wurde im Vakuum bei 40° Badtemperatur stark eingeengt. Die ausfallenden Mangan-Salze wurde abfiltriert, mit wenig Wasser nachgewaschen und hierauf das möglichst konzentrierte Filtrat mit starker Schwefelsäure angesäuert, sodaß Kongopapier rein blau angefärbt wurde. Durch Zusatz der siebenfachen Menge abs. Alkohol wurden die anorganischen Salze vollständig ausgefällt. Nach einigem Stehen wurde filtriert und mit abs. Alkohol nachgewaschen. Das alkoholische Filtrat wurde sofort mit etwas Wasser verdünnt und im Vakuum auf etwa 150 ccm eingedampft. Die Lösung war nun frei von Mangan-Verbindungen, enthielt aber noch Oxalsäure und manchmal kleine Mengen Schwefelsäure. Die Schwefelsäure wurde in der Hitze mit Bariumhydroxyd-Lösung genau ausgefällt, sodaß eine eben noch merkbare Spur Barium-ionen vorhanden waren. Anschließend wurde die Oxalsäure ebenfalls heiß durch Zusatz von reinem Calciumcarbonat ausgefällt, sodaß eine klar abgetrennte Probe auch nach einigem Stehen weder Calcium-ionen noch Oxalationen anzeigte. Die über Kohle blank filtrierte Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der farblose Syrup wurde mit wenig Methanol verflüssigt und mit etwa 250 ccm abs. Alkohol versetzt, wobei noch geringe Mengen Verunreinigungen ausfielen. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wurden 16,7 g farblosen Syrup erhalten, was einer Rohausbeute von 50 % entspricht.

Das rohe *l*-Threonsäure-lakton ließ sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren. Nach einem geringen, dünnflüssigen Vorlauf ging die Hauptmenge bei 145—147° und 0,3 mm Druck als zäher, fast farbloser Syrup über, der nach einigem Stehen vollständig erstarrte. Es wurden 10,5 g Destillat erhalten. Zur Rei-

nigung wurde das kristallisierte Produkt vorsichtig geschmolzen und nach raschem Abkühlen mit etwas mehr als derselben Menge trockenem Essigester vermischt. Beim Impfen kristallisierte das Lakton schnell in groben Körnern aus. Man nutsch ab, wäscht mit wenig Essigester, dann mit einer Mischung gleicher Teile Essigester und abs. Aether und schließlich noch mit Aether allein nach. Aus den Mutterlaugen wurden durch Eindampfen, event. nach nochmaliger Destillation noch eine weitere Menge Kristalle erhalten. Die Ausbeute betrug 7,25 g; der Smp. war 65—69°. Die rein weißen Kristalle sind leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, beträchtlich in Essigester, sehr schwer in Chloroform und Aether.

Zur Analyse wurde nochmals aus Essigester-Aether umkristallisiert und 2 Stunden bei 45° und 0,005 mm Druck getrocknet.

3,863 mg Subst. gaben 5,755 mg CO ₂ und 1,75 mg H ₂ O		
C ₆ H ₈ O ₄ (118,09)	Ber. C 40,68	H 5,13 %
	Gef. C 40,64	H 5,07 %

Für die spezifische Drehung wurden die folgenden Werte gefunden: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = + 30,7^{\circ}$ ($c = 1,023$ in Wasser), und zwar $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Lösen. Nach 1 Stunde war die Drehung auf $+ 29,7^{\circ}$ und nach 50 Stunden auf $+ 27,3^{\circ}$ zurückgegangen. Ferner $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 47,0^{\circ}$ ($c = 1,5$ in Methanol) und $+ 45,1^{\circ}$ ($c = 1,7$ in Aceton).

Phenylhydrazid der l-Threonsäure. 0,2 g Lakton wurden mit 0,17 g Phenylhydrazin in 3 ccm abs. Alkohol $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Der Smp. lag bei 160—161,5°. Umkristallisieren aus abs. Alkohol-Aether gab Blättchen vom Smp. 161—161,5°. Das Produkt war leicht löslich in abs. Alkohol, schwer löslich in Essigester und Aether. Für die spezifische Drehung wurde gefunden: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 30,9^{\circ}$ ($c = 0,81$ in Wasser), sowie $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = + 48,6^{\circ}$ ($c = 0,7$ in Methanol). Dies stimmt gut überein mit den Angaben von N e f, H e i d e n b u r g und G l a t t f e l d (20), die einen Smp. von 157° uncorr. und ein $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = \text{ca.} + 29^{\circ}$ finden.

l-Threonsäure-amid.

0,4 g *l*-Threonsäure-lakton wurden mit 10 ccm Methylalkohol, der bei 0° mit trockenem Ammoniak gesättigt war, versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum kristallisierte der Rückstand sofort. Er wurde aus abs. Alkohol umkristallisiert und in viereckigen Blättchen vom Smp. 105,5—107° 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 Aether. Haworth, Hirst und Smith (21) geben einen Smp. von 88—90° und einen Drehungswert von + 58° an.

Salze der *l*-Threonsäure.

K-Salz. 1,0 g *l*-Threonsäure-lakton wurden in etwa 3 ccm Wasser gelöst und heiß mit wäßriger Kalilauge (ca. 1:5) soweit neutralisiert, daß die Lösung nach 12-stündigem Stehen nur ganz schwach sauer auf Lackmus reagierte. Dann wurde im Vakuum zu dünnem Syrup eingeengt. Nach mehrwöchigem Stehen im Exsikkator über Calciumchlorid begann das Kalisalz in langen Nadeln zu kristallisieren. Durch Umkristallisation aus abs. Alkohol wurden Nadeln vom Smp. 117—118° erhalten. Das Produkt ist stark hygroskopisch. Die spezifische Drehung war $[\alpha]_D^{19} = 14,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,4$ in Wasser). Aus dem Kaliumsalz wurde durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure die spezifische Drehung der freien *l*-Threonsäure erhalten. Sie betrug sofort nach dem Ansäuern $[\alpha]_D^{20} = + 0,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in *n* HCl) und stieg nach 24 Stunden auf + 2,7° ± 2°.

Brucinsalz. 0,25 g Lakton wurden in 10 ccm Wasser gelöst, in der Wärme mit der methylalkoholischen Lösung von 1 g Brucin versetzt und ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum kristallisierte das über-

schüssige 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 abs. Alkohol aufgenommen. Das Brucinsalz kristallisierte langsam aus und zeigte einen Smp. von 208—211° unter Zersetzung. Umkristallisieren aus viel abs. Alkohol durch Einengen gab sehr kleine Kristalle vom Smp. 208,5—209,5° (Zersetzung). Aus sehr wenig Wasser wurden schöne, große, viereckige Prismen vom Smp. 209—210° (Zersetzung) erhalten. Für die spezifische Drehung wurde $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19,3^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 1,97$ in Wasser) für das lufttrockene Produkt gefunden. N e f, H e i d e n b u r g und G l a t t f e l d (20) finden einen Smp. von 209° und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28,1^{\circ}$, doch ist die Reinheit ihres Produktes unsicher.

Chininsalz. 0,25 g Lakton wurden in 25 ccm 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 abs. Alkohol aufgenommen und mit abs. Aether vollständig ausgefällt. Die klare Lösung, die noch etwas Chinin enthielt, wurde abdekantiert. Der Rückstand wurde mit Aether bedeckt und kristallisierte im Laufe eines Tages. Er wurde mit einer Mischung gleicher Teile abs. Alkohol und Aether angerieben, das Kristallpulver abgenutscht und mit Aether gewaschen. Der Smp. war 169—171°. Durch Umkristallisieren aus wenig abs. Alkohol und Zusatz von abs. Aether bis zur beginnenden Trübung wurden feine Nadelchen erhalten, die einen Smp. von 169—170,5° zeigten. Das Produkt ist sehr leicht löslich in Wasser und in Alkohol, fast unlöslich in Aether. Als spezifische Drehung wurde gefunden $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -116,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,5$ in Wasser).

Strychninsalz. 0,25 g Lakton wurden mit 0,75 g feingepulvertem Strychnin und 20 ccm Wasser 1½ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ungelöste Strychnin (0,25 g) abfiltriert und die Lösung, die auf Lackmus alkalisch reagierte, im Vakuum vollständig zur Trockene ge-

dampft. Der Syrup wurde in wenig abs. Alkohol aufgenommen und mit viel abs. Aether gefällt. Der nach Abdekantieren der Lösung erhaltene Rückstand wurde in wenig abs. Alkohol aufgenommen, worauf das Strychninsalz langsam auskristallisierte. Es wurde zuerst mit einer Mischung von Alkohol und Aether (5 : 1), dann mit Aether gewaschen. Es schmolz bei 165—184°. Durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol und Einengen und Nachwaschen wie oben wurde ein feines Pulver vom Smp. 182 bis 184° erhalten. Das Produkt ist gut löslich in Wasser und ziemlich schwer in abs. Alkohol. Als spezifische Drehung wurde gefunden: $[\alpha]_D^{21} = -18,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,7$ in Wasser).

***l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX).**

2,0 g *l*-Threonsäure-lakton wurden in 6 ccm trockenem Dioxan gelöst und portionenweise mit der aetherischen Lösung von Diazomethan versetzt, die aus 20 g Nitroso-methyl-harnstoff bereitet und durch 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 Ueberschuß von Diazomethan 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, sie enthielt dann immer noch freies Diazomethan. Nach Filtration von geringen Verunreinigungen wurde der Aether 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 Oel 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-methylaethers übergeführt.

Amid des *l*-Threonsäure-2-methylaethers (X).

0,4 g *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether wurden in 10 ccm Methanol, der 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 Kristallisation eintrat. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 104—107°. Durch Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester wurden Prismen vom Smp. 105,5—107° erhalten. Das Produkt ist leicht löslich in absolutem Alkohol, schwer in Essigester und Aether. 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 Reichstein, Grüßner und Boßhard (3) für das Produkt, das auf anderem Wege aus Aceton-*l*-ascorbinsäure erhalten worden war, an, nämlich Smp. 105—106°, 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.

Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester-3-methylaether (XIII).

3,0 g Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester (Smp. 141 bis 142°) wurden in einem Schliffkolben mit 20 g über Phosphor-pentoxyd im Hochvakuum getrocknetem Silberoxyd und 19 g reinem Methyljodid gut vermischt. Nach Zugabe von 30 ccm abs. Aether wurde das Ganze 8 Stunden in einem 50° warmen Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Der Ester ging allmählich in Lösung. Hierauf wurden weitere 10 g Silberoxyd und 9 g Methyljodid zugegeben und 5 Stunden auf 50° erwärmt; schließlich nochmals 10 g Silberoxyd und 9 g Methyljodid zugefügt und während 5 Stunden auf 55° erhitzt. Nun wurde das methylierte Produkt mit 400 ccm abs. Aether ausgezogen, die Lösung filtriert und eingedampft, zuletzt im Vakuum. Es verblieben 3,6 g Rückstand, der bald vollständig durchkristallisierte.

Der Ester läßt sich im Hochvakuum unzersetzt sublimieren. Zur Reinigung wurde er zweimal aus Aether-Pentan umkristallisiert, wobei Nadeln erhalten wurden, die sich beim Erwärmen gegen 35° in größere Nadeln umwandeln, die dann bei 49—50° schmelzen. Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{19} = + 46,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol). Die Substanz ist leicht löslich in Aether, schwer in Petrolaether und Wasser.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 0,002 mm und 60° Blocktemperatur sublimiert.

3,212 mg Subst. gaben	6,02 mg CO ₂	und	2,29 mg H ₂ O
4,092 mg Subst. gaben	10,025 mg AgJ	(Zeisel)	
C ₆ H ₁₄ O ₅ (190,19)	Ber. C 50,49	H 7,37	2 OCH ₃ 32,63 %
	Gef. C 51,08	H 7,98	2 OCH ₃ 32,36 %

3,6 g des Esters wurden auch im gewöhnlichen Vakuum bei 12 mm destilliert, wobei aber teilweise Zersetzung eintrat. Nach einem Vorlauf von ca. 0,5 g, der aldehydartig roch, ging die Hauptmenge (2,6 g) als dünner Syrup recht konstant bei 125—127° über. Das Destillat kristallisierte jedoch nicht mehr durch und nur durch Ausfrieren aus Aether-Pentan ließ sich mühsam 0,8 g kristallisierter Ester gewinnen.

Die nicht kristallisierenden Mutterlaugen wurden mit 5-proz. wäßriger Natronlauge verseift und im Vakuum stark eingeeengt. Das Konzentrat wurde in der Kälte mit starker Schwefelsäure angesäuert und mit Aether ausgezogen. Nach dem Eindampfen der gut getrockneten Aetherlösung konnte ein aus Aether-Pentan sehr gut kristallisierendes Produkt erhalten werden, das unscharf bei 82—95° schmolz. Eine reinste Fraktion schmolz bei 98—100°. Das Produkt ist in Aether sehr leicht löslich, ziemlich löslich in Wasser. Es wurde nicht weiter untersucht. Auf jeden Fall lag nicht die dem kristallisierten Ester entsprechende Säure vor.

Aethyliden-*l*-threonsäure-3-methylaether (XIV).

0,48 g Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester-3-methylaether wurden mit 7 ccm 5-proz. wäßrig-methylalkoholischer Natron-

lauge (entsprechend 3,5 Mol) versetzt und während $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde die klare Lösung im Vakuum zum dünnen Syrup eingedampft und bei Kühlung auf -10° mit kalter Schwefelsäure (1 : 5) bis zur eben deutlich sauren Reaktion auf Kongo angesäuert. Die freie Säure wurde nun sofort mit kaltem Aether in mehreren Portionen ausgezogen. Es werden total etwa 100 ccm Aether benötigt; der Rückstand enthält dann praktisch keine organische Säure mehr. Der Aetherauszug wurde zweimal über einer reichlichen Menge Natriumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Die Säure kristallisierte in schönen Nadeln vom Smp. $152-157^\circ$. Durch Umkristallisieren aus abs. Aether stieg der Schmelzpunkt auf 158 bis 161° . Die Ausbeute betrug 260 mg. Die Säure ist in abs. Aether ziemlich schwer löslich, leicht löslich in Alkohol. Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = +70,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,85$ in Wasser).

Für die Analyse wurde das Produkt nochmals aus abs. Aether umkristallisiert und im Hochvakuum bei 95° unter 0,002 mm Druck sublimiert. Es wurden Körner vom Smp. $161,5$ bis 162° erhalten, die sich bei 120° in langen Nadeln umkristallisierten.

3,826 mg Subst. gaben 6,71 mg CO ₂ und 2,36 mg H ₂ O
C ₇ H ₁₂ O ₅ (176,17) Ber. C 47,72 H 6,87 %
Gef. C 47,82 H 6,91 %

Durch Methylierung mit Diazomethan in Aether wurde in praktisch quantitativer Ausbeute der kristallisierte Methylester (XIII) vom Smp. ca. 50° erhalten.

***l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV).**

0,70 g Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester-3-methylaether (XIII) (Smp. $42-45^\circ$) wurden in 20 ccm 10-proz. wäßriger Essigsäure 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der Syrup nochmals in wenig reinem Wasser aufgenommen, eingedampft und

schließlich gut getrocknet. Die Hochvakuum-destillation lieferte einen bei 83° und 0,12 mm Druck siedenden, farblosen, ziemlich dünnflüssigen Syrup. Er ist in abs. Aether ziemlich schwer löslich. Die Ausbeute betrug 0,45 g. Für die spez. Drehung wurde gefunden: $[\alpha]_D^{21} = +19,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol).

Dasselbe Laktone wurde auch aus der freien Säure bereitet. 230 mg Säure (XIV) wurden mit 15 ccm 10-proz. Essigsäure 4 Stunden wie oben erhitzt und aufgearbeitet. Es wurden 150 mg Laktone mit einer spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +20,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol) erhalten.

Aethyliden-*l*-threonsäure-amid.

Dieses Produkt wurde zu Vergleichszwecken bereitet. 50 mg Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester vom Smp. 141—142° wurden mit 5 ccm bei 0° mit trockenem Ammoniak gesättigtem Methylalkohol versetzt und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen zur Trockne kristallisierte der Rückstand sofort. Durch Umkristallisation aus Essigester wurden große, faserige Blätter vom Smp. 155—156° erhalten. Das Amid ist ziemlich schwer löslich in Essigester. $[\alpha]_D^{19} = +103,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in Methanol).

Aethyliden-*l*-threonsäure-amid-3-methylaether.

40 mg Aethyliden-*l*-threonsäure-methylester-3-methylaether (XIII) wurden wie oben mit trockenem, bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methylalkohol versetzt und 3 Tage stehen gelassen. Der nach dem Eindampfen erhaltene Syrup kristallisierte erst nach längerem Stehen. Durch Umkristallisation aus sehr wenig Essigester und nachfolgender Sublimation im Hochvakuum bei 85° unter 0,001 mm Druck wurden kleine Körner

vom Smp. 114—116° erhalten. Das Amid ist in Essigester sehr leicht löslich. $[\alpha]_D^{19} = + 22,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol).

l-Threonsäure-amid-3-methylaether (XVI).

150 mg *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV) wurden mit ca. 10 ccm abs. Methanol, der bei 0° mit trockenem Ammoniak gesättigt war, versetzt und 2 Tage stehen gelassen. Hierauf wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Syrup kristallisierte äußerst langsam und war erst nach mehrwöchigem Stehen im Exsikkator über Calciumchlorid vollständig durchkristallisiert. Durch Umkristallisieren aus trockenem Aceton wurden grobe Körner erhalten, die äußerst hygroskopisch sind und an der Luft sofort zerfließen. Smp. ca. 78—81°, $[\alpha]_D^{18} = + 57,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 2,5$ in Methanol).

Für die Analyse wurde das Amid im Hochvakuum in einem Röhrchen bei 0,005 mm und 110° Blocktemperatur destilliert. Das Destillat kristallisierte nach dem Impfen sofort. Die zur Verbrennung dienende Probe wurde im Platinschiffchen in einem Schweinchen 3 Tage im Exsikkator über Phosphorpentoxyd im Hochvakuum getrocknet und unter Feuchtigkeitsauschluß gewogen. Der Gewichtsverlust betrug 14,5 %.

4,081 mg Subst. gaben 6,01 mg CO₂ und 2,51 mg H₂O

2,996 mg Subst. gaben 0,245 ccm N₂ (19°, 724 mm)

C ₈ H ₁₁ O ₄ N (149,14)	Ber. C 40,26	H 7,44	N 9,39 %
	Gef. C 40,17	H 6,88	N 9,11 %.

l-Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether (XVII) aus *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV).

0,45 g *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (XV) wurden in ca. 3 ccm trockenem Dioxan gelöst und mit einem großen

Ueberschuß von aetherischer Diazomethanlösung versetzt (aus 20 g Nitrosomethylharnstoff; durch 2malige Destillation über festem Kaliumhydroxyd getrocknet). Nach 2-tägigem Stehen des Reaktionsgemisches bei Zimmertemperatur war noch immer überschüssiges Diazomethan vorhanden. Nun wurde von geringen Verunreinigungen filtriert und im Vakuum zum Syrup eingedampft. Der nun aetherlöslich gewordene Syrup wurde im Vakuum bei 12 mm Druck destilliert. Er siedet bei ungefähr 135—143°, die Zeisel-Bestimmung ergab einen Methoxygehalt von nur 24,9 %, statt für das dimethylierte Produkt berechnet 42,5 %. Es handelt sich demnach zum größten Teil um unveränderten *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether (berechnet 23,4 Prozent OCH_3).

Das Destillat wurde nun nochmals mit trockener aetherischer Diazomethanlösung versetzt, und zwar ohne Dioxan als Lösungsmittel. Es trat starke Stickstoffentwicklung auf. Nach 2 Tagen wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und erneut mit frischer Diazomethanlösung 1 Tag stehen gelassen. Der nach dem Eindampfen im Vakuum verbliebene Syrup wurde bei 12 mm Druck destilliert. Bei 120° ging ein ziemlich dünnflüssiger, farbloser Syrup über. Die Ausbeute betrug 0,26 g. Eine zweite Fraktion von 0,13 g siedet erst gegen 150° und war ein dickflüssiges, etwas gelbgefärbtes Oel.

l-Threonsäure-amid-2,3-dimethylaether (XVIII).

Zur Charakterisierung wurde die erste Fraktion des obigen Laktons (0,26 g) mit Ammoniak in das Amid übergeführt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester wurden schöne sechseckige Platten vom Smp. 148—150° erhalten. Als spez. Drehung wurde gefunden $[\alpha]_D^{20} = + 64,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,405$ in Methanol).

Für die Analyse wurde das Amid nochmals aus Essigester umkristallisiert und im Hochvakuum bei 0,01 mm und 110° Block-

temperatur sublimiert. Der Schmelzpunkt war dann 149,5 bis 150,5°.

3,373 mg Subst. gaben 5,47 mg (CO₂ und 2,45 mg H₂O)

2,950 mg Subst. gaben 0,227 ccm N₂ (20°, 723 mm)

3,657; 2,142 mg Subst. gaben 10,172; 6,042 mg AgJ (Zeisel)

C ₆ H ₁₃ O ₄ N (163,16)	Ber. C 44,16	H 8,03	N 8,58	2OCH ₃ 38,04 %
	Gef. C 44,22	H 8,13	N 8,53	2OCH ₃ 36,74;
				37,26 %

***l*-Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether (XVII) und *l*-Threonsäure-2,3,4-trimethylaether-methylester (XIX) aus *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX).**

1,85 g *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaether (IX) wurden mit 12 g ganz trockenem Silberoxyd und 10 g reinem Methyljodid in einem Schliffkolben zusammengegeben. Die gut vermischte Masse wurde langsam mit etwa 10 ccm abs. Aether versetzt, wobei sie sich etwas erwärmte. Nun wurde das Reaktionsgemisch während 6 Stunden in einem Wasserbad von 50° zu leichtem Sieden gebracht, dann wurden weitere 10 g Silberoxyd und 10 g Methyljodid zugegeben und nochmals 6 Stunden auf 55° erhitzt. Hierauf wurde das Methylierungsprodukt mit insgesamt 200 ccm abs. Aether ausgezogen, filtriert und eingedampft, zuletzt im Vakuum. Der erhaltene Syrup zeigte bei der Destillation im Vakuum einen uneinheitlichen Siedepunkt zwischen 94 und 109° (12 mm Druck). Die Ausbeute betrug 2,1 g Syrup, der aus einem Gemisch von (XVII) und (XIX) besteht.

Die Trennung dieses Gemisches konnte auf folgende Weise durchgeführt werden: 1,0 g Syrup wurden mit 9 ccm 5-proz. wäßriger Natronlauge versetzt und zuerst 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann noch ½ Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde mit Kohlendioxyd neutralisiert und im Vakuum zum dünnen Syrup eingedampft. Dieser Syrup wurde nun bei -10° mit vorgekühlter starker Schwefelsäure (1 : 5) angesäuert bis Kongopapier rein

blau gefärbt wird, und dann sofort mehrmals mit insgesamt ca. 200 ccm kaltem, frisch destilliertem Aether ausgeschüttelt. Der Aetherauszug wurde 2mal über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, zuletzt im Vakuum. Bei der nachfolgenden Destillation im Vakuum konnten zwei Fraktionen erhalten werden:

1. Fraktion 95—114° 0,13 g (zur Hauptsache XVII)
2. Fraktion 145—155° 0,35 g (zur Hauptsache *l*-Threonsäure-trimethylaether).

Obwohl die Trennung also schon durch Destillation leicht gelingt, wurde zur Sicherheit noch wie folgt verfahren: Beide Fraktionen wurden wieder vereinigt und in 75 ccm abs. Aether gelöst. Die Aetherlösung wurde mit 1,7 ccm 30-proz. Pottaschelösung während $\frac{1}{2}$ Minute kräftig durchgeschüttelt und die beiden Schichten sofort getrennt.

Die Aetherlösung, die das Produkt (XVII) enthält, wurde über Natriumsulfat geklärt, eingedampft und im Vakuum destilliert. Der Stoff ging unter 12 mm Druck bei etwa 97—98° als farbloser, dünnflüssiger Syrup über, der in Aether leicht löslich war. Die Ausbeute betrug 90 mg.

Der Pottascheauszug, welcher den freien *l*-Threonsäure-trimethylaether enthielt, wurde mit starker Salzsäure auf Kongo angesäuert, mit Aether 2mal ausgeschüttelt und die über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung eingedampft. Der erhaltene Syrup wurde bei 11 mm Druck destilliert. Der Siedepunkt lag bei 147—149°. Es wurden 0,23 g dickflüssiger Syrup erhalten, der in Aether gut löslich, in Wasser jedoch schwer löslich ist. Er stellt die dem Ester (XIX) entsprechende freie Säure (*l*-Threonsäure-trimethylaether) dar. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = + 40,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,65$ in Methanol).

Beide Körper wurden in die kristallisierten Amide übergeführt.

l-Threonsäure-amid-2,3-dimethylaether (XVIII).

90 mg *l*-Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaether wurden mit ca. 10 ccm methylalkoholischem Ammoniak 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte sofort aus Essigester. Es wurden sechseckige Platten vom Smp. 149,5—151° erhalten. Die Mischprobe mit dem oben beschriebenen Amid, das aus (XV) über (XVII) bereitet worden war, ergab keine Depression des Schmelzpunktes (Smp. = 149—150°). Als spezifische Drehung wurde $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 64,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,4$ in Methanol) gefunden, was ebenfalls mit dem früher aufgefundenen Wert übereinstimmt.

l-Threonsäure-amid-2,3,4-trimethylaether (XX).

0,20 g des obigen *l*-Threonsäure-trimethylaethers wurden in wenig Aether gelöst und mit aetherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Ester (XIX) im Vakuum destilliert. Er destillierte bei 102—103° unter 11 mm Druck als dünnflüssiges, wasserhelles Oel. Erhalten wurden 0,2 g. Diese wurden in ca. 10 ccm trockenem methylalkoholischem Ammoniak 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen zur Trockene kristallisierte der Rückstand bald. Durch Umkristallisieren aus abs. Aether-Pentan wurden sechseckige dünne Blättchen vom Smp. 79° erhalten. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 63,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,1$ in Methanol). Das Amid ist in Wasser schwer löslich, jedoch gut löslich in organischen Lösungsmitteln außer Petrolaether.

Für die Analyse wurde es im Hochvakuum bei 0,001 mm Druck und 60° Blocktemperatur sublimiert.

1,760 mg Subst. gaben	6,951 mg AgJ (Zeisel)
C ₇ H ₁₆ O ₄ N (177,19)	Ber. 3 OCH ₃ 52,54
	Gef. 3 OCH ₃ 52,17 %.

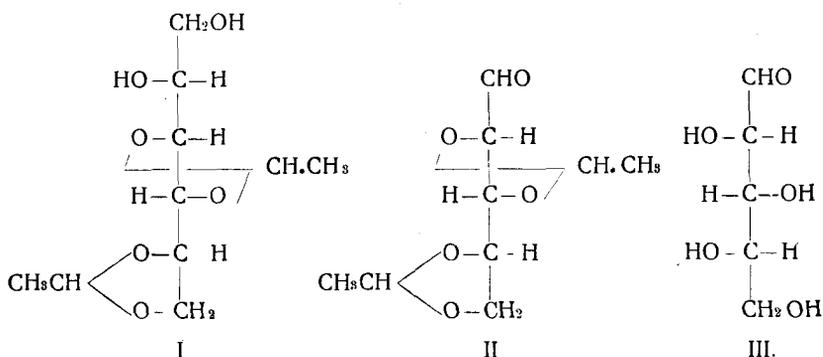
H i r s t und Mitarbeiter (19) geben für dieses Amid einen Smp. 78° und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_{5780}^{20} = + 44^{\circ}$ ($c = 1$ in Wasser) und $+ 68^{\circ}$ ($c = 0,8$ in Methanol) an.

II. Teil.

**Di-aethyliden-*l*-sorbit,
Di-aethyliden-*l*-xylonsäure,
Mono-aethyliden-*l*-threonsäure
und eine neue Synthese der *l*-Sorbose**

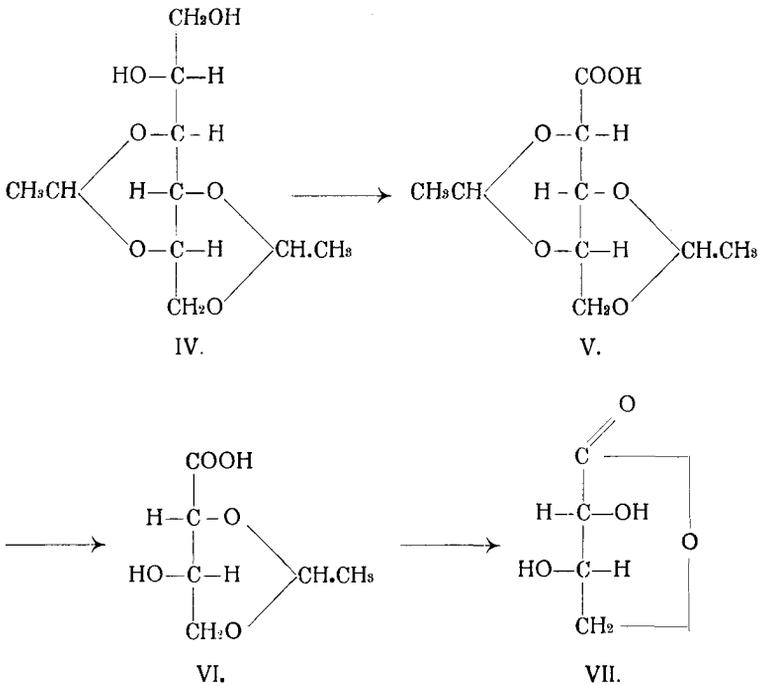
**1. Di-aethyliden-*l*-sorbit, Di-aethyliden-*l*-xylonsäure und
Mono-aethyliden-*l*-threonsäure.**

Vor einiger Zeit beschrieb Appel (4) den Di-aethyliden-*l*-sorbit, dem er die Konstitution (I) zuerteilte. Durch Abbau mit Bleitetraacetat konnte er die nach (II) formulierte Di-aethyliden-*l*-xylose und durch Abspaltung der Acetalreste die *l*-Xylose (III) gewinnen. Dies war eine vereinfachte Herstellungsmethode für diesen Zucker, die jedoch durch die Methode von V a r g h a (27) in Bezug auf Ausbeute und Einfachheit der Ausführung übertroffen wurde.



Die genannten Umsetzungen beweisen für die Struktur des Di-aethyliden-*l*-sorbit nur, daß die Hydroxyl-Gruppen in 1- und

2-Stellung frei sind. Sie geben jedoch keinerlei Anhaltspunkte in Bezug auf die Bindungsart der Acetal-Gruppen. Aus den nachfolgenden Umsetzungen muß man den Schluß ziehen, daß dem Di-aethyliden-*l*-sorbit eher die Konstitution (IV) zukommt. Mit dieser Formel steht die Bildung der *l*-Xylose auf dem genannten Weg ebenso in Einklang. Darüber hinaus erlaubt sie aber die folgenden Abbauresultate einfach zu erklären, was mit Formel (I) nicht ohne Annahme von Umlagerungen möglich ist.



Oxydiert man nämlich Di-aethyliden-sorbit mit Kaliumpermanganat in leicht alkalischer Lösung, so erhält man in mäßiger Ausbeute zwei gut kristallisierende Säuren, die sich mit einiger Mühe trennen lassen. Die eine stellt eine Di-aethyliden-*l*-xylonsäure dar, der aus den noch folgenden Gründen die Formel (V) zukommt. Die andere ist eine Monoaethyliden-*l*-threonsäure und besitzt Formel (VI); denn durch Abspaltung von

Acetaldehyd wird das kristallisierte *l*-Threonsäure-lakton (vgl. I. Teil) erhalten, und die Methylierung ergibt nach Abspaltung des Acetal-Restes den *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaether, dessen Konstitution im I. Teil bewiesen wurde. Mehrere Versuche unter wechselnden Bedingungen ergaben folgendes Bild über den Verlauf dieser Oxydation. Verwendet man etwa 2 Mol Kaliumpermanganat (entspricht 3 O-äquivalenten), so erhält man neben ca. 30% unverändertem Di-äthyliden-sorbit in beinahe quantitativer Ausbeute die Säure (V). Mit mehr Oxydationsmittel (4 Mol) entsteht ein Gemisch aus den Säuren (V) und (VI). Es scheint also, daß als erste Stufe die Di-äthyliden-*l*-xylonsäure gebildet wird, und diese dann durch mehr Kaliumpermanganat nach Aufspaltung einer Äthyliden-Gruppe über die Mono-äthyliden-*l*-threonsäure als einigermaßen beständige Zwischenstufe vollständig abgebaut wird.

Will man nicht annehmen, daß während der Isolierung der Säure (VI) eine Umlagerung eingetreten, was zwar nicht wahrscheinlich, aber auch nicht unmöglich ist, so bleibt für den Di-äthyliden-*l*-sorbit nur Formel (IV) und für die Di-äthyliden-*l*-xylonsäure Formel (V) übrig. Um möglichst auszuschließen, daß (VI) sich aus einem in (IV) bereits enthaltenen Nebenprodukt (4,6-Mono-äthyliden-sorbit) gebildet hat, wurde auch die reine Säure (V) oxydiert. Auch hier entstand wieder eine kleine Menge (VI). Da die Ausbeuten dabei aber sehr schlecht waren und es schwer ist mit völliger Sicherheit zu sagen, daß die verwendete Säure (V) wirklich ganz frei von (VI) war, so ist auch dieser Versuch nicht absolut beweisend.

2. Eine neue Synthese der *l*-Sorbose (X).

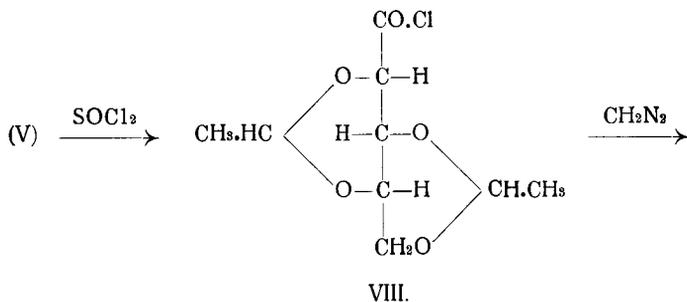
Zur Herstellung einer Keto-hexose können verschiedene Wege beschriftet werden:

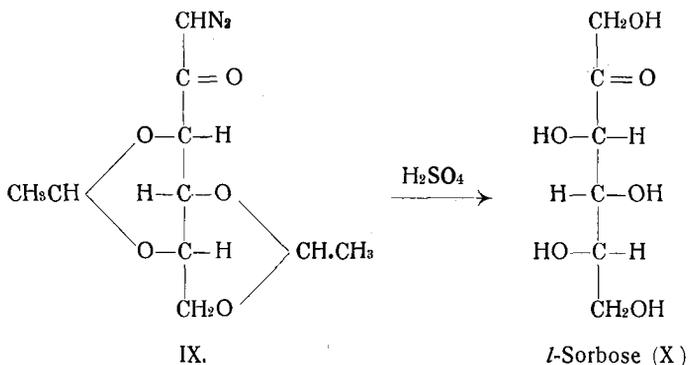
1. Durch Reduktion und nachfolgender Desaminierung mit salpetriger Säure des Osazons einer Aldose (28).
2. Durch Reduktion eines Osons (29).

3. Durch Umlagerung einer Aldose mit wäßrigen Alkalien (30) oder mit Pyridin (31).
4. Durch oxydative Gärung von Zuckeralkoholen, die cis-ständige Hydroxyl-Gruppen in 2,3-Stellung besitzen (32).
5. Durch Totalsynthese, ausgehend von einem Gemisch von Glycerinaldehyd und Dioxyaceton (33).

Eine neuartige Methode zur Synthese von *d*-Sorbitose wurde von Prince (34) versucht. Eine vollständig substituierte Pentonsäure (Dibenzal-*d*-xylonsäure) wird mittelst Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid übergeführt und daraus wird durch Umsetzung mit überschüssigem Diazomethan nach Arndt und Eistert (35) das Diazoketon gebildet. Durch Verkochung und Abspaltung von Benzaldehyd mit verdünnter Säure wird die Ketose (*d*-Sorbitose) erhalten. Prince konnte jedoch die *d*-Sorbitose nicht in reinem Zustande gewinnen; ein stark reduzierender Zuckersyrup und das daraus hergestellte *d*-Gulo-osazon sprachen für eine tatsächlich gebildete *d*-Sorbitose.

In der Di-äthyliden-*l*-xylonsäure (V) liegt nun eine sehr geeignete Ausgangssubstanz vor, um den angedeuteten Weg zur Synthese einer Ketohexose näher zu untersuchen.



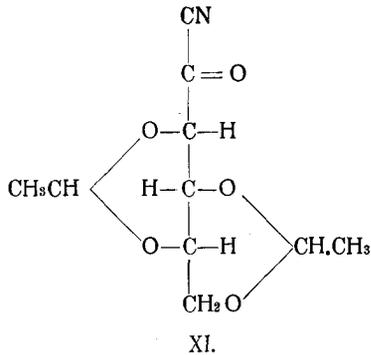


Durch Erwärmen von (V) mit Thionylchlorid wurde das kristallisierte und gut sublimierbare Säurechlorid (VIII) erhalten. Dieses gab durch 20-stündiges Stehen mit einem Ueberschuß von Diazomethan ein Diazoketon (IX), das nicht rein isoliert, sondern direkt mit Säure verkocht wurde. Die *l*-Sorbose konnte in kristallisiertem Zustande in etwa 20 % Ausbeute (auf die Ausgangssäure (V) berechnet) erhalten werden. Möglicherweise kann die Ausbeute noch verbessert werden. Damit ist eine neue, synthetisch vielseitig anwendbare Methode zur Herstellung von Ketohexosen aus substituierten Pentonsäuren gegeben.

3. Versuche zur Herstellung von Di-äthyliden-*l*-xylonsäure-cyanid (XI).

Es wurde noch versucht, aus dem Di-äthyliden-*l*-xylonsäure-chlorid (VIII) das entsprechende Cyanid (XI) herzustellen. Dies hätte eine Möglichkeit ergeben, um in die Ascorbinsäure-Reihe zu gelangen. Für die Bereitung von Säure-cyaniden aus den entsprechenden Chloriden stehen zwei allgemeine Methoden zur Verfügung. Die eine arbeitet mit Schwermetallcyaniden. Sie wurde erstmals von Hübner (36) und Claissen und Mitarbeitern (37) zur Synthese der Brenztraubensäure benützt. Das andere Verfahren verwendete wasserfreie

Blausäure und Pyridin und wurde von Claisen (38) angegeben, wurde jedoch bisher nur für die Herstellung aromatischer, resp. heterocyclischer (39) Säure-cyanide angewendet.



Sämtliche Versuche, das Cyanid (XI) mit wasserfreier Blausäure und Pyridin oder mit Schwermetall-cyaniden zu bereiten, verliefen negativ. Nach beiden Methoden konnte das Cyanid nicht erhalten werden. Dies ist auffallend, da Major und Cook (40) vor kurzem die Bereitung analoger Cyanide aus den acetylierten Chloriden der Xylon- und der Gluconsäure gelungen ist.

Experimentelles

Oxydation von Di-äthyliden-*l*-sorbit (IV) mit Kaliumpermanganat.

Je nachdem die Säure (V) oder (VI) gewünscht wird, kann von Anfang an mit mehr oder weniger Kaliumpermanganat oxydiert werden. Bei Verwendung von 2,1 Mol Permanganat wird fast ausschließlich (V) erhalten. Mit mehr Oxydationsmittel nimmt ihre Menge ab und es lassen sich bis zu einer gewissen Grenze steigende Ausbeute an (VI) erzielen.

Die folgende Vorschrift gibt relativ viel (VI).

In einem 6 Liter-Rundkolben wurden 50 g Di-äthyliden-*l*-sorbit vom Smp. 218—219° und 20 g festes Kaliumhydroxyd in 500 ccm Wasser gelöst und unter starkem Rühren eine Lösung von 130 g Kaliumpermanganat in 3 Liter Wasser (ca. 4 Mol = 6 Sauerstoffäquivalente) innert 3—4 Stunden zutropfen gelassen. Die Temperatur wird durch äußere Wasserkühlung auf 17—18° gehalten. Nach beendigtem Zutropfen wurde noch eine Stunde weitergerührt und, um den Braunsteinschlamm zu koagulieren, eine Stunde auf 50° erwärmt. Das Permanganat wurde erst beim Erwärmen endgültig entfärbt. Nun wurde vom Braunstein abgenutscht und das ganz blanke Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure soweit neutralisiert, daß Phenolphthalein nicht mehr gerötet, Lackmus jedoch noch deutlich gebläut wird. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Hierauf wurden die rohen Salze mit ca. 1 Liter Methanol vollständig erschöpft, von den anorganischen Salzen abfiltriert und das alkoholische Filtrat im Vakuum zum Syrup eingedampft. Dieser wurde noch in ca. 800 ccm abs. Alkohol aufgenommen, von den nochmals ausgefällten anorganischen Salzen filtriert und das Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft. Der

Syrup wurde sorgfältig mit 2 Liter Aether gefällt und nach einer Stunde Stehen abdekantiert. Die Aetherlösung enthielt noch unveränderten Di-aethyliden-*l*-sorbit. Das gefällte Oel wurde in wenig abs. Alkohol aufgenommen und nochmals mit der gleichen Menge Aether versetzt. Diese Operation wurde noch dreimal wiederholt, bis der Aetherauszug praktisch frei von Di-aethylidensorbit war. Es konnten total ca. 4 g Di-aethyliden-sorbit regeneriert werden, der eine geringe Menge Tri-aethylidensorbit enthielt.

Das syrupöse Kaliumsalz wurde nach gutem Trocknen im Vakuum mit Wasser auf 75 g verdünnt. Diese Lösung wurde bei -15° mit kalter Schwefelsäure (1 : 5) auf Lackmus neutralisiert, dann mit 50 ccm obiger Schwefelsäure angesäuert und sofort mit 400 ccm kaltem Aceton auf 600 g gut vorgekühltes, wasserfreies Natriumsulfat gespült. Durch kräftiges Schütteln des Sulfats wurde eine Knollenbildung möglichst vermieden. Das Sulfat wurde nun sogleich mit total 2 Liter kaltem Chloroform mehrmals ausgezogen, der Chloroformauszug über einem zweiten und dritten Anteil Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die freien Säuren kristallisierten nach Zusatz von wenig Aether aus. Es wurden total ca. 14 g Säuregemisch vom Smp. $160-240^{\circ}$ erhalten.

Dieses Gemisch wurde wie folgt getrennt: Die höherschmelzende Di-aethyliden-*l*-xylonsäure (V) ist in Chloroform ziemlich leicht, die tieferschmelzende Aethyliden-*l*-threonsäure (VI) dagegen recht schwer löslich. Das Säuregemisch wurde in wenig Chloroform aufgeschwemmt, kurz aufgeköcht, heiß filtriert und gut mit Chloroform nachgewaschen. Aus dem Filtrat wurde nach Einengen und nach Zusatz von Aether stark angereicherte Di-aethyliden-*l*-xylonsäure erhalten. Durch mehrmaliges Wiederholen und Fraktionieren konnten schließlich 5,0 g Aethyliden-*l*-threonsäure von Smp. $175-176^{\circ}$ und 5,3 g Di-aethyliden-*l*-xylonsäure vom Smp. ca. 255° gewonnen werden. 3,0 g Gemisch wurden nicht mehr weiter aufgearbeitet.

Nimmt man weniger Permanganat, so wird mehr der Säure (V) und weniger von (VI) gebildet. Verwendet man weniger Permanganat als zur Oxydation von Di-aethyliden-*l*-sorbit zur Säure (V) theoretisch notwendig sind (4 Sauerstoffäquiva-

lente), so erhält man neben unverändertem Ausgangsprodukt praktisch reine Di-aethyliden-*l*-xylonsäure. Beispielsweise wurden 3 g Di-aethyliden-*l*-sorbit und 0,5 g Kalilauge in 100 ccm Wasser gelöst, durch äußere Eiskühlung auf 0° gebracht und innert 1½ Stunden unter starkem Rühren eine Lösung von 4,2 g Kaliumpermanganat in 130 ccm Wasser (entspricht 3 Sauerstoffäquivalenten) zutropfen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt in der vorher angegebenen Weise. Es konnten ca. 1,0 g unveränderter Di-aethyliden-sorbit vom Smp. 217—219° regeneriert werden. Statt aus dem Kaliumsalz die Säure freizumachen und diese zu isolieren, wurde jenes direkt mit Diazomethan verestert (41). Das syrupöse Kaliumsalz wurde in 15 ccm abs. Methylalkohol gelöst, bei —15° mit 11,2 ccm frisch bereiteter, methylalkoholischer Salzsäure (36,69 mg HCl pro ccm) vermischt und sofort in der Kälte mit aetherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum vertrieben, der Rückstand in Aether aufgenommen und filtriert. Die eingeeengte Aetherlösung kristallisierte sofort; Smp. roh 156—161°. Zur Reinigung wurde der rohe Ester in wenig Aceton heiß gelöst und Aether zugefügt. Der Di-aethyliden-*l*-xylonsäure-methylester kristallisierte in Nadeln vom Smp. 162—164° aus. Die Ausbeute betrug 1,5 g an reinem Ester.

Zur Trennung sind die Methylester nicht geeignet.

Di-aethyliden-*l*-xylonsäure (V).

Diese Säure wurde aus Aceton-Aether umkristallisiert. Sie kristallisiert in Prismen, die sich bei ca. 180° in lange Nadeln umwandeln. Bei 220° beginnt die Substanz sehr stark abzusublimieren und schmilzt (bei raschem Erhitzen) bei ca. 255°. Die Säure ist leicht löslich in Wasser, Aceton, Alkohol, Chloroform, Benzol, schwer in Aether, unlöslich in Petrolaether.

Für die Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 0,01 mm und 130° Blocktemperatur sublimiert.

3,444 mg Subst. gaben 6,21 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O

C ₈ H ₁₄ O ₆ (218,20)	Ber. C 49,54	H 6,47 %
	Gef. C 49,17	H 6,80 %.

Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = -29,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,8$ in Wasser) und $[\alpha]_D^{20} = -5,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 1,4$ in Methanol).

Di-aethyliden-l-xylonsäure-methylester. 50 mg Di-aethyliden-l-xylonsäure wurden in wenig Methanol gelöst und bei 0° mit aetherischer Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Durch Umkristallisation aus Methanol-Aether wurde der Ester in Nadeln vom Smp. 162—164° erhalten. Die Mischprobe mit dem Ester, der aus dem Kaliumsalz erhalten wurde, gab keine Depression.

Der Ester ist leicht löslich in Aceton, Methanol, ziemlich schwer löslich in Aether. Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = -17,3^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1$ in Methanol).

Für die Analyse wurde das Produkt bei 0,02 mm und 120° sublimiert; es schmolz dann bei 164—164,5°.

3,935 mg Subst. gaben 7,477 mg CO₂ und 2,40 mg H₂O

3,496 mg Subst. gaben 3,147 mg AgJ (Zeisel)

C ₁₀ H ₁₆ O ₆ (232,23)	Ber. C 51,72	H 6,94	OCH ₃ 13,36 %
	Gef. C 51,81	H 6,83	OCH ₃ 11,89 %.

Aethyliden-l-threonsäure (VI).

Die Säure kristallisiert aus Aceton-Aether in Körnern vom Smp. 175—176° korr. Sie ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, schwer in Aether, Chloroform, Benzol, unlöslich in Petrolaether. Für die spezifische Drehung wurde gefunden: $[\alpha]_D^{20} = +55,7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3,375$ in Wasser) und $[\alpha]_D^{21} = +47,4^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,3$ in Methanol).

Zur Analyse wurde die Säure im Hochvakuum sublimiert (0,02 mm, 120°).

3,932 mg Subst. gaben 6,44 mg CO ₂ und 2,50 mg H ₂ O			
9,259 mg Subst. verbrauchten 5,770 ccm 0,01-n. KOH			
C ₆ H ₁₀ O ₅ (162,14)	Ber. C 44,44	H 6,28 %	Aequiv.-Gew. 162,1
	Gef. C 44,67	H 7,11 %	„ „ 160,5.

Aethyliden-l-threonsäure-methylester. 100 mg Aethyliden-*l*-threonsäure wurden mit Diazomethan verestert. Nach Umkristallisieren aus Methanol-Aether wurden lange Nadeln oder Blättchen vom Smp. 141—142° erhalten. Der Ester ist schwerer löslich in Methanol als der Methylester von (V). Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{21} = +48,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,7$ in Methanol).

Für die Analyse wurde das Produkt im Hochvakuum bei 70—80° und 0,03 mm Druck sublimiert.

4,563 mg Subst. gaben 7,98 mg CO ₂ und 2,75 mg H ₂ O			
0,533 mg Subst. gaben 0,650 mg AgJ (Zeisel)			
C ₇ H ₁₂ O ₅ (167,17)	Ber. C 47,72	H 6,87	OCH ₃ 17,60 %
	Gef. C 47,70	H 6,75	OCH ₃ 16,11 %.

l-Threonsäure-lakton (VII) aus Aethyliden-*l*-threonsäure (VI).

1,0 g Aethyliden-*l*-threonsäure (VI) vom Smp. 166—171° wurden mit 30 ccm 10-proz. wäßriger Essigsäure 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in etwas Wasser gelöst und nochmals eingedampft. Der syrupöse Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert; bei 146—148° und 0,1 mm Druck ging ein farbloser, dickflüssiger Syrup über, der nach Impfen mit kristallisiertem Lakton sofort erstarrte.

Zur Charakterisierung wurde das *Phenylhydrazid* bereitet. 0,15 g obigen Laktens wurden mit 0,12 g Phenylhydrazin in 4 ccm abs. Alkohol während 45 Minuten auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand, der aus Essigester kristallisierte, aus Alkohol-Aether umkristallisiert. Es wurden Blättchen vom Smp. 161—162° erhalten; die Mischprobe ergab keine Depression (Smp. 161,5—162°).

Aethyliden-*l*-threonsäure (VI) aus Di-aethyliden-*l*-xylonsäure (V).

1,0 g Di-aethyliden-*l*-xylonsäure wurden in wenig Wasser gelöst, mit 0,5 g festem Kaliumhydroxyd versetzt und mit einer wäßrigen Lösung von 3,7 g Kaliumpermanganat zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit war das Permanganat vollständig verbraucht. Die Aufarbeitung erfolgte in gleicher Weise wie beim Hauptversuch. Es konnten neben ca. 0,3 g unveränderter Säure (V) ca. 20 mg Aethyliden-*l*-threonsäure vom Smp. 172—175° erhalten werden. Die Mischprobe mit der reinen Säure (VI) ergab keine Depression des Schmelzpunktes (Smp. 172—176°).

Di-aethyliden-*l*-xylonsäure-chlorid (VIII).

In einem aus einem ca. 1 cm weiten Glasrohr geblasenen Rundkölbchen von ca. 5 ccm Inhalt und 20 cm langem Hals wurden 500 mg Di-aethyliden-*l*-xylonsäure (V) vom Smp. ca. 255° mit 1,5 ccm trockenem Chloroform und 1,0 g Thionylchlorid (ca. 3,5 Mol) versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß auf 120° Badtemperatur erhitzt (Calciumchlorid-Verschluß). Die klare und kaum gefärbte Lösung wurde dann im Vakuum sorgfältig zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum bei 120° Badtemperatur aus dem Kölbchen in den Hals hinauf sublimiert. Es wurden dicke Prismen erhalten, bei langsamerem sublimiert. Es wurden dicke Prismen erhalten, bei langsamerem beträgt 132—138°. Das Säurechlorid ist leicht löslich in Thionylchlorid, Benzol, etwas weniger in abs. Aether, unlöslich in Petrolaether.

l-Sorbose (X) aus (VIII).

Das sublimierte Säurechlorid (VIII) aus 1 g Säure (V) wurde in 90 ccm abs. Aether gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß bei Eis-Kochsalzkühlung unter Umschwenken in eine Lösung von 0,7 g Diazomethan (3,5 Mol) in 30 ccm abs. Aether eintropfen gelassen. Die aetherische Diazomethanlösung wurde zuvor durch zweimaliges Destillieren über fester Kalilauge getrocknet. Die stark gelbe Lösung wurde in Eiswasser gestellt und das Ganze 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Aetherlösung, die ganz wenig Flocken enthielt, wurde filtriert und im Vakuum zum Syrup eingeeengt. Das Diazoketon (IX) zeigte auch bei längerem Stehen bei 0° keine Neigung zur Kristallisation.

Zur Verkochnung wurde das Diazoketon mit 50 ccm 1-proz. Schwefelsäure versetzt. Erst bei gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad begann die Zersetzung. Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die wäßrige Lösung mit frisch gefälltem Bariumcarbonat versetzt, bis sie neutral reagierte. Dann wurde abfiltriert und im Vakuum zum dünnen Syrup eingeeengt. Dieser wurde in ca. 80 ccm abs. Alkohol aufgenommen und die nach und nach entstehende amorphe Fällung über einer Spur gewaschener Kohle abfiltriert. Das blanke Filtrat wurde zum dünnen Syrup eingeeengt und mit *l*-Sorbose geimpft. Nach einigem Stehen kristallisierte ca. 0,1 g aus; der Schmelzpunkt betrug roh 152—154°. Aus den Mutterlaugen konnten nochmals ungefähr 0,1 g *l*-Sorbose erhalten werden. Zum Umkristallisieren wurde in wenig Wasser gelöst, über Kohle filtriert und zum Syrup verdampft. Nach Zusatz von Methylalkohol wurden schöne Rhomboeder vom Smp. 163-163,5° erhalten; das reinste Produkt schmolz bei 166,5—167°. Die Ausbeute betrug ca. 160 mg. Die spezifische Drehung dieses Produktes betrug $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -42,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,6$ in Wasser). Eine Vergleichsdrehung mit reiner *l*-Sorbose ergab $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -42,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,6$ in Wasser).

Versuche zur Herstellung von Di-aethyliden-*l*-xylonsäurecyanid (XI).

a) Mit Pyridin und Blausäurenach Claisen (38). Dieses Verfahren ist allerdings besonders für aromatische Säurecyanide geeignet.

Das Säurechlorid (VIII) aus 0,5 g Säure (V) wurde in 2 ccm Benzol gelöst und bei 0° mit 1,1 ccm einer 10 Volum-proz. aetherischen Blausäurelösung (entspr. ca. 1,8 Mol) sowie 0,24 ccm wasserfreiem Pyridin versetzt, das ebenfalls mit etwas abs. Aether verdünnt war. Es trat eine weiße Fällung auf. Die Mischung wurde eine halbe Stunde bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß stehen gelassen. Hierauf wurde mit heißem, abs. Benzol verdünnt, heiß filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum bei 130° und 0,02 mm sublimiert. Da Säurecyanide im allgemeinen nur wenig höher als die zugehörigen Chloride destillieren, so war zu erwarten, daß ein eventuell gebildetes Cyanid sich aus der Mischung heraussublimieren läßt. Es wurde jedoch nur ein sehr geringes Sublimat erhalten, das sich als nicht ganz reine Ausgangssäure (V) erwies; es war zudem frei von Stickstoff.

b) Mit Silbercyanid.

Erster Ansatz. 1 g Säure (V) wurde mit 2 g Thionylchlorid und 4 ccm Chloroform durch zweistündiges Kochen ins Säurechlorid übergeführt und dieses im Hochvakuum sublimiert. Zur Sublimation diente ein Kölbchen, das aus einer 1 cm weiten Röhre geblasen war und in der Mitte eine zweite kugelförmige Erweiterung besaß. Nach der Sublimation wurde die untere Kugel abgeschmolzen und die in der oberen befindlichen reinen Nadeln von (VIII) mit 0,5 ccm abs. Toluol und 1,2 g frisch bereitetem und im Hochvakuum bei 70° getrocknetem Silbercyanid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß zwei Stunden in einem Bad von 130° erwärmt, wobei öfters umgeschüttelt wurde. Dann wurde im Vakuum eingedampft und direkt aus dem Kölbchen im Hochvakuum destilliert. Es wurde bei einer Badtem-

peratur bis zu 150° sublimiert, wobei nur sehr wenig Substanz übergang. Die kleine Menge mit einer Spur Oel durchsetzter Kristalle erwies sich als Ausgangssäure (V). Die Hauptmenge verblieb als schmieriger, braunschwarzer Kolbenrückstand.

Zweiter Ansatz. Das Chlorid (VIII) aus 0,5 g Säure (V) wurde mit 0,6 g trockenem Silbercyanid (ca. 2 Mol) und 2 ccm gereinigtem, trockenem Chloroform versetzt. Zuerst wurde das Chloroform langsam abdestilliert und die gut vermischte Masse unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden auf 115—120° erhitzt. Dann wurde mit abs. Benzol ausgekocht, heiß filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein dicker, brauner Syrup, der etwas nach Blausäure roch, wurde im Hochvakuum sublimiert. Bis 150° ging wiederum nur sehr wenig über, etwas mehr bis 200°, teilweise in Form schöner Nadeln. Der größte Teil blieb aber wieder als zersetzter Kolbenrückstand zurück. Das Sublimat wurde nochmals fraktioniert sublimiert. Bei 110° Badtemperatur gingen etwa 10 mg Nadeln über, die bei 107—110° schmolzen. Der Rest, ca. 12 mg, sublimierte bei 145° als feine Nadeln vom Smp. 235—243°.

Das hochschmelzende Produkt war löslich in Benzol und Aether, unlöslich in Benzin. Es wurde aus Benzol-Benzin umkristallisiert. Es wurden Prismen vom Smp. 253—255° erhalten, wenn rasch erhitzt wird, da die Substanz sonst vorzeitig wegsublimiert. Die Substanz war frei von Stickstoff und gab bei der Mischprobe mit Säure (V) keine Depression. Zur Sicherheit wurde noch eine Analyse gemacht und hierfür frisch sublimiert, bei 0,08 mm und 145° Blocktemperatur.

4,648 mg Subst. gaben 8,44 mg CO ₂ und 2,64 mg H ₂ O		
C ₉ H ₁₄ O ₆ (218,20)	Ber. C 49,54	H 6,47 %
	Gef. C 49,53	H 6,36 %.

Das tiefschmelzende Produkt war gut löslich in Aether und Benzol, unlöslich in Pentan. Aus Aether wurden durch Einengen schöne Nadeln erhalten, die bei 118—121° schmolzen. Das Produkt war frei von Stickstoff, schmeckte nicht sauer, sondern bitter und reduziert alkalische Silber-diamin-lösung. Für die Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° und 0,04 mm sublimiert. Es schmolz dann bei 119—121°.

2,886 mg Subst. gaben 5,63 mg CO₂ und 1,84 mg H₂O
 Gef. C 53,20 H 7,13 %.

Die Analysenwerte und die Eigenschaften wären in gutem Einklang mit einer Di-aethyliden-*l*-xylose. Ein solcher Stoff ist von A p p e l (4) bereitet und entsprechend (II) formuliert worden. (Nach den Ausführungen im theoretischen Teil müßten die Acetalgruppen anders formuliert werden.) Er hat ihn allerdings nicht in reiner Form isoliert. Der Körper wurde nach seinen Angaben bereitet. Durch Sublimation des als zähen Syrup erhaltenen Rohproduktes im Hochvakuum bei 130—140° Badtemperatur konnte ein großer Teil kristallisiert erhalten werden, der roh bei 80—160° und nach sofortigem Umkristallisieren aus Chloroform-Aether bei 148—156° schmolz. Das Produkt war aber sehr veränderlich. Beim Versuch, einen Teil davon nochmals zu sublimieren, ging bis 150° Badtemperatur nur noch ein sehr geringer Teil über; dieser schmolz bei 145—160°. Die Hauptmenge ließ sich auch bis 210° nicht sublimieren und schmolz bei 188—192°. Es war offenbar Polymerisation eingetreten. Ein anderer Teil des bei 148—156° schmelzenden Produktes wurde nach einiger Zeit nochmals aus Chloroform-Aether umkristallisiert, wobei feine Nadeln resultierten, die bei 192 bis 193° schmolzen. Nach einstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 50° ging der Schmelzpunkt auf 202—203° hinauf und wurde durch weiteres Trocknen bei 50° nun nicht mehr verändert. Der Stoff reduzierte Fehling'sche Lösung in der Hitze merklich.

3,477 mg Subst. gaben 6,56 mg CO₂ und 2,11 mg H₂O
 C₈H₁₄O₅ (202,0) Ber. C 53,45 H 6,98 %
 Gef. C 51,45 H 6,79 %.

Es kann sich somit auch nicht um ein einfaches Polymerisationsprodukt handeln. Da er außerdem nicht mit dem oben aus dem Cyanidversuch erhaltenen Produkt identisch ist, wurde auf eine weitere Untersuchung verzichtet.

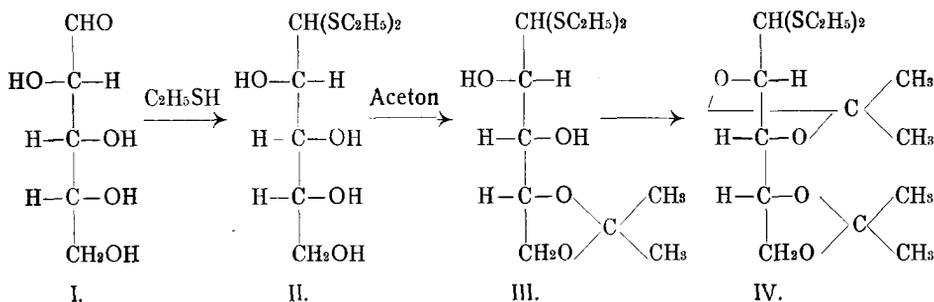
III. Teil.

Eine neuartige Methode zur Synthese von Methylpentiten

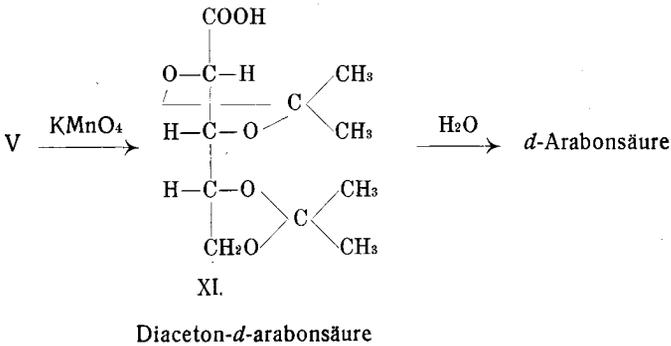
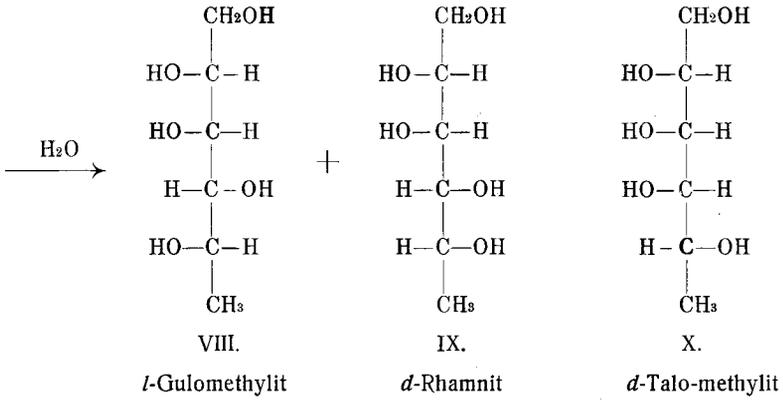
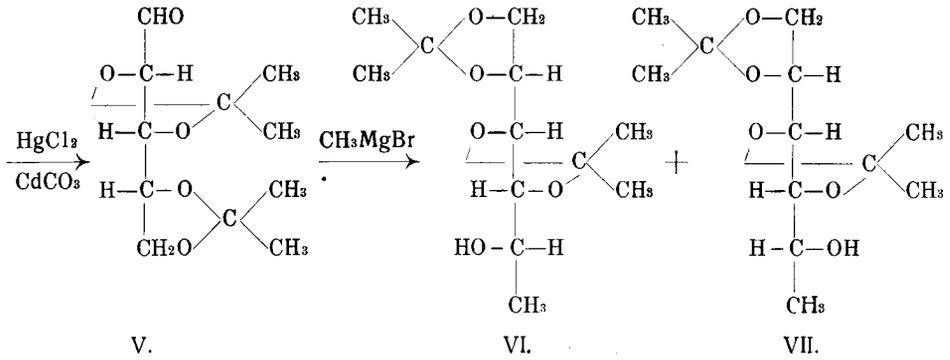
Synthese des *l*-Gulomethylits und *d*-Rhamnits.

Methylpentite sind bisher fast ausschließlich durch Reduktion der entsprechenden Methylpentosen gewonnen worden. Diese Methode liefert sterisch einheitliche Produkte, ist aber nur dann vorteilhaft, wenn die zur Reduktion benötigten Zucker leicht zugänglich sind. In den meisten Fällen ist jedoch die Herstellung eines Methylzuckers so mühsam (vergl. die Synthese des *l*-Gulomethylits nach Müller und Reichstein (5)), daß für die Bereitung größerer Mengen ein einfacherer und ausgiebigerer Weg aufgesucht wurde.

Die nachstehend formulierte Methode führte mit guten Ausbeuten zum Ziel. Sie wurde speziell für die Synthese des *l*-Gulomethylits ausgearbeitet, ist jedoch für ähnliche Fälle ebenso geeignet.



d-Arabinose



d-Arabinose (I) wurde nach der alten Methode von E. F i s c h e r (42) ins Diaethyl-merkaptal (II) übergeführt. Dieses läßt sich mit Aceton und wasserfreiem Kupfersulfat ohne Verlust der Merkaptalreste glatt acetonieren. Analoge Verbindungen aus Hexose-merkaptalen wurden seinerzeit von P a c s u (43) beschrieben. Die Acetonierung liefert zunächst eine kristallisierte Mono-acetonverbindung, der möglicherweise Formel (III) zukommt; denn die Titration mit Perjodsäure deutet auf eine maximale Anzahl freier benachbarter Hydroxylgruppen hin. Diese Mono-acetonverbindung geht bei weiterer Behandlung mit Aceton und wasserfreiem Kupfersulfat in eine ölige Diacetonverbindung über, welche wahrscheinlich Formel (IV) besitzt; obgleich eine isomere Formel, bei der die Isopropyliden-Gruppen in 2,4- und 3,5-Stellung eingreifen, nicht ausgeschlossen ist. Der Stoff ist monomolekular und im Hochvakuum gut destillierbar. Durch Behandlung mit Quecksilberchlorid und Cadmiumcarbonat in Acetonlösung, nach der Methode von W o l f r o m (44), lassen sich die Merkaptalreste abspalten und es resultiert die offenkettige 2,3,4,5-Diaceton-*d*-arabinose (V) mit freier Aldehydgruppe. Auch hier ist die Stellung der Acetonreste nicht sicher bewiesen; sie ist auch für die weiteren Umsetzungen ganz unwesentlich. Die Verbindung ist ein im Hochvakuum destillierbarer, farbloser Syrup, der beim Stehen allmählich polymerisiert.

Durch Einwirkung von (V) auf eine Methyl-magnesiumbromid-lösung wird in ausgezeichneter Ausbeute ein Gemisch von zwei isomeren Methylpentiten erhalten. Der eine Anteil läßt sich durch Ausfrieren aus Pentanolösung in schönen Kristallen abtrennen. Nach Abspalten der Acetonreste wird daraus reiner *d*-Rhamnit (IX) erhalten. Der *d*-Rhamnit wurde allerdings zuerst in Kristallen vom Smp. 110° erhalten. Wahrscheinlich handelt es sich um eine labile Kristallmodifikation, denn der Schmelzpunkt blieb auch nach Sublimation und Umkristallisation aus abs. Alkohol zunächst unverändert. Es wurde daher vermutet, daß durch Epimerisation von (V) *d*-Talo-methylit (X) entstanden sei, für den V o t o č e k und V a l e n t i n (45) einen Smp. von 104° unkorrr. angeben. Diese Verbindung wurde daher synthetisiert; sie schmolz bei 110—111°, erwies sich aber als

nicht identisch mit dem obigen Methylpentit. Im Verlaufe einiger Wochen hatte sich der Schmelzpunkt des letzteren ohne äußeres Zutun erhöht und nach nochmaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurden Kristalle vom Smp. 122° erhalten, in guter Uebereinstimmung mit den Angaben in der Literatur (Votoček, Valentin (46)).

Der flüssige Anteil der Grignard-Reaktion gibt nach Entfernung des Acetons ebenfalls einen kristallisierten Methylpentit, der sich erwartungsgemäß mit dem bekannten *l*-Gulomethylit (VIII) als identisch erwies.

Die beschriebene Reaktionsfolge dürfte mit andern Zuckern als Ausgangsmaterial auch für viele analoge Synthesen vorteilhaft sein. Besonderes Interesse verdienen die als Zwischenprodukte auftretenden acetonierten Zucker mit freier Aldehydgruppe (entsprechend V). Vor den acetylierten *al*-Formen, die besonders von Wolfram und Mitarbeitern (44) studiert worden sind, besitzen sie den Vorteil, daß ihre Hydroxyle mit Gruppen verschlossen sind, die gegen Alkali beständig sind. Sie dürfen für die verschiedenartigsten Umsetzungen ein leicht zugängliches und besonders geeignetes Material darstellen. Analoge Stoffe mit Benzalresten sind in letzter Zeit ebenfalls von Wolfram (47) beschrieben worden.

Es wurde noch geprüft, ob sich (V) durch Oxydation in die völlig acetonierte *d*-Arabonsäure (X) überführen läßt. Dies gelingt leicht mit Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Lösung. Die Säure (X) wurde in kristallisierter Form erhalten und entsprach in ihren Eigenschaften völlig der von Prince (34) auf anderem Wege erhaltenen *l*-Form. Durch Abspaltung der Acetonreste resultiert erwartungsgemäß *d*-Arabonsäure. Dieser Weg dürfte in vielen Fällen zur Gewinnung von acetonierten Säuren der Zuckerreihe vorteilhaft sein.

Experimentelles

Mono-aceton-*d*-arabinose-diaethyl-merkaptal (III).

d-Arabinose wurde nach H o c k e t t und H u d s o n (48) bereitet und nach E. F i s c h e r (42) ins Diaethyl-merkaptal übergeführt. Nach Umkristallisieren aus heißem Wasser schmolz das Produkt bei 129—129,5°.

10 g *d*-Arabinose-diaethyl-merkaptal (II) wurden mit 200 ccm frisch über Chlorcalcium destilliertem Aceton und 50 g wasserfreiem Kupfersulfat 3 Tage auf der Maschine geschüttelt. Nach Filtration wurde mit etwas trockener Pottasche eine halbe Stunde geschüttelt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte sofort und wurde aus Aether-Pentan umkristallisiert. Es resultierten ca. 10 g farblose Nadeln vom Smp. 75—76°, die eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{19} = -7,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9$ in Methanol) zeigten. Das Produkt destilliert im Hochvakuum bei 0,1 mm und 142° unzersetzt. Zur Analyse wurde nochmals aus Aether-Pentan umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert.

4,045 mg Subst. gaben 7,22 mg CO₂ und 3,00 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₄ O ₄ S ₂ (296,43)	Ber. C 48,62	H 8,16 %
	Gef. C 48,67	H 8,30 %

Der Stoff ist schwer löslich in Wasser, leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petrolaether. Aus den ersten Mutterlaugen der Kristalle läßt sich meist etwas Diacetonverbindung isolieren.

Es wurde noch versucht, die Lage der Acetongruppe zu ermitteln. Durch Oxydation mit Perjodsäure in schwefelsaurer Lösung sollte die ungefähre Stellung der Acetongruppe aus dem Verbrauch an Perjodsäure bestimmbar sein. Wegen der Hydrolyse muß die Reaktion bei 0° durchgeführt werden. Dabei wird jedoch, wie Vergleichsversuche an Aethylen-glycol zeigten, die

Glycolspaltung zu einer Zeitreaktion von etwa zwei Stunden. Nebenbei verläuft nur wenig langsamer die Aboxydation der Merkapthal-Gruppen. Da nun bei dieser notwendigen langen Einwirkungsdauer eine sehr beträchtliche Acetonabspaltung auftritt, so war diese Methode für den Fall nicht brauchbar. Es wurde bei der Monoaceton-verbindung bei einstündiger Einwirkungsdauer bei 0° ca. 4 Mol Perjodsäure, bei der Diaceton-verbindung in der entsprechenden Zeit nur ca. 1,5 Mol Oxydationsmittel verbraucht. Diese Zahlen erheben jedoch absolut keinen Anspruch auf Genauigkeit. Es kann daraus nur geschlossen werden, daß in der Monoaceton-verbindung die Isopropyliden-Gruppe so gebunden ist, daß die Perjodat-Oxydation das Maximum an freien Hydroxylen erfassen kann. Dies trifft bei der Formel (IV) zu.

Diaceton-*d*-arabinose-diaethyl-merkaptal (IV).

30 g *d*-Arabinose-diaethyl-merkaptal (das nach Fischer bereitete Rohprodukt vom Smp. 125° ist geeignet) wurden mit 600 ccm trockenem, frisch destilliertem Aceton und 150 g wasserfreiem Kupfersulfat 10 Tage auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung geschah wie bei der Monoaceton-verbindung beschrieben. Es wurde jedoch ein öliges Rohprodukt erhalten, das zunächst im Hochvakuum vorsichtig fraktioniert wurde. Bei 0,2 mm Druck ging die Hauptmenge (25,7 g) bei 110° als farbloses, leicht in Pentan lösliches Oel über. Aus dem Nachlauf oder Destillationsrückstand konnten ca. 3 g Monoaceton-verbindung isoliert werden. Für die Analyse wurde direkt eine Mittelfraktion des Hauptlaufes entnommen.

4,219 mg Subst. gaben 8,30 mg CO₂ und 3,16 mg H₂O

C₁₅H₂₈O₄S₂ (336,49) Ber. C 53,54 H 8,37 %

Gef. C 53,65 H 8,38 %.

Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{18} = + 57,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,15 in Methanol).

Diaceton-al-*d*-arabinose (V).

In einem 1 Liter fassenden Dreihalsrundkolben mit Rückflußkühler und Rührer wurden 20 g Diaceton-*d*-arabinose-diacetylmercaptal (IV) in 90 ccm Aceton, sowie die Lösung von 67 g Quecksilberchlorid in 80 ccm Aceton vermischt und 150 g frisch gefälltes und gut abgenutztes, aber noch feuchtes Cadmiumcarbonat zugefügt. Die Mischung wurde 4 Stunden bei Zimmertemperatur kräftig gerührt, wobei noch zweimal je 25 g frisches, feuchtes Cadmiumcarbonat beigegeben wurde. Dann wurde eine Stunde bei 50° gerührt und schließlich noch eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdünnen mit Aceton wurde abgenutzt und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde mit etwas frischem Cadmiumcarbonat versetzt, im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Der zähe Rückstand wurde mit 1 Liter neutralem, frisch destilliertem Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, über eine Spur Kohle filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Bei 0,05 mm und 84° gingen 8,6 g eines ziemlich dünnflüssigen, schwefelfreien Syrups über, was einer Ausbeute von 57 % entspricht.

Für die Analyse wurde eine Mittelfraktion entnommen. Die Verbrennung konnte erst einige Tage später durchgeführt werden, wobei bereits teilweise Polymerisation und Trübung eingetreten war.

3,653 mg Subst. gaben	7,61 mg CO ₂	und 2,51 mg H ₂ O
C ₁₁ H ₁₈ O ₈ (230,25)	Ber. C 57,68	H 7,86 %
	Gef. C 56,80	H 7,69 %.

Eine frisch destillierte Probe zeigte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -34,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,17$ in Chloroform). Das Produkt rötet fuchsin-schweflige Säure langsam, reduziert aber alkalische Silber-diamin-lösung in Methanol bei Zimmertemperatur rasch und stark. Beim Stehen auch unter Luftabschluß tritt allmählich Trübung ein, wobei die Masse viel dicker, fast gallertig wird. Beim Destillieren eines solchen teilweise polymerisierten Produktes wird aber wiederum die Hauptmenge in monomolekularer Form erhalten, nur ein geringer fester, weißer

Rückstand verbleibt, der bei höherer Temperatur im Vakuum sublimiert.

Diaceton-*d*-arabonsäure (XI).

1,3 g frisch destillierte Diaceton-al-*d*-arabinose (V) wurden in 50 ccm Wasser verteilt, mit der Lösung von 0,5 g Pottasche und 0,75 g Kaliumpermanganat in 50 ccm Wasser versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dieser Zeit war das Permanganat vollständig verbraucht. Es wurde abgenußt und der Braunstein mit etwas Wasser nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde mit wäßriger Schwefelsäure soweit neutralisiert, daß Phenolphthalein nicht mehr gerötet, Lackmus aber noch deutlich gebläut wurde. Dann wurde im Vakuum zur Trockene gedampft und der Rückstand mit Methanol so lange ausgezogen, bis nur noch anorganische Salze verblieben. Die Methanollösung wurde filtriert, im Vakuum zum dünnen Syrup eingedampft, mit 8 Teilen abs. Alkohol versetzt und die entstandene Trübung über wenig Kohle abfiltriert. Die klare Lösung wurde zum Syrup eingedampft, der beim Stehen über Nacht kristallisierte. Das Kaliumsalz konnte aus Aceton-Aether umkristallisiert werden. Es wurden farblose Nadeln erhalten, die in Wasser, Alkohol und Methanol sehr leicht löslich waren, ferner beträchtlich löslich in Aceton, unlöslich in Aether. Nach dem Trocknen im Hochvakuum zeigten sie eine spezifische Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 19,9^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,9$ in Wasser).

Zur Herstellung der freien Säure wurden 0,8 g des Kaliumsalzes in 1 ccm Wasser gelöst, bei -10° mit starker Schwefelsäure (ca. 20-proz.) bis zur rein blauen Reaktion auf Kongo versetzt und sofort sechsmal mit vorgekühltem, frisch destilliertem Aether ausgeschüttelt. Es wurde mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und zum Schluß im Vakuum zur Trockne gedampft. Die erhaltenen 0,6 g Syrup wurden im Hochvakuum im „Molekularkolben“ bei 0,01 mm und $100-110^{\circ}$ Badtemperatur destilliert. Das Destillat stellte einen farblosen, dicken Syrup

dar, der nach einigen Stunden kristallisierte. Aus Benzol-Benzin wurden Körner oder eckige Platten erhalten, die bei 84—85,5° schmolzen. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = + 20,9^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,44$ in Aceton). Für die Analyse wurde nochmals im Röhrchen bei 0,002 mm und 80° Badtemperatur destilliert, das Destillat kristallisierte sofort.

3,740 mg Subst. gaben 7,37 mg CO₂ und 2,46 mg H₂O

C₁₁H₁₈O₆ (246,25) Ber. C 53,63 H 7,38 %

Gef. C 53,74 H 7,36 %.

Das Produkt ist wenig löslich in Wasser, sehr leicht in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petrolaether. Durch längeres Erhitzen mit Wasser, rascher mit 10-proz. Essigsäure wird *d*-Arabonsäure gebildet, die als Calciumsalz identifiziert wurde.

Diaceton-*l*-gulomethylit (VI) und Diaceton-*d*-rhamnit (VII).

In einem Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflußkühler wurden 2 g mit Jod aktivierte Magnesiumspäne mit 100 ccm abs. Aether bedeckt. Nach Zufügen eines kleinen Jodkristalls wurde durch ein Glasrohr, das durch den Kühler bis fast auf den Boden des Kolbens reichte, langsam Methylbromid eingeleitet, das vorher eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure passierte. Die Reaktion setzte sofort ein; es wurde Methylbromid bis zum Verschwinden des Magnesium in dem Tempo eingeleitet, daß die Mischung ständig lebhaft kochte. Nach Verbrauch des Magnesiums wurde das Einleitungsrohr entfernt, die Mischung noch 5 Minuten unter Rückfluß und in die siedende Grignard-Lösung langsam eine aetherische Lösung von 5 g Diaceton-*al-d*-arabinose einlaufen gelassen. Die Reaktion verlief sehr lebhaft. Nach beendigtem Zutropfen wurde noch eine halbe Stunde gekocht, abgekühlt und mit gesättigter Ammonchloridlösung und Eis zersetzt. Es wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht mit frischem Aether ausgeschüttelt. Die Aetherlösungen wurden mit Ammonchloridlösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Bei 0,04 mm und 81° gingen 4,7 g (= 78 % der Theorie) eines farblosen, dicken Syrups über, der alkalische Silberdiaminlösung in Methanol nicht mehr reduzierte.

Das destillierte Produkt wurde in 15 ccm Pentan gelöst. Durch Kühlen und Kratzen konnte bald teilweise Kristallisation eingeleitet werden, die durch allmähliches Abkühlen auf —80° möglichst vervollständigt wurde. Es wurde mit vorgekühltem Pentan etwas verdünnt, abgenutscht und mit gekühltem Pentan nachgewaschen. Die Kristalle wogen nach dem Trocknen 1,7 g und schmolzen bei 45—49°. Zur Reinigung wurde das Produkt vorsichtig geschmolzen, abgekühlt, mit dem doppelten Volumen Pentan versetzt und bei Zimmertemperatur geimpft. Es wurden große, rechteckige Prismen erhalten, die bei 66,5°—67° schmolzen. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = + 15,1^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,4$ in Methanol). Dieses Produkt stellt den Diaceton-*d*-rhamnit dar. In Wasser ist es mäßig löslich, sehr leicht in allen organischen Lösungsmitteln, in nichtkristallisiertem Zustand auch in Petrolaether. Für die Analyse wurde bei 0,007 mm und 55° sublimiert.

3,38 mg Subst. gaben 7,28 mg CO₂ und 2,73 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₂ O ₅ (246,30)	Ber. C 58,51	H 9,01 %
	Gef. C 58,78	H 9,03 %

Der verbleibende Syrup (3 g) stellt im wesentlichen den Diaceton-*l*-gulomethylit (VI) dar. Er zeigte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{19} = + 3,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,68$ in Methanol). Es ist wahrscheinlich, daß auch dieser Stoff in Kristallen erhältlich ist, denn eine Probe erstarrte nach einigen Wochen vollständig. Die Hauptmenge war jedoch bereits verbraucht, sodaß eine Isolierung in kristallisierter Form unterblieb.

l-Gulomethylit (VIII).

1,4 g Diaceton-*l*-gulomethylit (Syrup) wurden 4 Stunden mit 20 ccm 10-proz. wäßriger Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und

der Rückstand gut getrocknet, wobei Kristallisation eintrat. Durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurden 0,6 g reines Produkt erhalten, das bei 128—130° schmolz. Die Mischprobe mit einem nach Müller und Reichstein (5) bereitetem Präparat gab keine Schmelzpunktsdepression. Die Mutterlauge lieferte noch 0,2 g von fast derselben Reinheit. Zur weiteren Charakterisierung diente das

Penta-acetat. 100 mg *l*-Gulomethylit wurden mit 1 ccm trockenem Pyridin und 2 ccm Essigsäureanhydrid, in einem Röhrchen eingeschmolzen, 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschließend noch 4 Stunden auf 60° erwärmt. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisierte nach Zugabe von etwas Wasser. Es wurde in Aether aufgenommen, die Lösung mit verdünnter Salzsäure, Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Pentaacetat wurde aus Aether-Pentan umkristallisiert. Es wurden hexagonale Prismen erhalten, die bei 104—106° schmolzen und eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{18} = +21,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,0$ in Methanol) zeigten. Das Produkt ist leicht löslich in Alkohol und Aether, schwer in Wasser und Petroläther. Zu Vergleichszwecken wurde analog das Pentacetat aus Gulomethylit bereitet, der nach Müller und Reichstein gewonnen worden war. Es schmolz bei 105—106° und zeigte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +20,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,8$ in Methanol). Die Mischprobe gab keine Depression.

d-Rhamnit (IX) aus Diaceton-*d*-rhamnit (VII).

0,7 g kristallisierter Diaceton-*d*-rhamnit (VII), vom Smp. 67° wurden mit 20 ccm 10-proz. Essigsäure 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Der Rückstand kristallisierte sofort. Durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol unter Zusatz von Aether wurden 0,4 g Kristalle erhalten, die bei 102—104° schmolzen. Sie ließen sich in kleinen Mengen im Hochvakuum unzersetzt sublimieren. Das Sublimat schmolz unverändert,

ebenso nach nochmaligem Umkristallisieren aus sehr wenig abs. Alkohol. Zur Analyse wurde das Produkt im Hochvakuum bei 0,002 mm Druck und 145° Blocktemperatur sublimiert.

3,129 mg Subst. gaben 4,95 mg CO ₂ und 2,40 mg H ₂ O		
C ₆ H ₁₄ O ₅ (166,17)	Ber. C 43,35	H 8,48 %
	Gef. C 43,14	H 8,58 %.

Nach mehrwöchigem Stehen war der Schmelzpunkt des Präparates verändert; es schmolz nunmehr, nach vorherigem Sintern, nicht ganz scharf gegen 120°. Einmaliges Umkristallisieren aus wenig abs. Alkohol unter Zusatz von Aether gab Kristalle vom Smp. 122—123°. Die niedrig schmelzende Form konnte nun nicht mehr erhalten werden. Die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = -11,5^\circ \pm 1,5^\circ$ ($c = 1,5$ in Wasser). Die gefundenen Werte stimmen gut mit den Literaturangaben (vgl. Seite 49) überein.

l-Rhamnit. Zu Vergleichszwecken wurde *l*-Rhamnit aus *l*-Rhamnose bereitet. 10 g *l*-Rhamnose wurden in 60 ccm reinem Wasser gelöst, über eine Spur gewaschener Kohle filtriert, mit dem Raney-Nickel aus 3 g Nickel-Aluminium-Legierung versetzt und bei 85 Atm. Wasserstoffdruck im Drehautoklaven 2 Stunden bei 100° hydriert. Nach dem Erkalten wurde filtriert und die nicht mehr reduzierende Lösung im Vakuum eingedampft und gut getrocknet. Der Rückstand gab aus abs. Alkohol 7,3 g Kristalle vom Smp. 122,5—123°. Aus der Mutterlauge ließen sich durch Einengen und Aetherzusatz noch 2,3 g *l*-Rhamnit von derselben Reinheit gewinnen. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{19} = +12,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,1$ in Wasser).

d, l-Rhamnit. Je 50 mg *d*- und *l*-Rhamnit wurden zusammen aus Alkohol-Aether umkristallisiert. Die Kristallisation trat erst nach einigen Tagen ein. Das Produkt schmolz bei 112—115° und war optisch inaktiv.

d-Talo-methylit (*d*-Epi-fucit) (X).

Dieser Stoff wurde zu Vergleichszwecken benötigt und durch Kombination an sich bekannter Methoden bereitet. Als

Ausgangsmaterial diente *d*-Galaktose, die nach Freudenberg und Raschig (49) in *d*-Fucose übergeführt wurde. Lediglich für die reduktive Entfernung des Jods wurde statt Natrium, welches schlechte Ausbeuten liefert, die glatt verlaufende katalytische Enthalogenerung mit Raney-Nickel in alkalischer Lösung nach Levene und Compton (50) gewählt, die analog wie die länger bekannte Methode von Busch und Stöve (51) arbeitet. Ueber die Ausbeuten orientieren die folgenden Angaben:

322 g *d*-Galaktose gaben bei der Acetonierung 86,5 g des Zuckers zurück, sowie 268 g Diaceton-Verbindung (in Aetherlösung neutral gewaschenes und im Hochvakuum destilliertes Produkt). Die letztere lieferte 287 g reine, umkristallisierte 6-Toluolsulfo-diaceton-*d*-galaktose vom Smp. 93°. Bei der Umsetzung mit Natriumjodid resultierten 220 g Jodverbindung von Smp. 71—73°. Die Hydrierung wurde wie folgt vorgenommen: 60 g 6-Jod-diaceton-*d*-galaktose wurden in ca. 600 ccm Methanol gelöst mit dem Raney-Nickel aus 10 g Nickel-Aluminium-Legierung und 150 ccm durch zweitägiges Stehen geklärter 5-proz. Lösung von Natriumhydroxyd in Methanol versetzt und bei Zimmertemperatur und normalem Druck hydriert. Nach 45 Minuten waren 3,8 Liter Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung stand still. Es wurde möglichst absitzen gelassen und die Lösung vom Nickel abdekantiert und dieses zweimal mit Methanol durch Dekantieren gewaschen. Es konnte gleich weiter für einen neuen Ansatz zur Hydrierung benutzt werden. Die Methanollösungen wurden filtriert, mit Kohlendioxyd neutralisiert, im Vakuum vorsichtig auf ein kleines Volumen eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die getrocknete Aetherlösung wurde eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 0,45 mm Druck ging die ganze Menge jeweils bei 83—84° als farbloses Oel über, das beim Stehen nach einiger Zeit, beim Impfen sofort völlig erstarrte. Im ganzen wurden aus 215 g Jodverbindung 126,7 g Diaceton-*d*-fucose erhalten, entsprechend 89,5 % der Theorie.

Für die Bereitung der *d*-Fuconsäure ist die Isolierung der kristallisierten *d*-Fucose unnötig. Beispielsweise wurden 80 g

Diaceton-*d*-fucose mit 1 Liter 1-proz. wäßriger Schwefelsäure 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit frisch aus Bariumhydroxyd und Kohlendioxyd gefälltem und gewaschenem Bariumcarbonat heiß neutralisiert und das Bariumsulfat über wenig gewaschener Kohle abgenutscht. (Aus dem wasserklaren Filtrat kann durch Eindampfen im Vakuum leicht die kristallisierte *d*-Fucose erhalten werden.) Das Filtrat wurde aber auf 1,5 Liter aufgefüllt, mit 65 g Brom versetzt, bis zur Lösung geschüttelt und 15 Stunden stehen gelassen. Dann wurde der Brom-Ueberschuß im Vakuum entfernt und die Lösung mit reinstem Bleicarbonat (ca. 40 g) durch dreistündiges Erhitzen auf Kongo neutralisiert. Die Bleisalze müssen heiß abgenutscht werden, da beim Erkalten das Bleisalz der *d*-Fuconsäure auskristallisiert. Die filtrierte Lösung wurde noch heiß mit Schwefelwasserstoff entbleit und nach Entfernung der Schwefelwasserstoffreste die noch vorhandenen Brom-ionen durch Schütteln mit Silbercarbonat bei Zimmertemperatur gefällt. Dann wurde filtriert, mit Schwefelwasserstoff das überschüssige Silber-ion entfernt, filtriert und erneut von Schwefelwasserstoff befreit. Nach Auffüllen auf 2 Liter wurde mit reiner Bariumhydroxydlösung in der Hitze soweit neutralisiert, daß auch nach zweistündigem Erwärmen keine saure Reaktion auf Lackmus mehr nachweisbar war. Beim Einengen im Vakuum kristallisierte das Bariumsalz aus. Aus der oben angegebenen Menge wurden 60 g reines Salz erhalten, entsprechend 73 % der Theorie.

Für die Epimerisierung und die Trennung der Isomeren erwies sich folgendes Verfahren als günstig:

66 g *d*-fuconsaures Barium wurden in der Hitze mit der genau nötigen Menge wäßriger Schwefelsäure zerlegt und das Bariumsulfat über wenig Kohle abgenutscht. Das Filtrat wurde auf 440 ccm ergänzt, mit 33 ccm Pyridin versetzt und 2 Tage unter Rückfluß gekocht (Schliffkolben, Oelbad 135°). Dann wurde der Inhalt in eine heiße Lösung von 1,8 Molaequivalenten Bariumhydroxyd in 3 Liter Wasser gegossen, eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, heiß mit Kohlendioxyd neutralisiert, filtriert und im Vakuum rasch bei 80° Badtemperatur bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Erkalten und halb-

stündigem Stehen wurden die Kristalle abfiltriert; sie erwiesen sich nach der Kristallform als fuconsaures Barium. Die Mutterlauge wurde weiter eingedampft, solange noch reines *d*-fuconsaures Barium ausfiel. Dann folgten Mischfraktionen. Die Isolierung des talomethylonsauren Bariums erwies sich als recht mühsam, daher wurde nur eine möglichste Anreicherung angestrebt und die Reinigung in Form der freien Säure (Smp. 164 bis 164,5°) oder des Laktons durchgeführt. Das Lakton schmilzt bei 134—134,5°, also höher als *d*-Fuconsäure-lakton, sodaß die Reinheit leicht zu kontrollieren ist. Man kann zweckmäßig wie folgt vorgehen:

Nach möglichster Entfernung des *d*-fuconsauren Bariums wird die Mutterlauge weitgehend eingedampft, die langsam auskristallisierenden Bariumsalze abgenutscht und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Diese angereicherten Bariumsalze der *d*-Epifuconsäure werden mit wäßriger Schwefelsäure genau zerlegt, die Mischung über wenig Kohle filtriert und das völlig schwefelsäurefreie und möglichst bariumfreie Filtrat im Vakuum bei 80—90° Badtemperatur eingedampft und zur völligen Laktonisierung bei dieser Temperatur noch 30—40 Minuten im Vakuum belassen. Dann wird in abs. Alkohol oder Aceton gelöst, von wenig Flocken filtriert und event. nach Einengen und Zusatz von etwas Essigester kristallisieren gelassen. Verfügt man schon über reine Impfkristalle, so gelingt es leicht, zunächst die Abscheidung von fast reinem *d*-Talomethylonsäure-lakton zu veranlassen. Aus 25 g angereichertem Bariumsalz wurden durchschnittlich 4,8 g Lakton erhalten, das bereits bei 131 bis 134° schmolz. Die Mutterlauge geben Gemische, die zweckmäßig gleich wieder ins Bariumsalz verwandelt werden. Es gelingt dann leicht, zunächst eine erhebliche Menge reines *d*-fuconsaures Barium abzutrennen. Der Rest ist wieder ein Gemisch und wird ins Lakton zurückverwandelt. Die 4,8 g rohes Lakton gaben beim Umkristallisieren aus abs. Alkohol nach leichtem Einengen 4,5 g reines Lakton in Form schöner, vierkantiger Stäbchen, die an den Enden zugespitzt waren und bei 134—134,5° schmolzen.

Die Reduktion des Laktons mit Natriumamalgam geschah in üblicher Weise, wobei die von M. Steiger (52) bei der

Bereitung von *d*-Ribose benützten Bedingungen gewählt wurden. 4,4 g Lakton gaben bei der Reduktion in 50 ccm Wasser mit 200 g Natriumamalgam von 2,5 % eine Endlösung, deren Reduktionskraft gegen Fehling'sche Lösung einer 3-proz. Glucoselösung entsprach. Die Aufarbeitung lieferte 0,8 g Bariumsalz zurück, sowie 4,3 g rohen, neutralen Zuckersyrup. Dieser gab mit 4 g Methyl-phenyl-hydrazin in wenig abs. Alkohol, 5 Minuten lang gekocht, bald das kristallisierte Derivat, das roh bei 135—138° schmolz. Durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurden 1,5 g farblose Prismen erhalten, die bei 140—141° schmolzen. Die verbleibenden Mutterlaugen wurden zur Gewinnung von bereits darin vorhandenem *d*-Talo-methylit mit Benzaldehyd gespalten; nach dem Abfiltrieren der Phenylhydrazinderivate wurde die wäßrige Lösung mit 1,5 g Brom oxydiert. Nach Entfernung des freien Broms und Brom-ions wurde mit Bariumcarbonat heiß neutralisiert, filtriert, eingedampft und der Rückstand mit Methanol erschöpfend ausgerieben. Nach Einengen der Methanollösung und Nachfällen des Rückstandes mit abs. Alkohol konnte aus der Alkohollösung ca. 0,4 g reiner *d*-Talo-methylit vom Smp. 110—111° erhalten werden.

Die Spaltung von 1,4 g des kristallisierten Methylphenylhydrazons in 70 ccm Wasser mit 1,2 g Benzaldehyd und 0,2 g Benzoesäure nach Herzfeld, unter Einhaltung der Bedingungen und Aufarbeitungs-Vorschrift von M. Steiger für die *d*-Ribose (52) gab 0,7 g reinen farblosen *d*-Talo-methylose-syrup.

0,2 g reiner *d*-Talo-methylose-syrup wurden in wenig reinstem Wasser gelöst, mit Raney-Nickel bei gewöhnlicher Temperatur und normalem Druck hydriert. Nach drei Tagen waren 31,3 ccm Wasserstoff aufgenommen und die Hydrierung stand still. Es wurde filtriert und die klare wäßrige Lösung, die nicht mehr reduzierte, im Vakuum zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde in abs. Alkohol gelöst, über einer Spur Kohle von wenigen Flocken filtriert, das Filtrat eingeeengt und aus etwas Aceton umkristallisiert. Es resultierten Nadeln, die bei 110,5 bis 111° schmolzen. Die Mischprobe mit der tiefschmelzenden Form des *d*-Rhamnits vom Smp. 110° gab eine starke Depression.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Es wurde gefunden, daß Aldosen sich mit Raney-Nickel als Katalysator bei gewöhnlichem Druck und bei Zimmertemperatur in die entsprechenden Zuckeralkohole reduzieren lassen.
2. Es wurde eine Methode zur Herstellung von *l*-Threonsäure-lakton aus *l*-Ascorbinsäure ausgearbeitet. Das *l*-Threonsäure-lakton konnte in kristallisiertem Zustande erhalten werden.
3. Es wurde die Synthese des *l*-Threonsäure-lakton-2-methylaethers, des *l*-Threonsäure-lakton-3-methylaethers, des *l*-Threonsäure-lakton-2,3-dimethylaethers und des *l*-Threonsäure-2,3,4-trimethylaethers durchgeführt. Die Laktone wurden durch die entsprechenden kristallisierten Amide charakterisiert.
4. Die Konstitution des von Appel bereiteten Diaethyliden-*l*-sorbit wurde anders formuliert.
5. Es wurde eine neuartige Synthese von Ketohexosen beschrieben.
6. Es wurde die Diaceton-al-d-arabinose hergestellt. Diese wurde einerseits zu einer neuen Synthese von Methylpentiten, andererseits zur Herstellung der vollständig acetonierten *d*-Arabonsäure verwendet.

Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule (Leitung: Priv. Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

Bildungsgang

Ich, Karl Gätzi, von Zürich, wurde am 4. August 1913 daselbst geboren.

Nach Absolvierung der stadtzürcherischen Primar- und Sekundarschule trat ich im Frühjahr 1928 in die kantonale Oberrealschule in Zürich ein, die ich nach 4½ Jahren mit der eidgenössischen Matura abschloß. Darauf studierte ich an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule und erwarb im Herbst 1936 das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Vom November 1936 bis März 1938 arbeitete ich im organisch-chemischen Laboratorium der E. T. H. unter Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein an der vorliegenden Promotionsarbeit.