

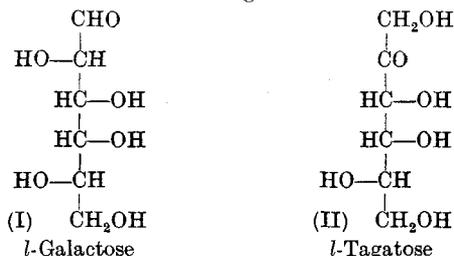
### 186. *l*-Tagatose<sup>1)</sup>

von C. Glatthaar und T. Reichstein.

(30. X. 37.)

Da für eine andere Synthese eine grössere Menge *l*-Galaktose (I) hergestellt werden musste, benützten wir die Gelegenheit, um aus einem Teil dieses schwer zugänglichen Zuckers *l*-Tagatose (II) zu bereiten. *l*-Tagatose ist die letzte der acht verschiedenen, theoretisch möglichen 2-Keto-hexosen mit normaler Kette, die, unseres Wissens, bisher noch unbekannt war.

Der Zucker wurde analog wie die *d*-Form<sup>2)</sup> aber aus *l*-Galaktose durch Umlagerung mit Pyridin nach der Methode von *Fischer-Danilow*<sup>3)</sup> bereitet. Zur Isolierung aus dem Umlagerungsgemisch



wurde zunächst die Hauptmenge der unveränderten *l*-Galaktose durch direkte Krystallisation, der Rest nach Oxydation mit Brom als Barium-*l*-galaktonat entfernt. Die *l*-Tagatose kann aus dem verbleibenden Sirup leicht in krystallisierter Form erhalten werden. Die Krystallisation kann übrigens auch sofort durch Impfen mit der bekannten und leicht zugänglichen *l*-Sorbitose angeregt werden. Dies war zu erwarten, da nach den Untersuchungen von *Lobry de Bruyn* und *van Ekenstein*<sup>4)</sup> *d*-Sorbitose und *d*-Tagatose isomorph krystallisieren.

#### Experimenteller Teil.

##### *l*-Galaktose aus *d*-Galaktose.

*l*-Galaktose ist zwar in verschiedenen Naturprodukten beobachtet worden und kann beispielsweise aus Leinsamenschleim gewonnen werden<sup>5)</sup>, doch ist dies mühsam und wenig ergiebig, wir zogen daher die Umformung der *d*-Galaktose auf ebenfalls bekannten Wegen vor.

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diss. C. Glatthaar, E. T. H. Zürich 1936.

<sup>2)</sup> T. Reichstein, W. Bosshard, *Helv.* **17**, 753 (1934).

<sup>3)</sup> H. O. L. Fischer, C. Taube, E. Baer, *B.* **60**, 479 (1927); S. Danilow, E. V. Danilowa, P. Schantorowitsch, *B.* **63**, 2271 (1930); vgl. O. T. Schmidt, R. Treiber *B.* **66**, 1765 (1933).

<sup>4)</sup> C. A. Lobry de Bruyn, A. W. v. Ekenstein, *R.* **16**, 265 (1897).

<sup>5)</sup> Anderson, *J. Biol. Chem.* **100**, 249 (1933).

*d*-Galaktose wurde zunächst nach *H. Ohle* und *G. Berend*<sup>1)</sup> unter geringer Modifikation der Vorschrift dieser Autoren in Diaceton-*d*-galaktose übergeführt. Bei Bereitung grösserer Mengen erwies es sich als nützlich, das rohe Acetonierungsprodukt, nach völliger Neutralisation mit Pottasche und Entfernung des Acetons nochmals in Äther aufzunehmen und mehrere Stunden auf der Maschine mit starker Pottaschelösung zu schütteln. Die nachfolgende Destillation im Hochvakuum verläuft dann praktisch ohne Zersetzung. Bei Ansätzen von 200 g Galaktose wurden nach 20-stündigem Schütteln ca. 60 g unverändert zurückerhalten, sowie 130 g destillierte Diaceton-*d*-galaktose gewonnen. Die Oxydation der letzteren nach *Ohle* und *Berend* mit Kaliumpermanganat ergab 68 g Diaceton-*d*-galakturonsaures Kalium und daraus 54,2 g freie Diaceton-*d*-galakturonsäure. Diese wurde nach der Vorschrift von *T. Reichstein* und *A. Grüssner*<sup>2)</sup> durch Erhitzen mit Wasser gespalten und ergab 34,3 g krystallisierte *d*-Galakturonsäure.

Die Reduktion der *d*-Galakturonsäure zu *l*-Galaktonsäure wurde mit Natriumamalgam<sup>3)</sup> wie folgt durchgeführt: Je 20 g *d*-Galakturonsäure wurden in 400 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gelöst und unter starkem Rühren bei 0° portionenweise mit insgesamt ca. 1 kg 2½-proz. Natriumamalgam versetzt. Durch Zutropfen von 20-proz. Schwefelsäure wurde die Lösung ständig so weit neutralisiert, dass blaues Lakmus nicht mehr gerötet, Phenolphthalein aber auch nicht gerötet wurde. Nach einigen Stunden wurde die Eiskühlung weggenommen und noch so lange weitergerührt, bis die Reduktionskraft der Mischung auf *Fehling*'sche Lösung nur noch einem Gehalt von ca. 0,2% Galakturonsäure entsprach. Hierauf wurde der ganze Inhalt in eine Flasche übergegossen, die aufrecht und offen noch ca. 24 Stunden auf der Maschine geschüttelt wurde. Die nunmehr stark alkalische Lösung zeigte keine Reduktionswirkung auf *Fehling*'sche Lösung mehr.

Das Quecksilber wurde hierauf abgetrennt, die Lösung mit Schwefelsäure bis zur rein blauen Reaktion auf Kongo versetzt und hierauf mit dem achtfachen Volum absolutem Alkohol gefällt. Das ausfallende Salz wurde abgenutscht und, falls es bei der Glühprobe nicht rein anorganisch war, mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser ausgekocht und nochmals mit 400 cm<sup>3</sup> Alkohol gefällt. Die vereinigten alkoholischen Lösungen, die nur wenig freie Schwefelsäure enthalten sollen, wurden im Vakuum auf ca. 100 cm<sup>3</sup> eingeengt, mit Wasser auf 1 Liter aufgefüllt und zur Spaltung eventuell vorhandener Schwefelsäure-ester eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde überschüssiges, frisch aus reinem Bariumhydroxyd mit Kohlendioxyd

<sup>1)</sup> B. 58, 2585 (1925).

<sup>2)</sup> Helv. 17, 324 (1934); vgl. 16, 1033 (1933).

<sup>3)</sup> R. G. Ault, D. K. Baird, H. C. Carrington, W. N. Haworth, R. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, F. Smith, M. Stacey, Soc. 1933, 1419.

ausgefälltes und mit siedendem Wasser gewaschenes Bariumcarbonat eingerührt und bis zur neutralen Reaktion erhitzt. Das unlösliche Bariumsulfat und Carbonat wird abgenutscht, mit heissem Wasser gewaschen und, falls es nicht rein anorganisch ist, noch mit Wasser gut ausgekocht. (Arbeitet man konzentrierter als oben angegeben, so kann der Niederschlag erhebliche Mengen Barium-*l*-galaktonat enthalten.) Die klare Lösung wird im Vakuum stark eingengt, wobei sich bald das Bariumsalz abzuschneiden beginnt. Es wird abgenutscht und mit kaltem Wasser gewaschen. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch starkes Einengen und längeres Stehen bei 0° weitere Mengen. Ein Rest kann zweckmässig als Cadmiumsalz erhalten werden. Die Lösung des Bariumsalzes wird mit Wasser stark verdünnt und in der Siedehitze mit so viel heisser verdünnter Cadmiumsulfatlösung versetzt, bis eine auszentrifugierte Probe eben Sulfat-ion enthält. Man filtriert sofort heiss und lässt das Cadmiumsalz auskrystallisieren. Den Rest erhält man nach starkem Einengen.

Zur Bereitung des freien Lactons wird das Bariumsalz in siedendem Wasser gelöst und mit der nötigen Menge heisser wässriger Schwefelsäure genau zerlegt, so dass eine klar auszentrifugierte Probe eine eben noch nachweisbare Menge Barium-ion enthält. Das Cadmiumsalz wird in siedendem Wasser suspendiert (ca. 1 Liter pro 30 g Salz) und mit Schwefelwasserstoff vollständig zerlegt, eine filtrierte Probe muss frei von Cadmium-ion sein. Die über wenig Kohle klar filtrierten Lösungen werden im Vakuum vollständig zur Trockne gedampft. Dabei kann freie *l*-Galaktensäure krystallisiert ausfallen. Ist dies der Fall, so wird der Rückstand mit wenig Wasser versetzt eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und hierauf bei 80° im Vakuum vollständig eingedampft und noch längere Zeit bei dieser Temperatur im Vakuum getrocknet. Der verbleibende farblose dicke Sirup (Ausbeute 85%) kann direkt zur Reduktion verwendet werden. Nach längerem Stehen krystallisiert er. Verfügt man über Impfkristalle, so erstarrt der Sirup, nach Lösen in wenig Aceton und Impfen, in wenigen Stunden zu einem Krystallbrei. Das abgenutschte und mit Aceton gewaschene Lacton zeigte einen Smp. von 94°, in einem Falle aber einen solchen von 128°. Beide gaben bei der Reduktion dieselben Resultate.

Reduktion zu *l*-Galaktose<sup>1)</sup>. 20 g *l*-Galaktensäure-lacton (Krystalle oder Sirup) wurden in 200 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und unter starkem Rühren in einer Kältemischung auf -2° abgekühlt. Dann wurde 100 g reinstes 2½-proz. Natriumamalgam eingeworfen und durch Zutropfen von 20-proz. Schwefelsäure die Lösung ständig knapp sauer gehalten, so dass Kongopapier eben grau angefärbt

<sup>1)</sup> E. Fischer und J. Hertz, B. 25, 1247 (1892).

wird. Nach wenigen Minuten wurden noch 200 g Natriumamalgam eingeworfen. Man liess die Temperatur dann auf ca.  $+5^{\circ}$  steigen. Nach ca.  $\frac{3}{4}$ —1 Stunde war die Reduktion beendet. Eine Probe der Lösung verbrauchte ca. das 7-fache Volum an *Fehling'scher* Lösung. Nach Abtrennen des Quecksilbers wurde die Lösung, die noch leicht sauer reagieren soll, im Vakuum auf  $150\text{ cm}^3$  eingeeengt, mit so viel Schwefelsäure versetzt, dass Kongo eben rein blau angefärbt wird und mit dem achtfachen Volum an absolutem Alkohol versetzt. Das ausfallende Natriumsulfat wurde abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und falls es sich nicht als rein organisch erwies, mit wenig Wasser angekocht und nochmals mit Alkohol gefällt. Die alkoholische Lösung wurde mit etwas Wasser verdünnt und im Vakuum eingedampft, bis aller Alkohol vollständig entfernt war. Hierauf wurde mit Wasser auf 1 Liter aufgefüllt, zum Sieden erhitzt,  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem kochenden Wasserbad weitergewärmt und hierauf mit frisch aus Bariumhydroxyd mit Kohlendioxyd gefälltem und gut mit heissem Wasser gewaschenem Bariumcarbonat bis zur vollständig neutralen Reaktion erwärmt. Bariumsulfat und überschüssiges Carbonat wurden abfiltriert und mit kochendem Wasser nachgewaschen. Der Niederschlag soll frei von organischer Substanz sein und muss sonst nochmals mit Wasser ausgekocht werden. Die ca. 2 Liter betragende Lösung wurde im Vakuum auf  $200\text{ cm}^3$  eingedampft, wobei sich bereits Bariumsalz ausscheidet. Es wird abgenutscht, mit wenig Wasser und dann mit Methylalkohol gewaschen. Das Filtrat wird allmählich unter Impfen und Rühren mit der 8-fachen Menge Methylalkohol versetzt, wobei das Bariumsalz vollständig ausfällt. Falls es noch reduziert, so wird es mit wenig Wasser aufgeköcht und nochmals mit Methanol nachgefällt. Es wurden 6 g reines Bariumsalz zurückgewonnen. Die methylalkoholischen Lösungen wurden im Vakuum vollständig eingedampft. Der verbleibende Sirup wog 14,5 g, er wurde mit  $5\text{--}10\text{ cm}^3$  Methylalkohol verflüssigt und erstarrte nach dem Impfen sehr bald. Die Krystalle wurden abgenutscht und mit Methylalkohol gewaschen. Sie wogen 12 g und zeigten den Smp.  $160\text{--}162^{\circ}$ . Die Mutterlauge gab beim Eindampfen im Vakuum noch 2 g Sirup, die direkt ins Osazon verwandelt wurden.

#### *l-Tagatose.*

15 g *l*-Galaktose wurden mit  $150\text{ cm}^3$  reinem Pyridin in einem Kolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler 5 Stunden gekocht. Die Ölbadtemperatur betrug  $150^{\circ}$ . Hierauf wurde das Pyridin im Vakuum bei  $40^{\circ}$  Badtemperatur abdestilliert und der verbleibende Sirup noch mehrmals mit wenig Wasser im Vakuum abgedampft, bis alle Pyridinreste entfernt waren. Die Hauptmenge der *l*-Galaktose wurde hierauf wie üblich durch Krystallisation aus absolutem Alkohol

entfernt. Es wurden 12,3 g *l*-Galaktose zurückerhalten, sowie knapp 4 g eines hellbraunen Sirups, der auch nach gutem Trocknen im Hochvakuum und längerem Stehen mit absolutem Alkohol keine Krystalle mehr lieferte.

Der Sirup wurde im Vakuum, nach Zusatz von etwas Wasser, von Alkohol befreit, in 100 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gelöst, mit 3,5 g Brom versetzt und 16 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Das überschüssige Brom wurde durch Evakuieren vollständig entfernt und die farblose Lösung mit frisch bereitetem gründlich gewaschenem Silbercarbonat unter energischem Schütteln versetzt, bis eine klarzentrifugierte Probe der Lösung sich frei von Brom-ion erwies. Nach dem Filtrieren wurde in der Kälte mit Schwefelwasserstoff behandelt, bis sich eine Probe als silber-ionfrei erwies. Es wurde filtriert, durch teilweises Eindampfen im Vakuum völlig von Schwefelwasserstoff befreit und über sehr wenig reine Kohle nochmals filtriert. Das wasserklare Filtrat wurde mit frisch aus 7 g Bariumhydroxyd gefälltem und mit kochendem Wasser gewaschenem Bariumcarbonat  $\frac{1}{2}$  Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Hierauf wurde filtriert, und die Lösung zum dünnen Sirup eingedampft. Durch vorsichtigen Zusatz der 10-fachen Menge Methanol unter starkem Rühren wurde das *l*-galaktonsaure Barium ausgefällt. Es wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen und zeigte keine Reduktionswirkung mehr auf *Fehling'sche* Lösung. Es wurden 0,7 g davon erhalten. Die methylalkoholische Lösung wurde im Vakuum zum Sirup eingeeengt und dieser in absolutem Alkohol aufgenommen. Die dadurch abgeschiedenen Flocken wurden abfiltriert und mit absolutem Alkohol nachgewaschen. Die farblose Alkohollösung wurde im Vakuum zum dünnen Sirup eingedampft und mit einer kaum sichtbaren Spur *l*-Sorbose geimpft. Die Krystallisation begann sofort. Nach einigem Stehen wurde der feste Krystallbrei mit Methanol angerieben, abgenutscht und mit Methylalkohol gewaschen. Die rein weissen Krystalle schmolzen bei 134–135° und zeigten eine spez. Drehung von  $[\alpha]_D^{16} + 1^\circ$  ( $c=2$  in Wasser). Für *d*-Tagatose wurde unter den gleichen Bedingungen ein Smp. von 134–135° und eine Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = -2,3^\circ$  gefunden.

#### *d, l*-Tagatose.

Durch Umkrystallisieren gleicher Mengen *d*- und *l*-Form wurde *d, l*-Tagatose bereitet. Sie schmolz bei 119–121°.

Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

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