

ionenkonzentration. Bemerkenswert ist, dass in Übereinstimmung mit den *Foerster*'schen Befunden bei den einfachen arsenhaltigen Säuren in 0,1-n. HCl-Lösung die Potentiale nicht mehr die Werte der zu erwartenden Gleichgewichtspotentiale erreichen. In der 0,0667-m. KH_2PO_4 -Lösung mit einer geringeren Konzentration an freien Wasserstoffionen stellen sich hingegen bei unserer jetzigen Versuchsanordnung im Verlauf einiger Stunden Potentiale ein, die fast den theoretischen Werten entsprechen, obgleich die p_H -Werte der Konzentrationsverhältnisse $\text{As}^\text{V}:\text{As}^\text{III} = 1:10$ und $\text{As}^\text{V}:\text{As}^\text{III} = 10:1$ hier in dieser Lösung nicht die gleichen sind¹⁾. Wir fanden mit der Wasserstoffelektrode

$$\text{As}^\text{V}:\text{As}^\text{III} = 1:10 \quad \text{p}_\text{H} = 4,49$$

$$\text{As}^\text{V}:\text{As}^\text{III} = 10:1 \quad \text{p}_\text{H} = 3,59$$

Herrn Prof. Dr. *F. Fichter* möchten wir für das fördernde Interesse, das er unserer Arbeit entgegen gebracht hat, auch an dieser Stelle unsern besten Dank sagen.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

32. Eine ergiebige Synthese der l-Ascorbinsäure (C-Vitamin)²⁾

von T. Reichstein und A. Grüssner.

(22. XII. 33.)

Vor einiger Zeit wurde eine allgemeine Methode angegeben³⁾, um zu 3-Keto-derivaten von Säuren der Zucker-Reihe⁴⁾ zu gelangen, sie beruht auf der Anlagerung von Blausäure an Osone und liefert für den Spezialfall, dass l-Xyloson zur Umsetzung gelangt, die physiologisch besonders interessante l-Ascorbinsäure. — Die Methode ist fast gleichzeitig auch von *Haworth* und Mitarbeitern⁵⁾ mit ähnlichem Erfolg benützt worden. Sie hat den Vorteil sehr allgemeiner Anwendbarkeit, jedoch den Nachteil, dass die als Ausgangsmaterial nötigen Osone meist wenig angenehme Eigenschaften haben, schwer zu beschaffen und schlecht zu reinigen sind und dass zudem die Umsetzung eine umständliche nachträgliche Reinigung nötig macht.

Noch vor den Arbeiten mit Osonen haben wir orientierende Versuche angestellt, ob es nicht gelingt, von der 2-Keto-d-galakton-

¹⁾ Über den Einfluss der zugefügten KJ-Menge auf das Potential siehe *Foerster*, loc. cit. S. 178.

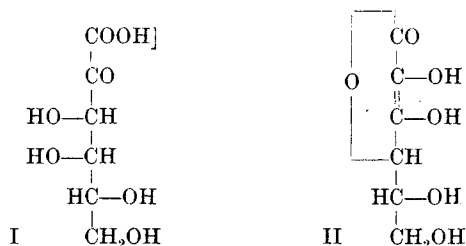
²⁾ Vgl. Schweiz. Patentanmeldung vom 25. Oktober 1933.

³⁾ *Helv.* **16**, 561 (1933); *Nature* **131**, 280 (1933); *Helv.* **16**, 1020 (1933); vgl. Schweiz. Patentanmeldung vom 10. April 1934.

⁴⁾ Bezügl. der Berechtigung dieser Bezeichnung vgl. weiter unten.

⁵⁾ *J. Soc. Chem. Ind.* **52**, 645 (1933); *Soc.* **1933**, 1419.

säure (I) von *Kitasato* und *Neuberg*¹⁾ zu d-Ascorbinsäure (II) zu gelangen. Vergleicht man die Formel (I) mit der heute am besten begründeten Lactonformel (II)²⁾ für d-Ascorbinsäure, so sollte man annehmen, dass sich die beiden Körper in Lösung selbsttätig ineinander umlagern, dass somit ein Tautomerie-gleichgewicht besteht, stehen sie doch im Verhältnis von Keto- und Enol-form zueinander. (Die sekundäre Komplikation durch den Lactonring bei (II) ist in diesem Zusammenhang nicht sehr wesentlich).



Damals war die Lage des Anhydro-ringes in der Ascorbinsäure allerdings noch nicht mit Sicherheit bekannt, wir nahmen aber an, dass es nur nötig sein sollte, die Ketogruppe zur Enolisierung zu bringen, und dass sich dann der Anhydroring nachträglich von selber in der stabilsten Lage einstellen würde.

Die damaligen Resultate zeigten, dass beim Erhitzen der unreinen 2-Keto-d-galaktonsäure in Pyridin eine gewisse Reduktionswirkung gegen saure Jodlösung auftritt. Die nach *Kitasato* bereitete 2-Keto-säure ist aber so mühsam herzustellen und von so zweifelhafter Reinheit, dass wir es vorzogen, uns zunächst nach einem besser geeigneten Ausgangsmaterial umzusehen, das uns womöglich gleich die mit dem Naturprodukt identische l-Form der Ascorbinsäure liefern sollte. Ein solches fanden wir inzwischen in der schön krystallisierten 2-Keto-l-gulonsäure (VIII), die sich somit als sehr geeignetes Testobjekt erwies, und die auch tatsächlich im erwarteten Sinne in l-Ascorbinsäure umgelagert werden konnte.

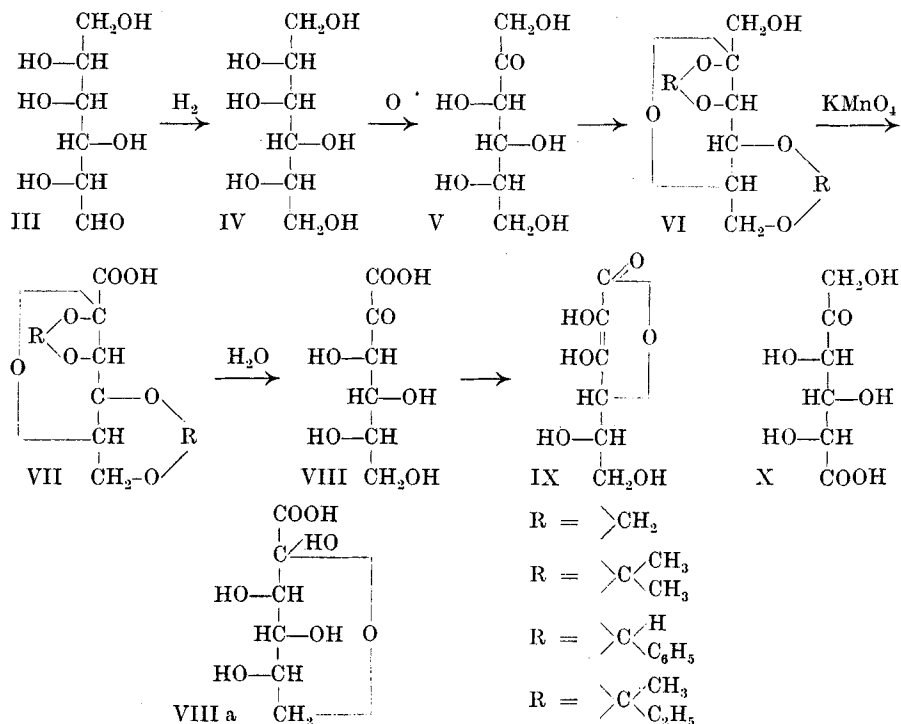
Als Ausgangsmaterial für die Synthese dient d-Glucose (III), die, am besten durch katalytische Hydrierung unter Druck³⁾ fast quantitativ in l-Sorbit (IV) übergeführt werden kann. Für die ersten Versuche benützen wir auch mit Vorteil das unter dem Namen „Sionon“ von *Bayer* als Diabetiker-Nährmittel in den Handel gebrachte Präparat, das praktisch reinen Sorbit darstellt. Der Sorbit

¹⁾ Bioch. Z. **207**, 217, 230 (1929).

²⁾ Diese wurde zum ersten Male von *Hirst*, J. Soc. Chem. Ind. **52**, 221 (1933) neben anderen zur Diskussion gestellt, dann von *Hirst*, *Percival*, *Smith*, Nature **131**, 617 (1933) eingehend begründet.

³⁾ Hydrierung von Zuckern zu Zuckeralkoholen vgl. besonders: *Ipatiew*, B. **45**, 3225 (1912); *Cake*, Am. Soc. **44**, 859 (1922); *Lloyd*, *Connor*, *Adkins*, Am. Soc. **54**, 1651 (1932). F. P. 694 424 C. **1931**, I. 19². D. R. P. 544 666 C. **1932**, I. 3346.

wird mittels des Sorbose-bakteriums (B. Xylinum, Essigmutter) zu l-Sorbose (V) oxydiert¹⁾, wobei wir mit einem wild eingefangenen Stamm sehr glatt ca. 60% Ausbeute an reiner Sorbose erhielten.



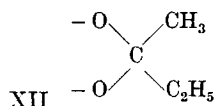
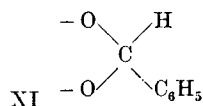
Sorbose lässt sich leicht mit zwei Mol Aceton veräthern, was schon von *Lobry de Bruyn* und *v. Ekenstein*²⁾ für die d-Form festgestellt wurde. Die von uns unter verschiedenen Bedingungen immer mit denselben Eigenschaften erhaltene Diaceton-l-sorbose stellt allerdings Krystalle vom Smp. 77° und $[\alpha]_D = -5^\circ$ (Wasser) dar, während die obigen Autoren die d-Verbindung als Syrup von $[\alpha]_D = \text{ca. } 45^\circ$ beschreiben. Es kommt ihr höchst wahrscheinlich die furoide Struktur (VI) zu, wie aus den folgenden Umsetzungen zu schliessen ist.

Bei der Oxydation mit Permanganat entsteht aus der Diaceton-l-sorbose eine Mono-carbonsäure, die noch sämtliche Kohlenstoffatome der Sorbose, sowie die zwei Acetongruppen enthält. In der Diaceton-sorbose hat somit ein freies primäres Hydroxyl vorgelegen, das zur Carboxylgruppe oxydiert wurde. Dass es dasjenige in l-Stellung war, dass der entstandenen Säure somit die Konstitution (VII) einer Diaceton-2-keto-l-gulonsäure zukommt, folgt daraus,

¹⁾ Vgl. besonders *Bertrand*, Bl. [3] 15, 627 (1896); Ann. chim. [8] 3, 183, 227 (1904). Eine praktisch wertvolle Beobachtung beschreiben ferner *Schlubach* und *Vorwerk* B. 66, 1251 (1933). ²⁾ R. 16, 267 (1897).

dass durch Abspaltung der beiden Acetonreste, die sich schon beim Erhitzen mit Wasser leicht vollzieht, eine gut krystallisierende Säure $C_6H_{10}O_7$ entsteht, die nicht identisch ist mit der bekannten¹⁾ 5-Keto-d-gluconsäure (X). Wäre nämlich bei der Diaceton-sorbose das 6-ständige Hydroxyl unbesetzt gewesen, so hätte diese Säure (X) entstehen müssen. Berücksichtigt man ferner die Tatsache, dass bei Zuckerderivaten von den im Hetero-ring enthaltenen Hydroxylgruppen sich jeweils nur ortho- und cis-ständige mit Aceton veräthern lassen, so ist die vorgeschlagene Formel (VI) die einzige, die diese Bedingungen zu erfüllen imstande ist.

Die neue Säure, die auf dem angedeuteten Wege in sehr guter Ausbeute erhalten wird, ist also die gesuchte 2-Keto-l-gulonsäure (VIII). Dieselbe Säure wird aus l-Sorbose erhalten, wenn man zum Schutz der Hydroxylgruppen statt Aceton andere Ketone oder Aldehyde verwendet. So wurden die entsprechenden Derivate mit Formaldehyd, Benzaldehyd und Methyl-äthyl-keton noch besonders untersucht. Aus ganz ähnlichen Überlegungen kommen den damit erhaltenen Körpern die entsprechenden Formeln (VI) und (VII) zu. Alle diese Produkte sind schön krystallisiert bis auf die Di-benzal-sorbose, die wir bisher nicht rein erhalten konnten; es ist dies nicht besonders auffallend, da beim Benzaldehyd infolge der zwei verschiedenen Reste (H und C_6H_5 —) beim Methylen-äther (vgl. XI) für die Dibenzalverbindung

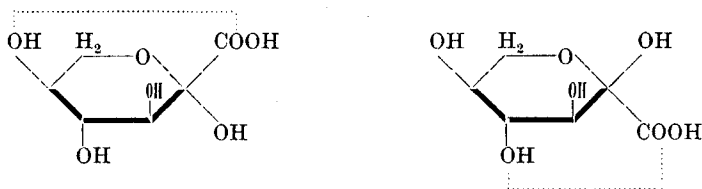


vier verschiedene Isomere zu erwarten sind; erst nach der Oxydation konnte eine reine Form der entsprechenden Säure (VII) gefasst werden. Um so auffallender war es vielmehr, dass die Di-(methyl-äthyl-keton)-sorbose sofort in einer einheitlichen, schön krystallisierten Form erhalten wurde, obgleich auch hier entsprechend dem unsymmetrischen Bau des Methyl-äthyl-ketons (vgl. XII) vier verschiedene Bis-methylen-äther-derivate zu erwarten waren; offenbar ist die Bildung einer speziellen Konfiguration besonders begünstigt. — Die Di-formal-verbindung der d-Sorbose ist von *Lobry de Bruyn* und *van Ekenstein*²⁾ als Krystalle vom Smp. 54° und $[\alpha]_D = +25^\circ$ (Wasser) bereits beschrieben, wir fanden für die l-Form dagegen Smp. 77 — 78° und $[\alpha]_D^{20} = -45,7^\circ$ (Wasser, $c = 1,97$). Sie ist für die Weiterverarbeitung weniger geeignet als die anderen Derivate, da die Abspaltung der Formalreste aus der Diformal-2-keto-l-gulonsäure nur recht schwer erfolgt.

¹⁾ *Boutroux*, C. r. **102**, 924 (1886); **111**, 185 (1890); Ann. chim. [6] **21**, 567 (1890); *Bertrand*, C. r. **127**, 728 (1898); Ann. chim. [8] **3**, 281 (1904); *Kilian*, B. **55**, 2819 (1922); **58**, 2352 (1925). ²⁾ R. **22**, 159 (1903).

Die 2-Keto-l-gulon-säure ist der erste Vertreter von 2-Keto-hexonsäuren, der in krystallisierter Form erhalten wurde. Dieser Umstand verbunden mit der relativ leichten Zugänglichkeit machten sie zu einem idealen Untersuchungsobjekt, um die eingangs erwähnten Umlagerungsmöglichkeiten in Ascorbinsäure zu untersuchen.

Die krystallisierte Säure dürfte einen Lactol-Ring (VIII a) enthalten, und zwar darf man aus Analogiegründen mit der 2-Keto-d-gluconsäure, für welche ein solcher in pyroider Form bewiesen ist¹⁾, ebenfalls einen pyroiden vermuten. Einen Hinweis, dass überhaupt ein Lactol-Ring vorhanden ist, erblicken wir in der Tatsache, dass es bisher nicht gelungen ist, ein Lacton der Säure zu erhalten, die Lactonbildung muss somit erschwert sein, was durch einen relativ stabilen pyroiden Lactol-Ring hinreichend erklärt wäre. (Die Lactol-Formel (VIII a) würde 2 Formen (α und β) möglich machen, von denen eine zur γ -Lactonbildung unfähig wäre und höchstens ein δ -Lacton bilden könnte. Bisher wurde die Säure stets nur in einer Form erhalten).



Wir versuchten zunächst die 2-Keto-säure durch Behandlung mit den zur Enolisierung sonst üblichen alkalischen Mitteln in Ascorbinsäure umzulagern, z. B. durch Erhitzen mit Pyridin, Alkalien, Alkoholaten usw. Der Körper erwies sich dabei als auffallend beständig. Die Umlagerung tritt zwar ein, besonders bei energischer Behandlung, z. B. beim Erhitzen mit Pyridin auf 130—140° in reichlicher Masse, die erforderlichen hohen Temperaturen sind jedoch für die Resultate wenig günstig, da die entstandene Ascorbinsäure unter diesen Bedingungen zu rasch weiter zersetzt wird. — Überraschenderweise vollzieht sich die Umlagerung dagegen bei saurer Reaktion bedeutend leichter, so genügt es, die 2-Keto-säure einfach mit Wasser zu erhitzen, um z. B. bei 100° in zwei Stunden ca. 14% in Ascorbinsäure umzulagern. Durch Zusatz geringer Mengen von Säuren oder von sauren Salzen wird die Reaktion ca. auf das Doppelte beschleunigt. Da die Bedingungen der Bildung auch hier noch im Vergleich zur Beständigkeit der Ascorbinsäure ziemlich energische sind, so ist es meist zweckmässig, die Umlagerung nach nicht zu langer Zeit zu unterbrechen, die gebildete Ascorbinsäure aus dem Gemisch zu isolieren und mit der zurückgewonnenen 2-Keto-

¹⁾ Anderson, Charlton, Haworth, Nicholson, Soc. 1929, 1337.

säure die ganze Operation zu wiederholen. Es gelingt auf diesem Wege leicht, die Ascorbinsäure in rein weissen Krystallen mit den bekannten Eigenschaften in einer Ausbeute von 50—60% der Theorie zu gewinnen.

Sieht man von der in diesem Zusammenhang unwesentlichen Tatsache ab, dass in der Ascorbinsäure wahrscheinlich ein Lactonring vorliegt, so ist die Umlagerung der 2-Keto-säure zur Ascorbinsäure lediglich eine Enolisierung und die zwei Körper sind tautomer

$$\begin{array}{ccc}
 -\text{CHOH}-\text{CO}-\text{COOH} & & -\text{COH}=\text{COH}-\text{COOH}
 \end{array}$$

Auffallend sind dabei die relativ energischen Bedingungen, die zur Realisierung dieses Vorganges nötig sind. — Dieses Paar und das analoge: 2-Keto-d-gluconsäure und das Ascorbinsäure-Isomere der Erythro-konfiguration¹⁾ sind, soweit uns bekannt, die ersten Beispiele, wo eine Keto- und die zugehörige Enolform nicht nur in krystallisierter Form, sondern auch in Lösung durchaus stabil sind und nicht freiwillig ineinander übergehen, wenigstens nicht messbar schnell.

Die Langsamkeit der Umwandlung wird hier bis zu einem gewissen Grade verständlich, wenn man bedenkt, dass die 2-Keto-säure zur Hauptsache in einer stabilen Lactol-form (VIII a) vorliegen dürfte und dass in Lösung jeweils nur sehr wenig der offenen Form (VIII) mit freier Ketogruppe enthalten ist und nur die letztere zur Enolisierung befähigt ist. — Auffallend bleibt dann noch, dass die Umlagerung in saurem Medium sich leichter vollzieht als in alkalischen, da letzteres nicht nur die Enolisierung, sondern auch die Aufspaltung von Lactolringen im allgemeinen beschleunigt.

Ob der umgekehrte Vorgang, nämlich die Rückbildung von 2-Keto-säure aus der l-Ascorbinsäure ebenfalls realisierbar ist, ob es sich somit um ein wahres, nur sehr schwer einstellbares Tautomeriegleichgewicht handelt, konnte noch nicht festgestellt werden²⁾. Wird Ascorbinsäure unter den Bedingungen der Umlagerung z. B. mit Wasser und wenig Salzsäure erhitzt, so geht zwar der Jodtiter allmählich zurück. Ob dabei 2-Keto-säure entsteht, ist noch nicht nachgewiesen worden. Die Untersuchung wird dadurch erschwert, dass sich dabei zwei verschiedene 2-Keto-säuren bilden können, wegen Entstehung eines neuen Asymmetrie-Zentrums, nämlich ausser der 2-Keto-l-gulon-säure noch die 2-Keto-l-galaktonsäure, von denen nur die erstere in krystallisierter Form bekannt ist. Ausserdem bilden sich andere Zersetzungsprodukte.

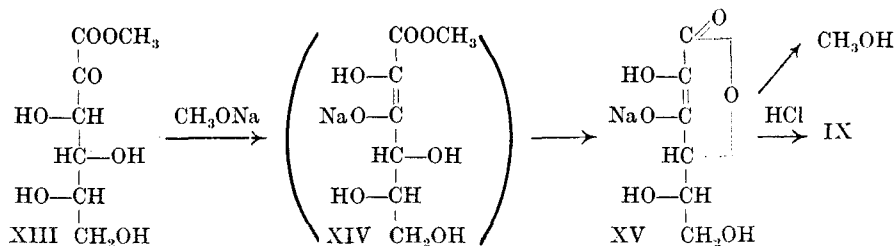
Die 2-Keto-l-gulonsäure lässt sich entsprechend ihrer erschweren Lactonbildung normal in Ester und in Salze überführen. Von den

¹⁾ Vgl. H. Ohle, Z. angew. Ch. **46**, 399 (1933); Maurer, Schiedt, B. **66**, 1054 (1933)

²⁾ Die theoretische Forderung vgl. Hirst, J. Soc. Chem. Ind. **52**, 221 (1933) und besonders Michel und Kraft, Z. physiol. Ch. **218**, 280 (1933); Z. angew. Ch. **46**, 533 (1933), sowie unsere Arbeit, Helv. **16**, 1019 (1933).

Estern, die am einfachsten mit Diazo-alkanen erhalten werden, ist der Methylester krystallisiert hergestellt worden. Die Ester sind neutral reagierende Substanzen, die *Fehling'sche* Lösung beim Erhitzen reduzieren, es ist somit die Carboxylgruppe gedeckt, die Keto-gruppe frei.

Beim analog gebauten Methylester der 2-Keto-d-gluconsäure ist kürzlich von *H. Ohle*, sowie von *Maurer* und *Schiedt* gezeigt worden¹⁾, dass er durch alkalische Mittel in ein Isomeres der Ascorbinsäure (von der d-Erythrose-konfiguration) übergeführt werden kann. Eine ähnliche Umwandlung kann auch mit unserem Ester durchgeführt werden. Wir fanden, dass sie besonders glatt verläuft, wenn der Ester mit ein Mol Alkoholat in wasserfreien Lösungsmitteln (z.B.) absolutem Methanol) bei Zimmertemperatur vermischt oder kurz erwärmt wird. Die Lösung enthält dann bereits das Natriumsalz der Ascorbinsäure, denn nach Zerlegung mit alkoholischer Salzsäure und Entfernung des Natriumchlorids verbleibt fertige Ascorbinsäure. Da während dieser Behandlung Wasser ausgeschlossen wurde, ist der im Ester vorhandene Methylalkohol wahrscheinlich durch die katalytische Wirkung des Alkalis aus dem hypothetischen Zwischenprodukt (XIV) abgespalten worden, vergleichbar den durch Alkoholat stark katalysierten Umesterungen. Unter der Annahme, dass der Ascorbinsäure die heute weitgehend gesicherte Lactonformel (IX) zukommt, wäre der Vorgang wie folgt zu formulieren:



Bez. der Gründe, warum wir das Natrium im Natriumsalz (XV) in die 3-Stellung gesetzt haben, vgl. Analogie mit Reduktinsäure²⁾.

Für die praktische Herstellung der l-Ascorbinsäure ist der Umweg über den Ester nicht unvorteilhaft, weil die Reaktionen sich mit guten Ausbeuten durchführen lassen. Zu erwähnen ist allerdings, dass die so hergestellte Ascorbinsäure in rohem Zustand noch zu tief schmilzt und erst durch Umkrystallisieren zu reinigen ist. Ob in dem Rohprodukt noch eine Pseudoform enthalten ist, wie sie von *Haworth* und Mitarbeitern³⁾ als Zwischenprodukt bei der

¹⁾ Vgl. *H. Ohle*, Z. angew. Ch. **46**, 399 (1933); *Maurer, Schiedt*, B. **66**, 1054 (1933).

²⁾ *Reichstein und Oppenauer*, II. Mitteilung Helv. **17**, 390 (1934).

³⁾ J. Soc. Chem. Ind. **52**, 645 (1933); Soc. **1933**, 1419.

Oson-Blausäure-Synthese angenommen wurde, ist dagegen wenig wahrscheinlich.

Mit dieser Synthese ist die l-Ascorbinsäure ein technisch relativ leicht zugängliches Material geworden; aus 100 g Sorbose werden ca. 25–30 g der reinen Säure erhalten. Die Identität mit dem Naturprodukt wurde durch Schmelzpunkt und Mischprobe der freien Säure, der Acetonverbindung¹⁾, sowie dem ganz unzersetzt schmelzenden Dimethyl-derivat der Acetonverbindung²⁾ bewiesen. Ausserdem zeigten diese Derivate die richtige Drehung und schliesslich ergaben die biologischen Versuche³⁾, dass dem synthetischen Körper beim Meerschweinchen dieselbe antiskorbutische Wirkung zukommt wie natürlicher Ascorbinsäure.

Bezüglich der Isomerieverhältnisse können die wichtigsten Resultate wie folgt zusammengefasst werden: Die 3-Keto-form steht wahrscheinlich in einem echten Gleichgewicht mit der Endiol-form, das sich rasch einstellt und fast vollständig auf seiten der letzteren liegt. Die 3-Keto-form konnte bisher nie isoliert werden, überall, wo sie zu erwarten wäre, z. B. bei der Oson-Blausäure-Synthese wurde nur die Endiol-form gefasst. Die 2-Keto-form ist dagegen beständig, in reiner Form isolierbar und steht nicht in einem eigentlichen Gleichgewicht mit der Endiol- (und damit mit der 3-Keto-form), oder dieses stellt sich nur ausserordentlich langsam ein, resp. unter sehr energischen Bedingungen. Dieses scheint ein Charakteristikum der Endiol-gruppe überhaupt, wenigstens in cyclischer Form zu sein und gilt, soweit bekannt, auch für andere Säuren der Zucker-reihe.

Experimenteller Teil.

Diaceton-l-sorbose VI, $R = C(CH_3)_2$.

100 g reine, fein gepulverte Sorbose wurden mit 2 Liter Aceton und 80 cm³ konz. Schwefelsäure 20 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Der Zucker war schon nach 3 Stunden in Lösung gegangen, die Aufarbeitung nach dieser Zeit gibt aber nur wenig Diaceton- und viel Monoaceton-verbindung. Länger als 20 Stunden zu schütteln ist unzweckmässig, da sonst zu viel Kondensationsprodukte des Acetons entstehen. — Die Lösung wurde hierauf unter Kühlung mit 300 g gepulvertem Kaliumcarbonat bis zur neutralen Reaktion energisch gerührt (ca. 5 Stunden), von den Salzen abfiltriert und durch Destillation von Aceton befreit. Der dickflüssige Rückstand wurde in Äther aufgenommen, wobei etwas Monoaceton-verbindung als zäher

¹⁾ L. v. Vargha, *Nature* **130**, 847 (1932).

²⁾ Karrer, Salomon, Morf und Schöpp, *Bioch. Z.* **258**, 14 (1933); Micheel und Kraft, *Z. physiol. Ch.* **215**, 222 (1933).

³⁾ Durch Herrn Dr. Demole im Laboratorium der Firma *Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, ausgeführt.

Honig ungelöst bleibt. Die Ätherlösung wurde weiter zur Entfernung mitgelöster Monoaceton-verbindung mehrmals mit 20-proz. Pottaschelösung ausgeschüttelt, mit Sulfat getrocknet, durch Destillation von Äther befreit und im Hochvakuum destilliert. Siedepunkt ca. 135° , 0,3 mm. Man unterbricht, wenn die Temperatur rasch zu steigen beginnt, da sonst Monoaceton-verbindung übergehen kann. Ausbeute ca. 75 g dickes Öl, das langsam erstarrt. — Als Kolbenrückstand verbleibt dunkel gefärbte Monoaceton-verbindung, die mit den entsprechenden anderen Teilen vereinigt wird; die Hauptmenge davon befindet sich in der Pottaschelösung und wird durch Eindampfen im Vakuum zur Trockne und Ausziehen mit Aceton oder Essigester gewonnen. Insgesamt entstehen ca. 45 g rohe Monoaceton-verbindung. Zur Nach-acetonierung wurde sie in 900 cm³ Aceton gelöst und mit 100 g entwässertem Kupfersulfat mehrere Tage auf der Maschine geschüttelt. Nach Filtration wurde das Aceton abdestilliert und der Rückstand wie oben getrennt, wobei weitere 50 g Diaceton-verbindung und noch etwas Monoaceton-verbindung erhalten wurden.

Die Diaceton-verbindung krystallisiert aus Benzin in farblosen Krystallen vom Smp. $77-78^{\circ}$. In organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther, Benzin usw. ist sie leicht löslich, auch in Wasser reichlich. $[\alpha]_D^{18,5} = -18,1^{\circ}$ ($c = 1,38$ in Aceton); $[\alpha]_D^{17,5} = -4,9^{\circ}$ ($c = 5,0$ in Wasser).

7,406 mg Subst. gaben 15,070 mg CO₂ und 5,039 mg H₂O
 $C_{12}H_{20}O_6$ Ber. C 55,35 H 7,75%
 Gef. „ 55,50 „ 7,61%

Die Monoaceton-verbindung krystallisiert meist erst nur nach Hochvakuumdestillation allmählich, wo sie bei ca. 180° nicht ganz unzersetzt übergeht. Aus Essigester farblose Krystalle, Smp. 93° ; möglicherweise sind im Rohprodukt noch andere Formen enthalten. $[\alpha]_D^{20} = +7,02^{\circ}$ ($c = 1,42$ in Wasser). Im Wasser, Alkohol und Aceton ist sie sehr leicht löslich, in Essigester in der Kälte nur mässig. Schwer löslich in Äther und Benzol, fast unlöslich in Benzin.

5,271 mg Subst. gaben 9,474 mg CO₂ und 3,575 mg H₂O
 $C_9H_{16}O_6$ Ber. C 49,06 H 7,33%
 Gef. „ 49,02 „ 7,59%

Auch mit weniger Schwefelsäure oder mit Salzsäuregas entsteht aus Sorbose dieselbe Diaceton-verbindung wie oben. Auch das durch Nachacetonierung der reinen Monoaceton-verbindung mit Kupfersulfat entstehende Produkt ist damit identisch. Das mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin hergestellte Acetylprodukt der Diaceton-sorbose blieb ölig.

Diformal-l-sorbose (VI, R = CH₂).

10 g gepulverte Sorbose, 50 g Trioxymethylen und ein Gemisch von 35 g Schwefelsäure und 35 cm³ Wasser wurden innig miteinander

verrieben und auf 80° erwärmt, wobei Lösung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis versetzt und in eisgekühlte überschüssige starke Pottaschelösung gegossen. Die festen Salze wurden abgesaugt, mit etwas Pottaschelösung und viel Chloroform gewaschen und die flüssigen Teile mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Sulfat getrocknete Lösung wurde durch Destillation von Chloroform befreit und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 0,2 mm ging nach einem geringen krystallinen Vorlauf die Hauptmenge (4,8 g) bei ca. 132° über und erstarrte rasch. — Zur Reinigung wurde zweimal umkrystallisiert, indem in heissem Benzol gelöst und vor völligem Abkühlen dasselbe Volum absoluten Äther zugesetzt wurde. Farblose Krystalle, Smp. 77—78°, also gleich wie die Diaceton-verbindung. $[\alpha]_D^{20} = -45,7^{\circ}$ ($c = 1,97$ in Wasser).

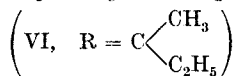
6,300 mg Subst. gaben 10,869 mg CO₂ und 3,396 mg H₂O

C₈H₁₂O₆ Ber. C 47,04 H 5,93%

Gef. „ 47,05 „ 6,03%

Der Körper ist in Wasser leicht löslich, in Äther, Benzol bedeutend schwerer als die Diaceton-verbindung, in Benzin sehr schwer löslich. Sehr leicht löst Chloroform.

Di[-methyl-äthyl-keton-]l-sorbose



10 g Sorbose (feinst gepulvert), 220 cm³ Methyl-äthyl-keton und 8 cm³ konz. Schwefelsäure wurden 20 Stunden auf der Maschine geschüttelt. 3,4 g unveränderte Sorbose konnten hierauf abfiltriert werden. Die Lösung wurde wie bei der Diaceton-verbindung beschrieben aufgearbeitet. Bei der ersten Trennung wurden 3,8 g Di- und 4,4 g Monoketon-verbindung erhalten, die letzteren wurden zusammen mit den 3,4 g unveränderter Sorbose nochmals mit 150 cm³ Methyl-äthyl-keton und 10 cm³ Schwefelsäure nachbehandelt und ergaben noch 1,7 g Di-verbindung. Der Siedepunkt der letzteren liegt bei 0,6 mm bei ca. 140°. Der Körper krystallisiert viel rascher als die Diaceton-verbindung. Aus Benzin mit etwas Kohle wurden wollige Nadeln erhalten. Smp. 96—99°. $[\alpha]_D^{20} = -16,6^{\circ}$ ($c = 1,145$ in Methyl-äthyl-keton). In Wasser ist der Körper schwerer löslich als die Diaceton-verbindung, sonst sind die Löslichkeiten ähnlich.

4,503 mg Subst. gaben 9,623 mg CO₂ und 3,38 mg H₂O

C₁₄H₂₄O₆ Ber. C 58,30 H 8,39%

Gef. „ 58,28 „ 8,40%

Diaceton-2-keto-l-gulonsäure (VII, R = C(CH₃)₂).

100 g Diaceton-sorbose wurden in eine Lösung von 45 g Kaliumhydroxyd in 1 Liter Wasser eingetragen und unter Rühren möglichst

gelöst. Hierauf wurde unter ständigem Rühren und Kühlen mit Wasser auf ca. 20° innerhalb einer Stunde eine Lösung von 86 g Kaliumpermanganat in etwa 2 Liter Wasser einlaufen gelassen und weiter bis zur Entfärbung gerührt (ca. 3—4 Stunden). Zum Schluss wurde auf 50° aufgewärmt, wodurch die geringe grüne Färbung verschwand und der Braunstein besser filtrierbar wurde. Der Mangandioxydschlamm wurde hierauf abgesaugt, mit heissem Wasser nachgewaschen und das blanke Filtrat zuerst mit etwas Kohlendioxyd behandelt, dann unter Kühlung und starkem Rühren soviel Schwefelsäure zugegeben, dass Lackmus noch deutlich gebläut, Phenolphthalein aber nicht mehr gerötet wurde. Jetzt wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und die rohen Salze zur Entfernung unangegriffener Diaceton-sorbose mit Äther erschöpft. Dieser gab 18 g sehr reine Diaceton-sorbose zurück, die sofort krystallisierte. — Aus dem rohen Salzgemisch kann das reine Kaliumsalz der Diaceton-2-keto-gulonsäure durch Ausziehen mit heissem absolutem Alkohol gewonnen werden. Es krystallisiert aus der eingengten Lösung langsam in prächtigen Nadeln aus, der Rest kann durch völliges Eindampfen und Fällen mit absolutem Äther gewonnen werden. Ausbeute ca. 110 g = 91%, wenn die zurückgewonnene Diaceton-sorbose in Rechnung gezogen wird. Zur Analyse wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Der Körper schmilzt nicht bis 290° und zeigt $[\alpha]_D^{18} = -13,8^{\circ}$ ($c = 1,08$ in Wasser).

$C_{12}H_{17}O_7K$	Ber. C 46,12	H 5,49	K 12,52%
	Gef. „ 45,30	„ 5,37	„ 12,09%

Zur Gewinnung der freien Säure wurden 100 g des reinen Kaliumsalzes in 200 g destilliertem Wasser gelöst, mit 50 g feinem Eis versetzt und unter starkem Rühren eine Mischung von 50 g konz. Salzsäure, 50 cm³ Wasser und 50 g Eis zugesetzt. Mit rohem Salz kann genau gleich verfahren werden, nur dass eventuell entsprechend mehr Säure zu nehmen ist. Die freie Säure fällt sofort in schönen Krystallblättchen als Hydrat aus. Sie wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und zur Analyse 2 Stunden an der Luft getrocknet. Ausbeute ca. 85 g = ca. 90% der Theorie. Aus den Mutterlaugen kann durch Ausschütteln mit Äther oder leichter mit Essigester noch eine geringe Menge gewonnen werden.

4.318 mg Subst. gaben	7,745 mg CO ₂	und 2,65 mg H ₂ O
$C_{12}H_{18}O_7 \cdot H_2O$	Ber. C 49,28	H 6,89%
	Gef. „ 48,93	„ 6,87%

Der Schmelzpunkt im offenen Röhrchen ist ziemlich scharf bei 98—99° unter Zersetzung. Unter dem Mikroskop wurde er stets sehr unscharf bei ca. 74—95° beobachtet, wahrscheinlich weil dabei das Krystallwasser teilweise vorher entweicht. — Beim Trocknen der Substanz im Hochvakuum bei gewöhnlicher Temperatur wird sie nach kurzer Zeit klebrig und ballt sich schliesslich zu einer festen

Masse zusammen. Ähnliche Veränderungen erleidet sie bei längerem Lagern auch im verschlossenen Röhrchen.

Diformal-2-keto-l-gulonsäure (VII, R = CH₂).

2,5 g Diformal-sorbose wurden in 30 cm³ Wasser, das 1,35 g Kaliumhydroxyd enthielt, gelöst und mit einer Lösung von 2,6 g Kaliumpermanganat in 60 cm³ Wasser versetzt, wobei durch Kühlung ein Steigen der Temperatur über 30° verhindert wurde, und hierauf 4 Stunden, bis zur Entfärbung geschüttelt. Die durch Absaugen vom Braunstein befreite Lösung wurde mit Kohlendioxyd gesättigt, im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand 8 mal mit absolutem Alkohol ausgekocht. Aus der filtrierten und eingeeengten Lösung wurde durch viel absoluten Äther ein hygroskopisches Pulver ausgefällt. Dieses wurde gründlich mit Äther gewaschen, in Eiswasser gelöst, unter Eiszusatz mit starker Salzsäure bis zur kräftig kongosauren Reaktion versetzt und mit Essigester mehrmals ausgeschüttelt. Die getrockneten Auszüge hinterliessen nach dem Abdampfen einen krystallisierten Rückstand, der aus absolutem Toluol umkrystallisiert wurde. Ausbeute 1,2 g; Smp. 129—130° korr. Zur Analyse wurde nochmals aus Toluol umkrystallisiert. Die farblosen Nadeln zeigten den unveränderten Schmelzpunkt.

5,272 mg Subst. gaben 8,534 mg CO₂ und 2,217 mg H₂O

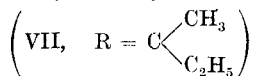
C₈H₁₀O₇ Ber. C 44,02 H 4,62%

Gef. „ 44,15 „ 4,70%

$[\alpha]_D^{18} = -43,25^\circ$ ($c = 1,04$ in Wasser).

Der Körper ist bedeutend beständiger als die anderen Bismethylen-äther-derivate der 2-Keto-gulonsäure. Er kann längere Zeit mit wässrigen oder alkoholischen verdünnten Mineralsäuren gekocht werden, ohne Veränderung zu erleiden, erst nach langer Zeit (ca. 3 Stunden) tritt geringe Abspaltung von Formaldehyd auf und dementsprechend Reduktionswirkung gegen *Fehling'sche* Lösung.

Di-[methyl-äthyl-keton]-2-keto-l-gulonsäure



1,1 g Di-methyl-äthyl-keton-sorbose wurden in 2 cm³ permanganatfestem Pyridin gelöst, eine Mischung von 0,4 g Kaliumhydroxyd und 10 g Wasser und hierauf eine solche von 0,75 g Kaliumpermanganat und 14 g Wasser zugegeben und 20 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung geschah wie bei der Diaceton-Verbindung. Es wurden 1,1 g Kaliumsalz und daraus 0,6 g schön krystallisierter freier Säure erhalten, die ebenfalls ein Mol Wasser zu enthalten, dieses aber viel leichter abzugeben scheint.

Der Schmelzpunkt im offenen Röhrchen ist nicht ganz scharf und von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig, ca. 95—100°. Nach dreistündigem Trocknen an der Luft (Luftfeuchtigkeit nur ca. 50%) wurde die folgende Analyse erhalten:

5,740 mg Subst.	gaben 11,054 mg CO ₂ und 3,986 mg H ₂ O
4,941 mg Subst.	gaben 9,532 mg CO ₂ und 3,346 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₂₂ O ₇ · H ₂ O	Ber. C 52,47 H 7,56%
	Gef. .. 52,52; 52,61 .. 7,77; 7,58%

Dibenzal-2-keto-gulonsäure (VII, R = CHC₆H₅).

2 g fein gepulverte Sorbose wurden mit 50 g Benzaldehyd übergossen, 0,5 g Salzsäuregas eingeleitet und die Mischung über Nacht auf der Maschine geschüttelt, worauf fast aller Zucker in Lösung gegangen war. Die dunkle Mischung wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Sodalösung mehrmals ausgewaschen, mit Sulfat getrocknet und durch Destillation von Äther, dann im Hochvakuum von Benzaldehyd befreit. Es wurden 4,4 g eines bräunlichen, nicht krystallisierenden Syrups erhalten.

Die 4,4 g roher Dibenzal-sorbose wurden in 25 cm³ gereinigtem Pyridin (8 Tage mit Permanganat unter Rückfluss gekocht und dann abdestilliert) gelöst, mit 1,33 g Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Wasser, dann mit 2,63 g Kaliumpermanganat in 60 cm³ Wasser versetzt und 10 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Der Braunstein wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, dann mit Äther gründlich ausgezogen. Die alkalischen wässrigen Auszüge wurden mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösungen mit den aus dem Braunstein erhaltenen vereinigt. Nach Trocknen mit Sulfat und Abdestillieren des Äthers wurden daraus 2,2 g Dibenzal-sorbose zurückgewonnen, die gegenüber dem Ausgangskörper viel reiner war und nochmals in 10 g Pyridin mit 0,66 g Kaliumhydroxyd, 1,32 g Kaliumpermanganat und 35 cm³ Wasser nachoxydiert wurde, was ca. 20 Stunden dauerte. Nach Aufarbeitung wie oben wurden die vereinigten wässrigen Teile aus der Oxydation unter Kühlung mit Salzsäure versetzt (bis stark kongosauer) und gründlich ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Rückstand, der allmählich krystallisierte und einen unscharfen Schmelzpunkt 60—140° zeigte. Zur Reinigung wurde mit Benzol angerieben und gewaschen, dann aus siedendem Toluol umkrystallisiert. Smp. 201—204° korr. Zur Analyse wurde nochmals aus Toluol umkrystallisiert. Lange farblose Nadeln, Smp. 202—204° korr. Ausbeute ca. 0,1 g.

6,774 mg Subst.	gaben 16,174 mg CO ₂ und 3,084 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₁₈ O ₇	Ber. C 64,82 H 4,90%
	Gef. .. 65,11 .. 5,10%

2-Keto-l-gulonsäure (VIII resp. VIII a).

85 g Diaceton-2-keto-gulonsäure-hydrat werden in ca. der 10-fachen Menge destillierten Wassers gelöst, zum Kochen erhitzt und dann bis zur Beendigung der Acetonabspaltung auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (ca. 40 Minuten). Längeres Erhitzen vermindert die Ausbeute wegen Umlagerung in Ascorbinsäure und anderweitige Zersetzung. Hierauf wird im Vakuum zum dicken Syrup eingedampft, der beim Abkühlen sehr bald krystallisiert. Nach beendigter Krystallisation wird mit Aceton angerieben, abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Smp. 171° korr. unter Zersetzung, je nach Erhitzungsart etwas verschieden. Ausbeute 46,5 g = 82%. Zur Analyse wurde aus $\frac{1}{2}$ Teil kochendem Wasser umkrystallisiert und mit Aceton gewaschen, der Schmelzpunkt blieb unverändert. $[\alpha]_D^{25} = -48,0^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Wasser.)

7,444 mg Subst. gaben 10,159 mg CO_2 und 5,16 mg H_2O

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_7$ Ber. C 37,10 H 5,19%

Gef. „ 37,22 „ 5,16%

In der Mutterlauge befindet sich neben weiterer 2-Ketosäure immer etwas fertige Ascorbinsäure, besonders nach längerem Kochen, und kann daraus in krystallisierter Form, wie weiter unten beschrieben, isoliert werden.

Dieselbe 2-Keto-säure wird ganz analog auch aus der Di-[methyl-äthyl-keton]-2-keto-l-gulonsäure genau wie bei der Diaceton-verbindung erhalten. Aus der Dibenzal-verbindung erhielten wir sie durch 1-stündiges Kochen mit 10 Teilen Alkohol und 10 Teilen 0,2-n. wässriger Salzsäure unter Rückfluss nach Eindampfen zur Trockne und Anreiben mit Aceton.

2-Keto-l-gulonsäure-methylester (XIII).

Die Ketosäure wird schon durch Kochen mit Methylalkohol ohne weitere Zusätze in erheblichem Masse verestert, die Umsetzung wird z. B. durch Salzsäure-haltigen Methylalkohol erheblich beschleunigt. Da der Ester in Methylalkohol, Aceton usw. leichter löslich ist als die freie Säure, so gelingt es aber auf diesem Wege nur durch mehrmalige Wiederholung, oder durch Anwendung einer kontinuierlich das entstehende Wasser entfernenden Anordnung, den Ester in guter Ausbeute zu erhalten. Für kleinere Mengen ist Diazomethan das beste Methylierungsmittel. Man löst die Säure in ca. 10 Teilen wasserfreiem Methanol und leitet unter Kühlung auf -10° gasförmiges Diazomethan¹⁾ ein bis zur eben bestehenden Gelbfärbung; auch eine konzentrierte ätherische Diazomethanolösung kann verwendet werden, wenn man durch Anwendung von genügend Methanol dafür sorgt, dass keine Substanz durch den Äther gefällt wird.

¹⁾ Arndt, Z. angew. Ch. 43, 444 (1930).

Beim Eindampfen im Vakuum hinterbleibt ein Syrup, der rasch krystallisiert, mit Aceton angerieben, abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen wird. Smp. korr. 155—157°; $[\alpha]_D^{18} = -25,0^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Methanol). Zur Analyse wurde in 4 Teilen Methanol heiss gelöst, filtriert und auf die Hälfte eingeeengt; die rein weissen Krystalle wurden abgesaugt, mit wenig Methanol, dann mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet, der Schmelzpunkt war unverändert.

4,322 mg Subst. gaben 6,310 mg CO₂ und 2,12 mg H₂O

C ₇ H ₁₂ O ₇	Ber. C 40,36	H 5,82%
	Gef. „ 39,82	„ 5,51%

Für die Bereitung grösserer Mengen sind Dimethylsulfid¹⁾ oder Ortho-ameisensäure-ester als Methylierungsmittel dem teuren Diazomethan vorzuziehen.

20 g Ketosäure werden mit 60 cm³ wasserfreiem Methanol, enthaltend 0,5% trockenes Salzsäuregas und 12,5 g Dimethylsulfid, 30 Minuten unter Rückfluss gekocht, wobei die Lösung sich kaum färbt. Nach Eindampfen im Vakuum wird krystallisieren gelassen, mit Aceton angerieben und abgesaugt. Ausbeute 18 g, die Aufarbeitung der Mutterlauge eingerechnet. Das Produkt reagiert noch etwas sauer. Smp. 154—157° korr.

Genau gleich, in derselben Ausbeute und Reinheit erhält man den Ester, wenn in obigem Ansatz statt Dimethylsulfid 1,1 Mol Ortho-ameisensäure-methylester (= 12 g) verwendet wird.

Ganz reinen neutral reagierenden Ester erhält man am besten, wenn das obige Produkt in Methanol gelöst und mit der eben nötigen Menge Diazomethan nachmethyliert wird, wobei jetzt nur noch eine sehr geringe Menge Diazomethan benötigt wird. Aus 18 g des Rohproduktes werden 16 g ganz reiner Ester erhalten. Der Körper reagiert auf Lackmus vollständig neutral und reduziert *Fehling'sche* Lösung in der Hitze stark.

Der mit Diazo-äthan, durch Einleiten des trocknen Gases in die Lösung der Keto-säure in wasserfreiem Äthanol erhaltliche Äthylester wurde bisher nur als Syrup von $[\alpha]_D^{20} = -14,5^{\circ}$ ($c = 0,63$ in absolutem Alkohol) erhalten.

Statt fertigen Dimethylsulfids kann zur Methylierung auch eine Mischung von Methanol mit 1,05 Mol Thionylchlorid verwendet werden, wobei jedoch wegen dem hohen Säuregehalt eine starke Braunfärbung und Verminderung der Ausbeute auftritt, sodass dies nicht vorteilhaft ist.

l-Ascorbinsäure (IX) aus 2-Keto-l-gulonsäure).

a) Aus freier Säure.

10 g 2-Keto-gulonsäure werden in 50 cm³ mit Kohlendioxyd gesättigtem Wasser zweckmässig in Kohlendioxyd- oder Stickstoffatmosphäre 2 Stunden auf 100° erhitzt. Eine herausgenommene Probe zeigt nach der Jodtitration einen Wert, der auf die ganze Menge berechnet, 1,15 g Ascorbinsäure entspricht (= 12,7% der Theorie). Zur Trennung wurde wie folgt fraktioniert umkrystalli-

¹⁾ Voss, A. 485, 272 (1931).

siert. Die Lösung wurde im Vakuum zum Syrup gedampft, der rasch krystallisierte. Es wurde mit Aceton angerieben und sofort abgesaugt. Dabei wurde die Hauptmenge unveränderter Ketosäure frei von Ascorbinsäure abgetrennt. Ist dieser Teil gegen Jodlösung bei saurer Reaktion noch aktiv, so ist aus $\frac{1}{2}$ Teil Wasser umzu-krystallisieren und mit der Mutterlauge weiter zu fahren. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zum Syrup gedampft, dieser mit einer Spur Ascorbinsäure angerieben und nach rasch erfolgter Krystallisation mit Aceton durchfeuchtet und abgesaugt. Die Hauptmenge Ascorbinsäure, frei von Ketosäure und bereits vom richtigen Smp. 189° unter Zersetzung, wurde so erhalten. Die Mutterlauge wurde wieder zum Syrup gebracht; mit wenig Ketosäure angerieben wurde noch eine kleine Menge derselben und schliesslich noch etwas Ascorbinsäure erhalten. Insgesamt kamen 8,24 g reine Ketosäure, Smp. 170° , und 0,8 g Ascorbinsäure, Smp. 189° , heraus. Eine kleine Menge unkrystallisierbarer Syrup blieb zurück. Erhalten wurden somit 69,5% der titrierten Ascorbinsäuremenge; berechnet man die Ausbeute auf den verlorenen Teil der Ketosäure, nämlich 1,76 g, so sind die erhaltenen 0,8 = 50% der Theorie. — Die Trennung braucht etwas Übung, da man möglichst auf den Moment abstellen muss, wo die eine Komponente vollständig auskrystallisiert ist, ohne dass die zweite beigemischt ist, wenn man mit wenigen Krystallisationen auskommen will. Die Löslichkeiten der beiden Körper sind ähnlich, man benutzt daher die Fähigkeit, leicht übersättigte Lösungen zu geben zur Trennung.

Durch längeres Erhitzen kann die titrierbare Menge Ascorbinsäure weiter gesteigert werden, z. B. nach 4 Stunden auf ca. 20%, wobei allerdings schon merkliche Mengen Zersetzungsprodukte auftreten. Säuren oder saure Salze beschleunigen den Vorgang. So lässt sich nach Erhitzen mit 5 Teilen 0,2-n. wässriger Salzsäure auf 100° nach 3 Stunden sogar eine Ausbeute von ca. 27% feststellen bei relativ geringer Zersetzung. Die besten effektiven Ausbeuten erhält man, wenn man die Umsetzung nur auf ca. 20% titrierbare Ascorbinsäure treibt, die mit obiger Säure nach ca. 2 Stunden erreicht ist. Es lassen sich dann ca. 60% der verlorenen Ketosäure als Ascorbinsäure gewinnen. Dabei tritt jedoch noch eine weitere Komplikation auf, dadurch, dass die Ascorbinsäure in den stark salzsäurehaltigen Syrupen durch Aceton leicht veräthert wird, so dass die letzten Teile oft als Acetonverbindung¹⁾ vom Smp. $218-220^{\circ}$ (korr: unter Zersetzung), erhalten werden. Durch kurzes Kochen mit Wasser lässt sich daraus freie Ascorbinsäure gewinnen.

Statt freier 2-Keto-l-gulonsäure kann natürlich auch eine äquivalente Menge der Diaceton-verbindung, eines anderen Methylenätherderivates oder auch Methylester verwendet werden, beim Erhitzen entweicht dann zunächst einfach Aceton usw. Die Aufarbeitung kann gleich geschehen.

¹⁾ L. v. Vargha, Nature **130**, 847 (1932).

b) Aus dem Methylester.

15,3 g reiner Methylester werden in 150 g wasserfreiem Methanol heiss gelöst, in Stickstoffatmosphäre mit der Lösung von 1,70 g Natrium (1,005 Atomäquivalent) in ca. 20 g absolutem Methanol unter Umschwenken versetzt, eine Minute gekocht, abgekühlt und mit einer Lösung von ca. 2,85 g (ber. 2,72) Salzsäuregas in Methanol versetzt. Die Lösung enthält jetzt nach Titration einer kleinen Probe ca. 12,3 g Ascorbinsäure = 96% der Theorie. Es wird im Vakuum zur Trockne gebracht und zur Trennung von Kochsalz mit heissem absolutem Äthanol ausgezogen, abfiltriert und mit absolutem Äthanol gewaschen, bis das Natriumchlorid frei von Ascorbinsäure ist. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne gebracht, die Krystalle mit wenig absolutem Alkohol, dann mit Aceton gewaschen. Ausbeute 9,3 g. Schmelzpunkt noch etwas zu tief, ca. 175—180°. Aus der Mutterlauge gewinnt man weitere Mengen durch Eindampfen im Vakuum zum Syrup, meist als Acetonverbindung, wenn zum Waschen Aceton verwendet wurde (ca. 1,8—2 g entsprechend 1,55 Ascorbinsäure). Ausbeute insgesamt 10,8—11 g Rohprodukt = 83,5—84,8% der Theorie. Zur Reinigung wird am einfachsten aus $\frac{1}{2}$ Teil kochendem Wasser umkrystallisiert, wobei nicht länger als nötig erhitzt und möglichst rasch abgekühlt werden soll. 9,3 g Rohprodukt gaben 6,8 g reine Krystalle (= 73%), Smp. 189 bis 190° unter Zersetzung, je nach Erhitzungsart etwas verschieden. Mischprobe mit einem Originalpräparat von *Szent-Györgyi* aus Paprika ebenso. $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ ($c = 1$ in Methanol wasserfrei). Das Präparat erwies sich als praktisch aschefrei. Die Mutterlauge der Reinkrystalle gibt beim Eindampfen im Vakuum wieder ein gutes Rohprodukt, so dass bei grösseren Mengen die Verluste bei dieser Art des Umkrystallisierens, wo es sich darum handelt, geringe Mengen Kochsalz usw. zu entfernen, nicht gross sind. Die letzten Mutterlaugen, wo sich anorganisches Material am stärksten angereichert hat, können durch Ausziehen mit absolutem Äthanol wieder davon befreit werden. Es werden so ca. 85% des Rohproduktes an reinen Krystallen erhalten = 72,3% auf Methylester berechnet. Da die Ausbeute an reinem Methylester aus der 2-Keto-säure ca. 74,5% beträgt, so ergibt sich als Gesamtausbeute aus Ketosäure via Methylester ca. 53% der Theorie, als etwa ebensoviel wie durch direkte Umlagerung bei einfacherer Isolierung.

Zur weiteren Charakterisierung wurden noch die zwei folgenden Derivate hergestellt:

Acetonverbindung. Nach *L. v. Vargha*¹⁾ bereitet, sowie wie oben erwähnt nebenbei isoliert. Aus kochendem Aceton schöne Krystalle, Smp. korr. 220—222°, unter Zersetzung in guter Übereinstimmung mit seinen Angaben. Dagegen fanden wir die

¹⁾ Nature 130, 847 (1932).

spezifischen Drehungen merklich verschieden, nämlich: $[\alpha]_D^{20} = +8.7^\circ$ ($c = 1.485$ in abs. Methanol); $+7^\circ$ ($c = 1.42$ in abs. Äthanol); und $+18.3^\circ$ ($c = 1.423$ in Wasser). Vargha gibt an $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ ($c = 1.02$ in abs. Methanol); $+15^\circ$ ($c = 1.02$ in abs. Äthanol und $+20^\circ$ ($c = 1.04$ in Wasser). Die Unterschiede übersteigen die Fehlergrenzen unserer Messung, die ca. $\pm 1^\circ$ betragen mögen, wesentlich, besonders für die Methanollösung. Wir kontrollierten daher die Drehung der Acetonverbindung von Ascorbinsäure aus Paprika¹⁾ und fanden $+8.3^\circ$ ($c = 0.842$ in abs. Methanol) in guter Übereinstimmung mit dem synthetischen Präparat. Auch der Schmelzpunkt sowie die Mischprobe waren genau gleich, nämlich $220\text{--}222^\circ$ korr. unter Zersetzung, bei gleicher Erhitzungsart.

Dimethyl-derivat der Acetonverbindung²⁾. Dieses ist für den Vergleich nach Mischprobe besonders günstig, da es ganz ohne Zersetzung schmilzt. Der nach Literaturangaben bereitete und aus absolutem Äther umkrystallisierte Körper zeigte einen Smp. von $101\text{--}102^\circ$ korr. Die analoge Verbindung aus Naturprodukt³⁾ sowie die Mischprobe schmolzen genau gleich. Das synthetische Derivat zeigte eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = +16.0^\circ$ ($c = 1.0$ in abs. Alkohol), während Micheel und Kraft $+16.2^\circ$ angeben.

Schliesslich ergaben auch die biologischen Versuche an Meeresschweinchen, die von Herrn Dr. Demole im Laboratorium der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, ausgeführt wurden, dass dem synthetischen Körper dieselbe antiscorbutische Wirkung zukommt wie dem Naturprodukt.

Erhitzen von Ascorbinsäure mit verdünnter Salzsäure.

Beim Erhitzen von Ascorbinsäure mit Wasser oder verdünnter Salzsäure auch unter Luftabschluss geht der Jodtiter allmählich zurück, z. B. nach 5 Stunden bei 100° in 10 Teilen 0,2-n. wässriger Salzsäure um ca. 20%. Bei längerer Einwirkung treten tiefergreifende Veränderungen unter Gelbfärbung, Furfurolbildung und Abscheidung huminartiger Substanzen ein. Ob im ersten Stadium 2 Keto-hexonsäuren gebildet werden, konnte noch nicht entschieden werden.

Die Mikroanalysen wurden ausgeführt von Herrn Dr. M. Furter, Herrn H. Gysel und Frl. T. Ziegler.

Zürich, Institut für allgemeine und analytische Chemie, Eidg. Techn. Hochschule.

¹⁾ Nature **130**, 847 (1932).

²⁾ Karrer, Salomon, Morf und Schöpp, Bioch. Z. **258**, 14 (1933); Micheel und Kraft, Z. physiol. Ch. **215**, 222 (1933).

³⁾ Das Vergleichspräparat wurde uns von Herrn Prof. P. Karrer zur Verfügung gestellt, wofür auch hier der beste Dank ausgesprochen sei.