

Ueber die Darstellung der r- und l-Galactose.

Von

C. Neuberg und J. Wohlgemuth.

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

Der Redaction zugegangen am 18. Juli 1902.

Bei der Ausdehnung unserer Versuche über das Schicksal stereoisomerer Substanzen im Thierkörper¹⁾ auf die 3 Galactosen, über die wir demnächst berichten werden, hat es sich herausgestellt, dass die Bereitung der erforderlichen Mengen von inactiver und linksdrehender Galactose nach der bisherigen Methode mit grossen Schwierigkeiten verknüpft ist. Die Fortführung unserer Versuche ist uns erst möglich geworden, nachdem wir ein neues Verfahren zur Darstellung der betreffenden Zucker aufgefunden haben.

Emil Fischer²⁾ ging bekanntlich bei der Synthese von i- und l-Galactose vom Oxydationsproduct der gewöhnlichen d-Galactose resp. des Milchzuckers, von der Schleimsäure, aus. Von dieser gelangte er auf zwei Wegen zu den gesuchten beiden Zuckern.

Die Reduction des Schleimsäurelactons oder Schleimsäure-di-äthylesters mit Natriumamalgam führt zur i-Galactonsäure und weiterhin die des i-Galactonsäurelactons zur i-Galactose. Hefe vergäht von letzterer nur die d-Componente, so dass l-Galactose übrig bleibt.^{3) (I)}

Es gelingt auch, die i-Galactonsäure mit Hülfe des Strychninsalzes in die activen Componenten zu spalten: das Lacton der l-Galactonsäure geht dann durch Reduction in l-Galactose über.^{3) (II)}

1) C. Neuberg u. J. Wohlgemuth, Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 41, 1902.

2) E. Fischer u. Hertz, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 25, S. 1247, 1892.

3) E. Fischer u. Hertz, l. c.

Wir haben nun gefunden, dass man schneller und einfacher zum Ziele gelangt, wenn man statt vom Oxydationsproduct der gewöhnlichen Galactose von ihrem Reductionsproduct, dem käuflichen und billigen Dulcitol, ausgeht.

Schon Emil Fischer und J. Tafel¹⁾ haben bei ihren Studien über die Oxydation der mehrwerthigen Alkohole beobachtet, dass durch Oxydation des Dulcitals mit Salpetersäure oder Brom und Soda ein oder mehrere reducirende Zucker entstehen, die beim Kochen mit essigsäurem Phenylhydrazin i-Galactosazon liefern; ähnlich verläuft die Oxydation bei Ausführung mit Bleisuperoxyd und Salzsäure.²⁾ i-Galactosazon isolirten auch H. J. Fenton und Jackson³⁾ aus den Oxydationsproducten des Dulcitals bei Anwendung von Wasserstoffsuperoxyd und Ferrosulfat. Erfahrungsgemäss ist bei der Oxydation der mehrwerthigen Alkohole die Bildung der Ketose bevorzugt; nur beim Mannit ist es bisher in befriedigender Weise gelungen, den Aldehydzucker, die Mannose, zu fassen.

Als wir die Oxydation von 10 g Dulcitol mit Brom und Soda ausführten, das sorgfältig neutralisirte Reactionsproduct im Vacuum concentrirten und den gebildeten Zucker mit Alkohol extrahirten, konnten wir mittelst Methylphenylhydrazin, das nach Lobry de Bruyn und Alberda van Eckenstein mit d-Galactose ein schwerlösliches Hydrazon gibt, nur eine winzige Quantität von i-Galactose-Methylphenylhydrazon isoliren.⁴⁾

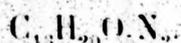
1) E. Fischer u. J. Tafel, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 20, S. 1088 u. 3384.

2) E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 27, S. 1528, 1894.

3) Fenton u. Jackson, Journ. of Chem. Soc. London, Bd. 75, S. 575, 1899.

4) Das bisher unbekannte i-Galactose-Methylphenylhydrazon ist schwerlöslich in kaltem Wasser und den meisten organischen Solventien, leichter in der Wärme. Es schmilzt bei 183°, während das Methylphenylhydrazon der d-Galactose nach Lobry de Bruyn und Alberda van Eckenstein, Rec. des trav. chimiques des Pays-Bas, Bd. 15, S. 225 bei 180° schmilzt.

Analyse: 0,2308 g Substanz gaben 20,0 ccm N bei 20° und 766 mm



Berechnet: N = 9,90%

Gefunden: N = 10,01%

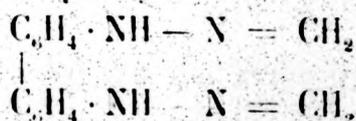
Den gleichen Misserfolg hatten wir bei der Oxydation des Dulcits nach Fenton und Jackson mit Ferrosulfat und concentrirtem Wasserstoffsperoxyd (von 30% o), das heftig und momentan einwirkt.

Zum Ziel gelangten wir aber bei Anwendung des wohlfeilen, ca. 3% igen Wasserstoffsperoxyds des Handels, das unter besonderen Bedingungen erhebliche Mengen des Aldehyds, also der *l*-Galactose, erzeugt.

Darstellung von *l*-Galactose.

91,0 g Dulcit werden in möglichst wenig heissem Wasser gelöst und, ehe wieder Krystallisation erfolgt, mit 550 cem käuflichem Wasserstoffsperoxyd von 3,1% o versetzt. (Das letztere war zuvor durch längeres Schütteln mit etwas Magnesiumcarbonat annähernd neutralisirt und dann mit Permanganat titirt.) Zu der Flüssigkeit werden dann 5 g Baryumcarbonat gefügt und zu dem Gemisch unter lebhaftem Turbiniren, Anfangs unter Kühlung, später bei Zimmertemperatur, langsam eine concentrirte Lösung von 75 g Ferrosulfat aus einem Tropftrichter fließen gelassen. Das Reactionsproduct bleibt einen halben Tag bei Zimmertemperatur oder einige Stunden im Brutschrank (38°) stehen, bis das Wasserstoffsperoxyd verbraucht ist. Dann fügt man zu der meist sauren Flüssigkeit noch 10 g Baryumcarbonat hinzu, engt auf dem Wasserbad¹⁾

1) Die Anwendung des Vacuums ist unnöthig. Destillirt man den Alkohol ab, so findet man im Destillat immer relativ reichliche Mengen von Formaldehyd, den wir in der alkoholischen Flüssigkeit nach Neuberg (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 32, S. 1961, 1899) durch Ueberführung in das Diphenyldihydrizon



nachgewiesen haben. Die Bildung von Formaldehyd mit der Fenton'schen Oxydationsmethode ist jüngst auch bei der in gleicher Weise ausgeführten Oxydation des Adonits, Xylits und Erythrits beobachtet (C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 35, S. 2627, 1902). Wir weisen auf diesen Punkt hin, da Ruff und Ollendorff (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 33, S. 1809, 1900) beim Abbau von Kohlehydratsäuren mit ihrem sehr ähnlichen Verfahren stets Osazone des Glyoxals isoliren konnten. Diese beiden, offenbar durch weitgehende Zertrümmerung

zum dünnen Syrup ein, vermischt letzteren mit 500–600 cem heissem Alkohol von 95° und erwärmt noch kurze Zeit bis zum Absetzen der ausgefällten anorganischen Salze. Diese werden abfiltrirt, mit etwas heissem Wasser durchfeuchtet und nochmals mit 200 cem heissem Alkohol extrahirt. Die vereinigten alkoholischen Auszüge scheiden beim Stehen in der Kälte eine nicht unerhebliche Menge unveränderten Dulcits (6 bis 8 g) in feinen Krystallen aus; eine weitere Quantität (ca. 1 g) kann man durch nochmalige Extraction der anorganischen Salze mit verdünntem Alkohol wiedergewinnen.

Aus der vom Dulcit getrennten alkoholischen Zuckerlösung kann die *i*-Galactose direct krystallisirt erhalten werden. Zu diesem Zweck verdampft man sie abermals zum Syrup und kocht letzteren mit 500 cem Alkohol von 95° aus, entfärbt den Auszug mit Knochenkohle, versetzt ihn mit 5° Aether, filtrirt von einigen flockigen Ausscheidungen und engt ein. Im Verlauf einiger Tage erfüllt sich der gelbliche Rückstand mit Krystallen, die durch Verreiben mit etwas Methylalkohol und Abpressen auf Thon isolirt werden können und fast reine *i*-Galactose sind. Die Menge derselben beträgt etwa 9 g, d. i. 10° des angewandten Dulcits; der Rest wird durch Nebenproducte an der Krystallisation gehindert.

Viel rationeller ist es daher, so zu verfahren, wie wir es jüngst¹⁾ für die Darstellung der synthetischen *d*-Arabinose empfohlen haben, d. h. den Weg über ein Hydrazon einzuschlagen. Diese Art der Isolirung ist umsomehr vorzuziehen, als man hier nicht eine der theuren substituirtten Hydrazinbasen anzuwenden braucht, sondern sich des gewöhnlichen Phenylhydrazins bedienen kann; denn das von Emil Fischer und Hertz²⁾ bereits beschriebene *i*-Galactose-Phenylhydrazon einer längeren Kohlenstoffkette gebildeten Substanzen sind aber nach den Untersuchungen von v. Pechmann (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 30, S. 2459 [1897]) gerade durch die Osazonbildung mit einander verknüpft.

¹⁾ C. Neuberg u. J. Wohlgemuth, Diese Zeitschrift, Bd. XXXV, S. 31, 1902.

²⁾ E. Fischer u. Hertz, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 25, S. 1247, 1892.

ist ausserordentlich schwer löslich. Die Darstellung dieses Hydrazons geschieht dann folgendermaassen:

Ein Theil der vereinigten alkoholischen Zuckerauszüge wird mit Fehling'scher Lösung titirt; sie zeigen durchschnittlich einen Gehalt von 38—40% reducirter Substanz¹⁾ als Galactose berechnet. Der Alkoholextract wird dann bis zum dünnflüssigen Syrup verdampft und mit der aus der Titration berechneten Menge Phenylhydrazin versetzt, wobei aller reducirende Zucker als Galactose betrachtet wird. Nach einigen Minuten, besonders nach kurzem Verweilen auf dem Wasserbad, erstarrt die ganze Masse unter Erwärmung zu einem dicken gelbgefärbten Brei des Hydrazons. Dasselbe wird nach 24stündigem Stehen abgesaugt, mit kaltem Alkohol von 50% gewaschen, wobei es eine lichtere Farbe annimmt, und dann unter Zusatz von Knochenkohle aus heissem Wasser umkrystallisirt. Das Phenylhydrazon ist sofort genügend rein. Schmelzpunkt 157—159° (Fischer und Hertz geben 158—160° an); er wird dann in der üblichen Weise mit Benzaldehyd nach A. Herzfeld oder mit Formaldehyd nach O. Ruff und G. Ollendorf zerlegt, wobei im letzten Falle der Formaldehyd nach dem Vorschlage von Tollens und Browne²⁾ in der Menge zweckmässig eingeschränkt und in Verdünnung mit Alkohol angewandt wird. Die auf dem einen oder anderen Wege resultirende Zuckerlösung krystallisirt bereits beim Eindampfen vom Rande her und erstarrt beim Abkühlen fast vollständig. Durch einmaliges Umkrystallisiren erhält man ganz reine *l*-Galactose in einer Menge von etwa 20 g.

Die Mutterlaugen sowohl vom *l*-Galactose-Phenylhydrazon als die des daraus regenerirten Zuckers setzen nach einigen Tagen wiederum Krystalle ab; bei entsprechender Verarbeitung derselben steigt die Quantität der *l*-Galactose auf 23—26 g.

1) Die Oxydation von Dulcitol mit Bleisuperoxyd und Salzsäure nach E. Fischer (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 27, S. 1528, 1894) gibt sogar 42% reducirenden Zucker, der aber in diesem Falle vorwiegend Tagatose enthält (C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 35, S. 2629, 1902).

2) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 35, S. 1462, 1902.

Die Ausbeute beträgt, da man ca. 10 g Ausgangsmaterial zurückgewinnt, auf angewandtes Dulcit berechnet, demnach rund 30^o o.

Die Reinheit unseres Zuckers bestätigte auch die Analyse:

0.1509 g Substanz gaben 0.2211 g CO₂ und 0.0924 g H₂O.

Berechnet für C₆H₁₂O₆: C = 40.00% ; H = 6.67% .

Gefunden: C = 39.96% ; H = 6.82% .

Die erhaltene i-Galactose zeigt alle von Emil Fischer und Hertz angegebenen Eigenschaften. Wir haben noch ihr Reductionsvermögen gegen Fehling'sche Lösung ermittelt: in fast vollständiger Uebereinstimmung mit Soxhlet's Angaben für die rechtsdrehende Galactose fanden wir, dass 50 ccm Fehling'scher Lösung durch 0,2560 g i-Galactose (in 1,0^o oiger Lösung) reducirt werden.

Der Schmelzpunkt der mehrfach aus Alkohol umkrystallisirten und dann im Vacuum über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz liegt bei 143—144° (corr.), der von d-Galactose unter denselben Bedingungen bei 165,5° (corr.). Diese Daten stimmen fast vollkommen mit denen von E. Fischer und Hertz überein, die 140—142° resp. 162° angeben.

Im Besitze grösserer Mengen von i-Galactose haben wir die bisher offene Frage zu entscheiden gesucht, ob dieser Zucker eine wahre Racemverbindung ist, oder ein Gemisch der optischen Antipoden darstellt. Die Principien für solche Untersuchungen hat eingehend Emil Fischer¹⁾ erörtert.

Die sicherste Entscheidung führt bekanntlich die krystallographische Untersuchung der festen Substanz mit Hülfe der hemiedrischen Flächen herbei. Dieses Hilfsmittel versagt aber im vorliegenden Falle, denn die i-Galactose krystallisirt zwar ausserordentlich leicht, doch haben wir keine gut ausgebildeten Individuen züchten können.

Nach den Untersuchungen von v. t'Hoff und van Deventer²⁾ existiren Lösungen als racemische Systeme nur inner-

¹⁾ Emil Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 27, S. 3223, 1894.

²⁾ v. t'Hoff u. van Deventer, Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. 1, S. 175.

halb bestimmter Temperaturintervalle. Hier geben die Löslichkeitsverhältnisse ein Kriterium für den physikalischen Zustand ab.

Schon bei der präparativen Arbeit ist die viel geringere Löslichkeit der inactiven Galactose augenfällig. Beim schnellen Eindampfen der optisch activen Galactosen erhält man einen Zuckersyrup, bei der inactiven Galactose ist das unmöglich, sie krystallisirt unverzüglich in weissen, harten, undurchsichtigen Prismen. Eine genaue Bestimmung der Löslichkeit haben wir unter den üblichen Cautelen und unter identischen Bedingungen bei d- und r-Galactose durchgeführt. Sie ergab, dass sich 1 Theil r-Galactose bei $38,5^{\circ}$ in 24,93 Theilen Alkohol von 85° löst. Daraus ergibt sich das Verhältniss der Löslichkeit von r- zu d-Galactose = 6,67 : 1,00.

Die Unterschiede der Löslichkeit von activer und inactiver Galactose sind so beträchtlich, dass hiernach letztere als wahrer Racemkörper anzusehen ist. Freilich ist der niedrigere Schmelzpunkt der letzteren ($143-144^{\circ}$) gegenüber dem der activen Form ($165,5^{\circ}$) im Gegensatz zu der Mehrzahl aller Erfahrungen. Dieses Verhalten muss jedoch als Anomalie betrachtet werden: denn ein inniges Gemenge von d- und l-Galactose zeigt nur eine minimale Schmelzpunkterniedrigung, es verflüssigt sich bei $159-161^{\circ}$.

Nicht im Widerspruch mit der Annahme von Racemie steht das Molekulargewicht der r-Galactose. Die kryoskopische Bestimmung in Wasser gab den Wert 189 ($p = 5,51$, $\Delta = 0,55$), während die Theorie 360 verlangen würde. Dies Resultat besagt, dass in der zur Gefrierpunktermittelung benutzten verdünnten wässerigen Lösung vollkommener Zerfall der Racemmoleküle erfolgt ist. Die gleiche Eigenschaft zeigt nach Raoult¹⁾ die r-Weinsäure (Traubensäure); ebenso verhält sich nach Ruff²⁾ die synthetische r-Arabinose, was Neuberg³⁾ an dem natürlich vorkommenden Zucker (Harpentose) bestätigen konnte.

1) Raoult, Journ. f. prakt. Chem., Bd. 4, S. 187.

2) O. Ruff, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 32, S. 555, 1899.

3) C. Neuberg, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 33, S. 2249, 1900.

Darstellung von l-Galactose.

Das rohe Oxydationsproduct des Dulcits, das in der angegebenen Weise dargestellt und durch Schütteln mit Baryumcarbonat von der Hauptmenge des gelösten Ferrosulfats befreit ist, wird durch Hefe direct in Gährung versetzt. Bei Verwendung der gewöhnlichen Bierhefe verläuft dieselbe nicht gerade energisch, ist aber nach 8 Tagen beendet; die übrig gebliebene l-Galactose kann nach dem Aufkochen und Filtration vom Hefeschlamm in der für i-Galactose beschriebenen Weise isolirt werden.

Da aber das l-Galactose-Phenylhydrazon viel leichter löslich ist und deshalb nur unvollständig auskrystallisirt, ist es vortheilhafter, zur Darstellung der l-Galactose von der reinen i-Galactose auszugehen. Die Darstellung von l-Galactose aus der Maische nach den Vorschriften von Fischer und Hertz (l. c.) bietet dann keine Schwierigkeiten. Nur muss man bei der langen Gährungsdauer grösserer Galactosemengen durch einen entsprechenden Verschluss des Gährkolbens (Wattebauch etc.) ein Eindringen fremder Mikroorganismen verhüten.

Bemerkt sei noch, dass man sowohl **r- als l-Galactonsäure** als Cadmiumsalz aus den entsprechenden Rohproducten erhalten kann, ohne dass es für diesen Zweck der Reinigung beider Zucker über das Hydrazon bedarf.

Durch die vorliegende Untersuchung sind jetzt aus der Hexosenreihe 3 zusammengehörige Zucker, 2 Spiegelbildformen und deren Racemkörper, mit solcher Leichtigkeit zugänglich geworden, dass mit diesen Substanzen eine Reihe von physiologischen Fragen bearbeitet werden kann, deren Inangriffnahme bisher wegen Materialschwierigkeiten unterbleiben musste. Auch in rein chemischer Hinsicht eröffnen sich einige Ausblicke: zunächst haben wir die Umwandlung von r- und l-Galactose in die noch unbekanntenen Formen der Lyxose in Aussicht genommen.