

*l*-Allosazon aus *l*-Psicose Smp. 173—174° Zers.

$$[\alpha]_D^{20} = + 19^{\circ} \pm 3^{\circ} \quad (c = 1 \text{ in absolutem Alkohol})$$

Mischprobe mögl. gleicher Teile *d*- und *l*-Form Smp. 186—188° Zers.

*d*, *l*-Allosazon rein Smp. 204° Zers.

Die Analysen wurden von *H. Gysel* ausgeführt.

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

## 25. Zur Herstellung von *d*-Ribose

von *Marguerite Steiger*.

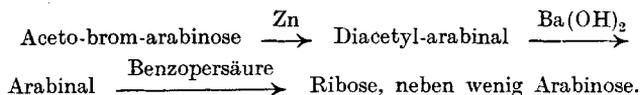
(14. I. 36.)

*d*-Ribose (IV) ist ein Zucker, der zwar als Bestandteil verschiedener, teils sogar sehr wichtiger Naturstoffe aufgefunden wurde, doch muss ihre Herstellung in grösseren Mengen auch heute noch als recht mühsam gelten. Prinzipiell kommen dafür drei Wege in Betracht:

a) Bereitung aus Naturstoffen, hauptsächlich Nucleinsäure-spaltprodukten, z. B. Guanosin, Adenosin usw.<sup>1)</sup>

b) Nach *E. Fischer* und *Piloty*<sup>2)</sup>, ausgehend von *d*-Arabinose (I). Sie wird zunächst zu *d*-Arabonsäure (II) oxydiert und diese mit wässrigem Pyridin partiell in *d*-Ribonsäure (III) umgelagert. Die reine Ribonsäure wird über das Lacton wieder reduziert.

c) Nach *Gehrke* und *Aichner*<sup>3)</sup> (für die *l*-Form beschrieben) und von *Austin* und *Humoller*<sup>4)</sup> verbessert, sowie auf die *d*-Form übertragen von *R. Kuhn*, *Reinemund*, *Kaltschmitt*, *Ströbele*, *Trischmann*<sup>5)</sup>, sowie *Karrer*, *Becker*, *Benz*, *Frei*, *Salomon* und *Schöpp*<sup>6)</sup>. Als Ausgangsmaterial dient wieder Arabinose, die über die folgenden Stufen in Ribose übergeführt wird:



In letzter Zeit ist *d*-Ribose besonders für Flavinsynthesen benutzt worden. Für ihre Herstellung diente ausser Methode a) besonders c). Bei dieser sollen aus 100 g Arabinose ca. 10 g Ribose erhalten werden<sup>7)</sup>.

<sup>1)</sup> Neuere Vorschrift vgl. *Levene*, *J. Biol. Chem.* **108**, 419 (1935).

<sup>2)</sup> *B.* **24**, 4216 (1891), für die *l*-Form beschrieben. Auf die *d*-Form übertragen von *Ekenstein* und *Blanksma*, *C.* **1913**, II. 1562.

<sup>3)</sup> *B.* **60**, 918 (1927).

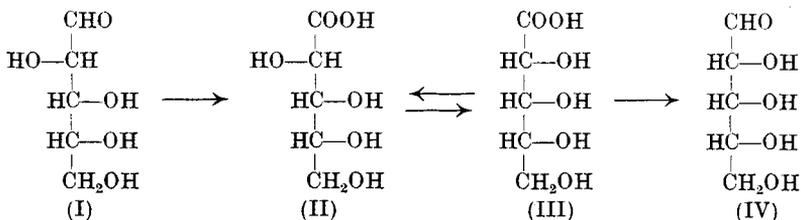
<sup>5)</sup> *Naturwiss.* **23**, 260 (1935).

<sup>4)</sup> *Am. Soc.* **56**, 1152 (1934).

<sup>6)</sup> *Helv.* **18**, 1435 (1935).

<sup>7)</sup> Nach *Karrer* und Mitarbeitern<sup>6)</sup> wird eher etwas weniger erhalten.

Für die vorstehende Synthese der *d*-Psicose, sowie für andere Arbeiten in der Zuckergruppe wurde *d*-Ribose benötigt und diese wiederum nach der älteren Methode b) von *Fischer* und *Piloty* bereitet. Nach der Ausarbeitung lieferte diese eine Ausbeute von ca. 17%, allerdings unter der Voraussetzung, dass die bei der partiellen Umlagerung mit Pyridin (in reinem Zustand) regenerierte *d*-Arabonsäure in Rechnung gezogen wird. Da aber bei grösseren Mengen die Umlagerung ohnehin in mehreren Portionen vorgenommen werden muss, so ist dieser Weg für präparative Zwecke nicht ungeeignet. Es sollen daher die als günstig befundenen Bedingungen mitgeteilt werden, da sie sich auch für analoge andere Fälle als sehr brauchbar erwiesen haben.



Die Oxydation von (I) zu (II) wird zweckmässig elektrolytisch nach *Isbell* und *Frush*<sup>1)</sup> vorgenommen. Aus 200 g Arabinose werden ca. 200 g reines arabonsaures Calcium gewonnen. Zur Umlagerung der daraus in Freiheit gesetzten Arabonsäure mit wässrigem Pyridin wurde statt dreistündiger Druckerhitzung, zweitägiges Kochen unter Rückfluss angewandt<sup>2)</sup>. Ausgehend von 200 g arabonsaurem Calcium werden nach der Trennung des Umlagerungsgemisches ca. 120 g dieses Salzes rein zurückerhalten und ca. 50 g ribonsaures Cadmium gewonnen. Diese liefern 30 g rohes Ribonsäure-lacton (Syrup)<sup>3)</sup>, das zweckmässig direkt reduziert wird. Unter den genau beschriebenen Bedingungen liefern diese in recht reproduzierbarer Weise ca. 30 g rohe syrupöse Ribose. Zweckmässig wird die ganze Menge gleich über das *p*-Brom-phenylhydrazon gereinigt<sup>4)</sup>, wobei 13—14 g reine Ribose resultieren. Auf die wirklich verbrauchten 80 g Arabinose entspricht dies einer Ausbeute von 17% der Theorie.

Der Verlauf der Reduktion mit Amalgam ist sehr stark von den angewandten Bedingungen abhängig. Dasselbe trifft für die Bereitung anderer Zucker nach demselben Verfahren zu, woraus sich die in der Literatur sehr stark schwankenden Ausbeuteangaben

<sup>1)</sup> Bur. Standards J. Res. **6**, 1145 (1931).

<sup>2)</sup> Analoge Verfahren vgl. *Hedenburg, Cretcher*, Am. Soc. **49**, 478 (1927).

<sup>3)</sup> Krystallisation geschieht am besten aus Essigester. Sie lohnt sich nicht, da sie sehr mühsam ist. Man reinigt zweckmässiger die fertige Ribose.

<sup>4)</sup> Ein Teil kann auch durch direkte Krystallisation gewonnen werden, jedoch ist dafür krystallisiertes Ribonsäurelacton weitaus vorzuziehen. Die Ersparnis an Bromphenylhydrazin lohnt den grösseren Aufwand an Mühe nicht.

erklären. Niedrige Ausbeuten, von manchmal nur wenigen Prozenten wurden oft unreinem Amalgam zugeschrieben. Ausser der Reinheit des Amalgams spielt jedoch die Acidität der Lösung eine ausschlaggebende Rolle. Sorgt man dafür, dass die Lösung stets nur ganz knapp sauer auf Kongo (Graufärbung) ist, so werden erstaunlich gute Ausbeuten an Zuckern erhalten (50—70%).

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, danke ich an dieser Stelle für seine Anregung und Hilfe.

### Experimenteller Teil.

#### *d*-Arabonsaures Calcium<sup>1)</sup>.

Eine Lösung von 100 g *d*-Arabinose<sup>2)</sup> und 34 g Calciumbromid in 1500 destilliertem Wasser wurden mit 70 g gefällttem Calciumcarbonat versetzt und in einem dickwandigen Becherglas unter Rühren bei ca. 3—4 Amp. ca. 8 Stunden elektrolysiert. Als Elektroden dienten zwei Platindrahtnetze von ca. 50 cm<sup>2</sup>, die über einen Regulierwiderstand an die 110 Volt Gleichstromleitung angeschlossen wurden. Zur Aufrechterhaltung der angegebenen Stromstärke sind ca. 50 Volt erforderlich. Durch äussere Kühlung mit Eiswasser und Regulierung der Stromstärke wurde die Temperatur unter 25° C gehalten. Der Verlauf der Oxydation wurde mit *Fehling'scher* Lösung kontrolliert. Nach 8 Stunden entsprach die Reduktionskraft meist nur noch 0,2% Glucose, bei einem solchen Gehalt wurde jeweils abgebrochen. (Der Endpunkt macht sich ausserdem durch leichte Gelbfärbung und Bromgeruch bemerkbar.) Die direkte Aufarbeitung der Lösung gibt schlechte Ausbeuten, da ein grosser Teil der Arabonsäure als Lacton enthalten ist. Das Gemisch wird daher zunächst 2 Stunden unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, hierauf vom Calciumcarbonat-überschuss durch Filtration befreit und die farblose Lösung im Vakuum stark eingeengt. Nach kurzer Zeit, beim Impfen sofort, tritt Krystallisation ein, die durch zweitägiges Stehen vervollständigt wird. Es wird abgenutscht, zunächst mehrmals mit Eiswasser, dann mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Aus der Mutterlauge wird nach Einengen im Vakuum noch eine geringe weitere Menge erhalten. Insgesamt 100 g Salz, entspricht 65% der Theorie.

#### *d*-Ribonsäure-lacton.

200 g Calcium-*d*-arabonat werden in 700 cm<sup>3</sup> heissem destillierten Wasser gelöst und in der Siedehitze mit einer heissen Lösung von 55 g krystallisierter Oxalsäure in 150 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. In

<sup>1)</sup> Bur. Standards J. Res. **6**, 1145 (1931).

<sup>2)</sup> Gewonnen nach *Hockett* und *Hudson*, Am. Soc. **56**, 1632 (1934), in der dort angegebenen Ausbeute. Das gut krystallisierte Rohprodukt kann direkt verwendet werden ohne Reinigung durch Umkrystallisieren.

einer auszentrifugierten Probe wird auf Calciumion und Oxalation geprüft und die Hauptmenge mit kleinen Mengen Calciumcarbonat oder Oxalsäure versetzt, bis möglichst genau alles entfernt ist. Hierauf wird heiss filtriert und mit 150 cm<sup>3</sup> heissem Wasser nachgewaschen. Diese ca. 15-proz. Lösung wird mit 70 cm<sup>3</sup> Pyridin versetzt und in einem Kolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler 48 Stunden unter Rückfluss gekocht (Ölbad 130—135°). Die schwach gelbe Lösung wird in der Hitze allmählich mit 65 g gefällttem Calciumcarbonat versetzt und dann ohne Kühler weiter gekocht zur Vertreibung des Pyridins. Nach Absaugen über wenig gewaschener Kohle und Einengen im Vakuum werden durch Krystallisation 120 g *d*-arabonsaures Calcium zurückerhalten. Die Mutterlaugen werden mit Oxalsäure genau von Calciumion befreit und das Filtrat des Calciumoxalates 30 Minuten mit frisch aus 80 g krystallisiertem Cadmiumsulfat ausgefällt und völlig rein gewaschenem Cadmiumhydroxyd auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wird zur Zerstörung von event. basischem Salz 15 Minuten Kohlendioxyd in der Hitze durchgeleitet. Die über wenig Kohle klar filtrierte Lösung wird im Vakuum zum dünnen Syrup eingedampft, der nach einigen Tagen spontan, beim Impfen sofort krystallisiert. Es wird abgenutscht, mit Eiswasser, dann mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute ca. 48 g. Zur Verarbeitung der Mutterlaugen (zweckmässig mehrere Portionen zusammen) werden diese zunächst mit Schwefelwasserstoff von Cadmiumion befreit, und hierauf Brenzschleimsäure durch mehrmaliges Ausäthern entfernt. Hierauf wird wieder in Calcium- und Cadmiumsalze übergeführt. Aus obigem Ansatz werden noch ca. 8 g arabonsaures Calcium und 4,5 g ribonsaures Cadmium erhalten.

48 g ribonsaures Cadmium werden in 1 Liter dest. Wasser gelöst und in der Siedehitze mit Schwefelwasserstoff behandelt, bis alles Cadmiumion ausgefällt ist. Die über wenig Kohle klargenutschte Lösung wird (wenn sie Cadmiumion-frei ist) im Vakuum zum dicken Syrup eingedampft und dieser noch ca. 10 Minuten im Vakuum auf 90° erhitzt. Ausbeute 28,5 g Rohprodukt, das allmählich, beim Impfen sofort, krystallisiert. Es wird zweckmässig direkt reduziert. Will man es krystallisieren, so verfährt man am besten wie folgt: Zunächst beschafft man sich etwas Impfkrystalle; falls der Syrup nicht selbständig krystallisiert hat, so kocht man einen Teil mit Essigester aus, dampft den Auszug im Vakuum zum dünnen klaren Syrup und lässt bis zur Krystallisation stehen, die in einigen Tagen eintritt. Die Hauptmenge wird nun mit ca. 8—10 Teilen reinem Essigester unter Schütteln zum Sieden erwärmt, bis alle event. vorhandenen Krystalle geschmolzen sind. Hierauf wird unter dem Wasserhahn abgekühlt, längere Zeit bei Zimmertemperatur geschüttelt und dann ca. 15—30 Minuten ruhig stehen gelassen, bis

alle öligen Partikel abgesehen sind. Die klare Lösung wird in einen *Erlenmeyer*-Kolben abdekantiert und geimpft. Nach kurzem Stehen (verschlossen) hat sich ein Brei schöner Nadeln gebildet, die abgenutzt, mit Essigester und schliesslich mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet werden. Smp. 77°. Der verbliebene Syrup wird immer wieder mit der von den Nadeln erhaltenen Mutterlauge ausgekocht (ca. 15 mal oder öfter) unter Ergänzung der verdunsteten Anteile, solange noch Krystalle erhalten werden. Schliesslich verbleiben ca. 10—20% harziges, polymeres Lacton, die in Essigester nicht löslich sind. Sie geben nach Hydrolyse wieder Rohlacton; noch zweckmässiger ist es, sie wieder über das Cadmiumsalz zu reinigen (nach Vertreibung von Essigsäureresten durch mehrmaliges Eindampfen im Vakuum unter Wasserzusatz). Es können so je nach Reinheit des Lactons bis ca. 80% in Krystalle übergeführt werden.

*d-Ribose aus d-Ribonsäurelacton.*

In einem weithalsigen, sehr dickwandigen Pyrex-Rundkolben (von ca. 1,5 Liter Fassungsvermögen mit Tropftrichter und sehr energisch wirkendem Rührwerk (Glasrührer, der hauptsächlich dem Boden des Kolbens sich nahe anschmiegt), werden 35 g Ribonsäurelacton in 315 cm<sup>3</sup> kaltem destillierten Wasser gelöst und durch Ausenkühlung mit Kältemischung gekühlt. Sobald die Temperatur auf ca. -2° gesunken ist, werden 300 g grob gepulvertes 2,5-proz. Natriumamalgam (frisch bereitet, möglichst rein, in weissem Porzellantiegel hergestellt) eingeworfen und durch Zutropfen von 25-proz. Schwefelsäure dafür gesorgt, dass ständig die richtige Acidität erhalten bleibt (Kongo-papier soll eben leicht grau gefärbt werden, es muss sehr oft, ca. jede Minute getüpfelt werden). Die Temperatur soll anfangs 2—4° betragen. Nach ca. 5—10 Minuten wird eine weitere Portion Amalgam von 500 g auf einmal<sup>1)</sup> zugegeben, was besonders im ersten Moment einen ziemlich grossen Bedarf an Schwefelsäure verursacht, nachher ist der Verbrauch meist sehr leicht zu kontrollieren. Die Temperatur wird dann langsam bis gegen 8° gesteigert (event. Entfernung eines Teils der Kältemischung). Von Zeit zu Zeit wird der Verlauf der Reduktion durch *Fehling'sche* Lösung kontrolliert. Nach 20 Minuten ist eine Reduktionskraft der Lösung entsprechend ca. 5% Glucose erreicht, die nach 30—40 Minuten noch bis ca. 5,8% steigt (total entsprechend ca. 25 g Glucose), worauf die Reduktion abgebrochen wird (auch ist das Amalgam dann fast völlig verbraucht). Bei stärkerer Kühlung dauert die Reduktion viel länger, ohne dass die Ausbeute erhöht würde. Die mit Sulfat-

<sup>1)</sup> Auch grössere Ansätze von 100 g Lacton lassen sich vorteilhaft ganz analog reduzieren. Zugabe des Amalgams in kleinen Portionen gibt meist schlechtere Ausbeuten. Bei kleinen Ansätzen, bis 15 g Lacton, gibt man die ganze nötige Amalgammenge am besten gleich anfangs auf einmal zu.

krystallen durchsetzte Lösung wird im Scheidetrichter vom Quecksilber getrennt und über wenig Kohle filtriert. Sie wird mit Natronlauge soweit neutralisiert, dass Kongo nicht mehr verfärbt, Lakmus aber noch deutlich gerötet wird, und im Vakuum auf 200 cm<sup>3</sup> eingengt. Hierauf wird 30-proz. Schwefelsäure eingerührt, bis Kongo eben deutlich blau gefärbt wird, und unter lebhaftem Schütteln allmählich mit 1,4 Liter absolutem Alkohol versetzt. Das Natriumsulfat wird abgenutscht, mit Alkohol nachgewaschen und, falls es bei der Glühprobe noch verkohlt, mit ca. 40 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Wasserbad einige Zeit erwärmt und mit  $\frac{1}{2}$  Liter absolutem Alkohol nachgefällt. Es ist dann meist frei von organischer Substanz. Die vereinigten alkoholischen Lösungen sind frei von Natriumion und bei richtiger Fällung meist auch frei von Schwefelsäure. In diesem Falle kann direkt im Vakuum stark eingengt werden; ist jedoch Schwefelsäure vorhanden, so verdünnt man mit Wasser, setzt frisch aus Bariumhydroxyd mit Kohlendioxyd ausgefälltes, feuchtes Bariumcarbonat zu und dampft so im Vakuum ein (auf ca.  $\frac{1}{2}$  Liter). Der Rückstand wird (ca. auf  $\frac{1}{2}$  Liter mit Wasser verdünnt) mit feuchtem Bariumcarbonat (wie oben aus 28 g krystallisiertem Bariumhydroxyd bereitet) auf dem Wasserbad erhitzt (30 Minuten), über wenig gewaschene Kohle filtriert und im Vakuum zum dünnen Syrup eingedampft. Aus diesem wird durch vorsichtigen Zusatz von Methanol und gehöriges Ausreiben in einer grossen Porzellanschale das Bariumsalz der unveränderten Ribonsäure gewonnen. Dieses ist meist noch etwas zuckerhaltig (*Fehling'sche* Lösung) und muss dann nochmals in sehr wenig Wasser gelöst und erneut mit Methanol gefällt und ausgerieben werden. (Ausbeute ca. 5 g Bariumsalz.) Die methylalkoholischen Lösungen werden im Vakuum eingedampft und dienen am besten sofort zur Bereitung des Bromphenylhydrazons. Will man die Ribose direkt krystallisieren (es ist dann unbedingt von krystallisiertem Lacton auszugehen), so wird der Syrup im Hochvakuum bei ca. 35° ca. 1 Stunde von Wasserresten befreit (Ausbeute ca. 40 g), hierauf mit 50 cm<sup>3</sup> Methanol verflüssigt und unter Schütteln mit 400 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol, dann mit 100 cm<sup>3</sup> absolutem Äther versetzt. Nach halbstündigem Stehen wird von der harzigen, stark reduzierenden Fällung abgegossen und möglichst unter Luftabschluss durch ein grosses glattes Filter filtriert. Die Lösung wird im Vakuum zum Syrup eingedampft (Ausbeute ca. 34 g). Nach Zusatz von wenig absolutem Alkohol wird geimpft, worauf die Krystallisation bald einsetzt; sie wird durch dreitägiges Stehen bei 0° vervollständigt. Nach Abnutschen wird mit kleinen Portionen absolutem Alkohol von 0° gewaschen. Die syrupösen Mutterlaugen sowie die harzige Fällung werden über das Bromphenylhydrazon gereinigt.

Reinigung über das Brom-phenylhydrazon. Die 40 g Syrup werden, in 100 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 40 g reinem Brom-phenylhydrazin (der Körper ist nur in evakuierten Ampullen eingeschliffen haltbar) und 1 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 3—5 Minuten gekocht. Hierauf wird im Vakuum bei 40° zum Syrup eingedampft, der nach Zusatz von wenig Wasser nach kurzer Zeit, beim Impfen sofort krystallisiert. Es wird noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur und nach der eben nötigen Verflüssigung mit Wasser noch ½ Stunde bei 0° stehen gelassen, dann abgenutscht, zweimal mit Eiswasser, dann gründlich mit Toluol und schliesslich noch mit Äther gewaschen. Ausbeute nach dem Trocknen im Vakuum 48,5 g, vom Smp. 158 bis 160° korr. Durch Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol werden daraus 35 g reines, fast farbloses Derivat vom Smp. 166—167° korr. erhalten (entsprechend 16,5 g Ribose = 46,5% der Theorie).

Zur Spaltung mit Benzaldehyd nach *Herzfeld* wurde die Vorschrift von *T. Reichstein*<sup>1)</sup> benützt. Es wird ein farbloser Syrup erhalten, der im Exsikkator vollständig durchkrystallisiert. Ausbeute quantitativ. Für weitere Umsetzungen (z. B. Cyanhydrinreaktion) kann daher auch direkt die gereinigte Spatlösung benützt werden, da sie ganz reine Ribose enthält. (Der rohe Ribose-Syrup ist hingegen für solche Zwecke sehr ungeeignet.)

Laboratorium für organische Chemie  
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

## 26. Zwei krystallisierte *d*-Talo-schleimsäure-lactone

von Marguerite Steiger und T. Reichstein.

(14. I. 36.)

*d*-Talo-schleimsäure (II) ist von *E. Fischer*<sup>2)</sup> nur in kleiner Menge hergestellt und nicht genauer untersucht worden, da ihre Bereitung aus nicht ganz reiner *d*-Talonsäure (I) recht mühsam war. Seitdem ist sie zwar noch mehrmals hergestellt<sup>3)</sup>, jedoch auch nie genauer auf Lactonbildung geprüft worden. *Fischer* gibt insbesondere an, dass die Säure leicht ein Lacton bildet; dieses ist aber in reiner Form nicht isoliert worden.

Kürzlich ist von *W. Bosshard*<sup>4)</sup> eine verbesserte Methode zur Herstellung von *d*-Talonsäure beschrieben worden, die auf der Isolierung als Kaliumsalz beruht. Es ist auf diesem Wege leicht möglich,

<sup>1)</sup> Helv. 17, 996 (1934).

<sup>2)</sup> *E. Fischer*, B. 24, 3622 (1891).

<sup>3)</sup> *Levene, Jacobs*, B. 43, 3145 (1910); *Th. Posternak*, Helv. 18, 1283 (1935).

<sup>4)</sup> *W. Bosshard*, Helv. 18, 482 (1935).