

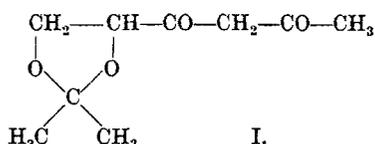
Über Synthesen mit acetoniertem Glycerinsäure-ester I

von Hermann O. L. Fischer und Erich Baer.

(31. III. 33.)

Ähnlich wie wir früher im Glycerin-aldehyd die beiden Hydroxylgruppen durch Acetonierung gesperrt und den acetonierten Aldehyd zur Synthese einer Hexose — mit verzweigter Kohlenstoffkette — benutzt haben¹⁾, haben wir jetzt acetonierten Glycerinsäure-ester bereitet und ihn nach *Claisen* mit verschiedenen Ketonen zu 1,3-Diketonen kondensiert.

Als einfachstes Beispiel geben wir die Formel I des Kondensationsproduktes mit Aceton:



Wir führten die Synthesen in der Absicht aus, von den neuen Dioxy-1,3-diketonen aus durch Oxydation und Reduktion zu zuckerähnlichen Substanzen von vielleicht physiologischem Interesse zu kommen. So wurde z. B. in dem eben angeführten Diketon die reaktionsfähige CH₂-Gruppe nach *Dimroth* mit Bleitetraacetat oxydiert²⁾. Die Oxydation bzw. Reduktion der andern Diketone nach verschiedenen Methoden ist zur Zeit in Arbeit.

Die acetonierte Glycerinsäure wurde durch ihr Calciumsalz, ihr Amid und Hydrazid näher charakterisiert. Ferner wurde eine Äthylidenverbindung des Glycerinsäure-methylesters bereitet.

Die acetonierten Dioxy-diketone lassen sich schon durch milde Säureeinwirkung vom Acetonrest befreien; wir haben aber die zu erwartenden freien Dioxy-diketone bisher nicht darstellen können, weil sie offenbar unter der Wirkung der angewandten Säure Wasser abspalten und in amorphe Produkte übergehen, die weder *Fehling*-sche Lösung reduzieren noch mit Eisen(III)chlorid die charakteristische Enolreaktion geben.

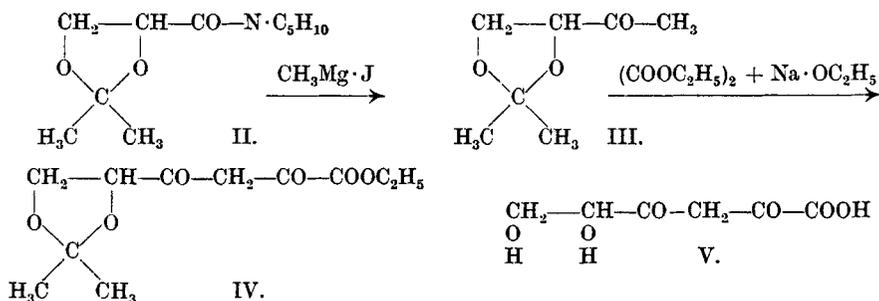
Wir haben weiter unsere Synthese in folgender Weise variiert:

Durch Kochen mit Piperidin stellt man sich aus dem Acetonglycerinsäure-ester das entsprechende Piperidid (II) dar. Setzt man dieses mit einem Überschuss von Methyl-magnesiumjodid um, so

¹⁾ H. O. L. Fischer und E. Baer, B. **63**, 1749 (1930).

²⁾ O. Dimroth und Schweizer, B. **56**, 1380 (1923).

erhält man das Keton (III)¹⁾. Dieses gibt bei der Kondensation mit Oxalsäure-diäthylester und Natriumäthylat nach *Claisen* und *Stylos*²⁾ den Ester IV, der sich in Form seines schön krystallisierten Kupfersalzes isolieren lässt.



Setzt man ihn aus dem Salz in Freiheit, so erhält man ihn als ein dickes Öl, Sdp._{0,1 mm} 96—97°; $n_D^{16,5^\circ} = 1,4818$.

Er hat ein gewisses biologisches Interesse, denn *P. Karrer* und Mitarbeiter halten es zur Zeit für wahrscheinlich, dass die eine optisch aktive Form der ihm zugrunde liegenden freien Säure (V) identisch sei mit der natürlichen Ascorbinsäure (Vitamin C)³⁾, die bekanntlich von *Szent-Györgyi* aus Nebennierenrinde isoliert und als Träger der antiskorbutischen Wirkung erkannt worden ist.

Zum Vergleich haben wir zunächst den Methylester unserer acetonierten Säure durch Kondensation des Ketons III mit Oxalsäure-dimethylester dargestellt und durch Diazomethan in den Enol-methyläther verwandelt. Leider gelang es uns bisher noch nicht, diesen acetonierten Dimethylester zur Krystallisation zu bringen. Wir beabsichtigen, ausgehend von optisch aktiver Glycerinsäure die Synthese der aktiven Verbindung durchzuführen. — Von der natürlichen Ascorbinsäure ist eine Dimethyl-aceton-Verbindung vom Smp. 100—101° bekannt⁴⁾.

Beim Versuch, die schützende Acetongruppe unseres synthetischen Esters möglichst milde, mit verdünnter Essigsäure oder mit 0,1-n. Salzsäure unter Ausschluss des Luftsauerstoffs, abzuspalten, konnten wir noch kein definiertes Produkt isolieren. Es bildete sich vielmehr analog unseren Erfahrungen bei der Verseifung der eingangs erwähnten Diketone ein Öl, das weder mit Eisen(III)-chlorid eine Enolreaktion gab, noch *Fehling'sche* Lösung deutlich reduzierte. Einzig bei kurz dauernden Verseifungsversuchen mit

¹⁾ Vgl. auch *A. Wohl* und *M. Lange*, B. **41**, 3615 (1908).

²⁾ *Claisen* und *Stylos*, B. **20**, 2188 (1887); **21**, 1141 (1888).

³⁾ *P. Karrer*, *G. Schwarzenbach* und *K. Schöpp*, Helv. **16**, 302 (1933); *P. Karrer*, *H. Salomon*, *K. Schöpp* und *R. Morf*, Bioch. Z. **258**, 4 (1933).

⁴⁾ *P. Karrer* und Mitarbeiter, Bioch. Z., loc. cit.; *Micheel* und *Kraft*, Z. physiol. Ch. **215**, 222 (1933).

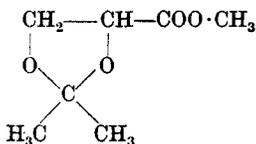
12-proz. Essigsäure erhielten wir Lösungen einer Substanz (freier Dioxy-diketonester?), die *Fehling'sche* Lösung in der Kälte reduzierte. Neben ihr liess sich allerdings unangegriffener acetonierter Ester als Kupfersalz nachweisen.

Der Umstand, dass unser Ester, dessen Konstitution durch eine durchsichtige Synthese sichergestellt ist, so leicht mit Säuren in ein Produkt (Anhydro-Verbindung) übergeht, das *Fehling'sche* Lösung nicht mehr reduziert und keine Enolreaktion mehr gibt, scheint uns dagegen zu sprechen, dass dem Vitamin die von *Karrer* und Mitarbeitern angenommene Formel V zukommt. Denn von dem Vitamin ist durch die Angaben verschiedener Forscher¹⁾ bekannt, dass es selbst gegen heisse Mineralsäuren stabil ist. Die Verseifungsversuche an unserem synthetischen Ester werden fortgesetzt.

In diesem Zusammenhang möchten wir nicht unerwähnt lassen, dass *Micheel* und *Kraft*, sowie die englischen Forscher *Cox*, *Hirst* und *Reynolds*²⁾ dem Vitamin C andere Formeln wie die von *Karrer* und Mitarbeitern diskutierte Formel V zuschreiben.

Experimentelles.

Aceton-glycerinsäure-methylester.



10 g Glycerinsäure-methylester, dargestellt analog der Vorschrift von *E. Fischer* und *A. Speier*³⁾, werden in 100 cm³ absolutem Aceton, welches 5 g wasserfreies Zinkchlorid enthält, gelöst und die Lösung 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 5 g Chinolin versetzt, eine Stunde im Eisschrank aufbewahrt und vom ausgeschiedenen Chinolin-Zinkchlorid-Doppelsalz abgesaugt. Das Filtrat wird in einem Destillierkolben, dessen rechtwinklig nach unten gebogenes Ableitungsrohr mit einem zweiten Destillierkolben verbunden ist, im Wasserstrahlvakuum vom Aceton befreit, wobei die Vorlage durch Eis-Kochsalz-Mischung zu kühlen ist. Dann wird nach dem Wechseln der Vorlage in einem Vakuum von ca. 0,5 mm Hg unter allmählicher Steigerung der Temperatur des Bades bis auf 105—115° der Aceton-glycerinsäure-methyl-ester übergetrieben. Das Rohprodukt, 8 g, wird noch einmal fraktioniert und liefert nach einem geringen Vorlauf 5,8 g

¹⁾ *P. Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **16**, 305 (1933); *Micheel* und *Kraft*, *Z. physiol. Ch.*, **215**, 220 (1933).

²⁾ *Nature* **130**, 888 (1932).

³⁾ *B.* **28**, 3252 (1895).

(43,5% d. Th.) analysenreinen Ester. Sdp._{15 mm} = 84—86°; n_D^{26} = 1,4230; $d_4^{26,5}$ = 1,0986.

4,790 mg Subst. gaben 9,120 mg CO₂ und 3,200 mg H₂O
 4,769 mg Subst. gaben 9,120 mg CO₂ und 3,250 mg H₂O
 107,8 mg Subst. verbrauchten 40 cm³ 0,1-n. Jodlösung
 3,471 mg Subst. gaben 5,205 mg AgJ

C₇H₁₂O₄ (160) Ber. C 52,5 H 7,5 Aceton 36,25 OCH₃ 19,37%
 Gef. „ 51,94; 52,16 „ 7,42; 7,57 „ 35,87 „ 19,81%
 M_D Ber. 36,984 Gef. 37,108

Die Konstanten des in gleicher Weise mit 28,7% Ausbeute dargestellten Aceton-glycerinsäure-äthylesters sind: Sdp._{9 mm} = 84 bis 88°; n_D^{17} = 1,4263.

3,549 mg Subst. gaben 4,830 mg AgJ
 C₈H₁₄O₄ (174) Ber. O·C₂H₅ 25,86%
 Gef. „ 26,10%

Aceton-glycerinsäures Calcium.

2,55 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden mit 1,2 Mol Calciumoxyd und 20 cm³ Wasser 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erwärmt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird der Überschuss des Calciumoxyds durch vorsichtiges Einleiten von Kohlendioxyd entfernt, die filtrierte Lösung bei 30—35° Badtemperatur im Vakuum zunächst auf $\frac{3}{4}$ der Lösung eingedampft, filtriert, und dann das Filtrat zur Trockene gebracht. Das schön krystallisierte Calciumsalz (Nadeln) wird mit Alkohol aufgenommen, abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen. Ausbeute 1,75 g (67% d. Th.). Es ist leicht löslich in Wasser und warmem Alkohol und kann aus diesem umkrystallisiert werden. Zur Analyse wurde das Salz 1 Stunde im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

5,088 mg Subst. gaben 7,675 mg CO₂ und 2,690 mg H₂O
 12,302 mg Subst. gaben 5,020 mg CaSO₄
 32,9 mg Subst. verbrauchten 11,5 cm³ 0,1-n. Jodlösung
 (C₆H₉O₄)₂Ca + 1 H₂O (348) Ber. C 41,37 H 5,79 Ca 11,5 Aceton 33,3%
 Gef. „ 41,14 „ 5,91 „ 12,0 „ 33,7%

Aceton-glycerinsäure-amid.

1,8 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden in 5 cm³ einer bei 0° gesättigten Lösung von Ammoniak in Methylalkohol einen Tag aufbewahrt. Nach dem Verdampfen des Ammoniaks und des Methylalkohols im Wasserstrahlvakuum werden 1,5 g Amid erhalten. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Benzol Smp. 111—112°. Schiefe Blättchen.

5,167 mg Subst. gaben 9,355 mg CO₂ und 3,520 mg H₂O
 3,315 mg Subst. gaben 0,280 cm³ N₂ (23°, 754 mm)
 C₈H₁₁O₃N (145) Ber. C 49,7 H 7,6 N 9,66%
 Gef. „ 49,38 „ 7,64 „ 9,66%

Aceton-glycerinsäure-hydrazid

wurde erhalten durch Lösen von Aceton-glycerinsäure-methylester in überschüssigem Hydrazin-hydrat und Beseitigung des nicht umgesetzten Hydrazins im Vakuum-Exsikkator über Schwefelsäure. Das schön krystallisierte Hydrazid ist leicht löslich in Methylalkohol, Essigester, und ziemlich schwer löslich in Äther. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Äther liegt der Smp. bei 78—79°.

5,020 mg Subst. gaben 8,295 mg CO₂ und 3,320 mg H₂O

3,176 mg Subst. gaben 0,478 cm³ N₂ (21°, 757 mm)

C₆H₁₂O₃N₂ (160) Ber. C 45,0 H 7,5 N 17,5%

Gef. „ 45,08 „ 7,4 „ 17,4%

Äthyliden-glycerinsäure-methylester.

Zu einer Lösung von 10 g Glycerinsäure-methylester in 10 g 84-proz. Phosphorsäure werden unter Eiskühlung vorsichtig 20 g Acetaldehyd (Sdp. 21°) hinzugefügt, und der Ansatz zunächst eine Stunde in Eis, dann eine Stunde bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach Hinzufügen von 20 cm³ Wasser entstehen zwei Schichten, welche getrennt werden. Die oberste Schicht wird eine Stunde mit fein gepulvertem Kaliumcarbonat geschüttelt, filtriert und fraktioniert destilliert. Die unter 15 mm Hg bei 75—83° siedende Fraktion liefert bei nochmaliger fraktionierter Destillation, bei 15 mm Hg von 81—83° siedend, 4,3 g analysenreinen Äthyliden-glycerinsäure-methylester. Aus der unteren wässrigen Schicht lassen sich durch mehrfaches Ausäthern, Trocknen und Entsäuern der ätherischen Lösung durch einstündiges Schütteln mit Kaliumcarbonat und fraktionierter Destillation, wie oben beschrieben, noch 1,8 g Äthylidenkörper gewinnen. Gesamtausbeute 6,1 g (50,1% d. Th.). n_D^{23,5°} = 1,4248.

4,523 mg Subst. gaben 8,235 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O

C₆H₁₀O₄ (146) Ber. C 49,3 H 6,9%

Gef. „ 49,67 „ 7,0%

Äthyliden-glycerinsäure-hydrazid.

Darstellung wie beim Aceton-glycerinsäure-hydrazid beschrieben. Aus Benzol in schönen langen Prismen vom Smp. 93—95°. Das Hydrazid ist leicht löslich in Methylalkohol, schwer in Äther.

5,162 mg Subst. gaben 7,865 mg CO₂ und 3,090 mg H₂O

4,829 mg Subst. gaben 7,295 mg CO₂ und 2,960 mg H₂O

3,240 mg Subst. gaben 0,540 cm³ N₂ (24°, 757 mm)

C₅H₁₀O₃N₂ (146) Ber. C 41,1 H 6,8 N 19,2%

Gef. „ 41,57; 41,22 „ 6,7; 6,86 „ 19,06%

2,4-Dioxo-5,6-dioxy-(5,6-isopropyliden)-hexan. I.

Zu einer Suspension von 0,86 g fein gepulvertem Natrium in 10 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden 2,17 g trockenes Aceton

hinzugefügt und die sofort unter starker Wärmeentwicklung eintretende Reaktion durch Kühlen mit Eis gemässigt. Nach zwei-stündigem Aufbewahren des Ansatzes in einem Wasserbad von 40° wird die klare tiefbraune Lösung mit viel Eis zersetzt, mit der berechneten Menge eiskalter, verdünnter Schwefelsäure in kleinen Portionen neutralisiert und nach jeder Säurezugabe mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte werden solange mit gesättigter wässriger Kupfer(II)acetat-Lösung geschüttelt, bis keine Zunahme der blaugrünen Farbe des Äthers mehr erfolgt; der Äther filtriert und im warmen Luftstrom eingeeengt. Die zurückbleibende blaugrüne Krystallmasse wird auf der Nutsche mit Aceton gewaschen, bis dieses farblos abläuft. Es werden so 4,9 g (60,6% d. Th. ber. auf Aceton) reinblaues analysenreines Kupfersalz vom Smp. 184—186° erhalten. Das Salz ist leicht löslich in Chloroform, warmem Methylalkohol und Äthylalkohol, schwerlöslich in Äther und fast unlöslich in kaltem Aceton. Es kann aus warmem Aceton oder Alkohol umkrystallisiert werden.

4,538 mg Subst. gaben 8,350 mg CO₂ und 2,460 mg H₂O

4,542 mg Subst. gaben 8,290 mg CO₂ und 2,380 mg H₂O

4,798 mg Subst. gaben 8,780 mg CO₂ und 2,650 mg H₂O

222,0 mg Subst. gaben 40,9 mg CuO

| | | | |
|---|-------------------------|--------------------|----------|
| (C ₉ H ₁₃ O ₄) ₂ Cu (433,56) | Ber. C 49,8 | H 5,9 | Cu 14,7% |
| | Gef. „ 50,2; 49,8; 49,9 | „ 6,02; 5,87; 6,18 | „ 14,6% |

Das gleiche Kupfersalz, aber in wesentlicher schlechterer Ausbeute, wird erhalten, wenn man Natrium bei 60° nur auf Aceton-glycerinsäure-methylester einwirken lässt. Das zur Kondensation gelangende Aceton wird wahrscheinlich durch Aufspaltung eines Teiles des Aceton-glycerinsäure-methylesters erhalten.

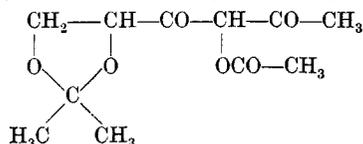
1,5 g Kupfersalz werden in 45 cm³ Chloroform gelöst und die tiefblaue, auf 0° abgekühlte Chloroformlösung zur Zerlegung des Kupfersalzes im Scheidetrichter mit 3 cm³ Schwefelsäure (25-gew.-proz.) geschüttelt. Nach Abtrennung der blau gefärbten wässrigen Schicht vom farblosen Chloroform wird das Ausschütteln mit 1,5 cm³ Schwefelsäure der gleichen Konzentration wiederholt. Die Chloroformlösung wird durch ein trockenes Faltenfilter filtriert, im warmen Luftstrom eingeeengt, der Rückstand einige Zeit im Vakuum-Exsikkator über Phosphorpentoxyd aufbewahrt und im Vakuum destilliert. Sdp._{11 mm} = 107—109°. Ausbeute 1,0 g (76,9% d. Th. ber. auf Kupfersalz). Die wasserhelle, in Wasser schwerlösliche Substanz reduziert, nach kurzem Verseifen mit verdünnter Mineralsäure in der Wärme, stark *Fehling'sche* Lösung und gibt mit Eisen(III)chlorid eine starke Enolreaktion. $n_D^{17,5} = 1,4695$.

4,260 mg Subst. gaben 9,050 mg CO₂ und 2,850 mg H₂O

C₉H₁₄O₄ (186) Ber. C 58,03 H 7,58%

Gef. „ 57,94 „ 7,48%

2, 4-Dioxo-3, 5, 6-trioxy-(3-acetyl-5, 6-isopropyliden)-hexan.



Die Lösung von 2,9 g (1 Mol) der vorstehend beschriebenen Substanz I in 20 cm³ mit Natrium getrocknetem thiophenfreiem Benzol werden innerhalb von 30 Minuten unter kräftigem Schütteln mit der Hand mit 6,9 g (1 Mol) fein gepulvertem Bleitetraacetat portionsweise versetzt; sobald die dabei zunächst auftretende Gelbfärbung verschwunden ist, wird eine neue Portion des Bleisalzes hinzugesetzt. Nach Beendigung der Zugabe des Bleitetraacetates wird der Ansatz bei Zimmertemperatur eine halbe Stunde sich selbst überlassen, danach durch einen Glasfritter-Trichter abgesaugt, mit 10 cm³ Benzol nachgewaschen und das benzolische Filtrat mit 1,5 g fein gepulvertem Kaliumbicarbonat und 2 g wasserfreiem Natriumsulfat 2 Stunden, zuletzt auf der Maschine geschüttelt. Der durch Einengen der Benzollösung erhaltene Rückstand wurde im Säbelkolben im Vakuum von 2,5—2 mm Hg unter Steigerung der Innentemperatur auf 130° abdestilliert. Destillat 1,4 g. Durch nochmalige Destillation im Vakuum wurde das Destillat in zwei Fraktionen zerlegt, von denen die höher siedende, ein gelbes Öl, die gesuchte Acetylverbindung in analysenreinem Zustand darstellt.

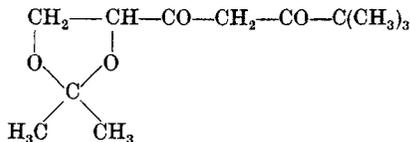
1. 2,0—0,8 mm Hg, Bad bis 125°, innen - 95°, 0,6 g
2. 0,8 mm Hg, Bad bis 130°, innen 100—106°, 0,55 g, 14,5% d. Th.

$$n_D^{20} = 1,4608$$

Die Acetylverbindung gibt mit Eisen(III)chlorid eine starke Enolreaktion, reduziert *Fehling'sche* Lösung bei Zimmertemperatur schnell und kräftig, und reagiert in wässriger Lösung nach sehr kurzer Zeit sauer.

| | | |
|--|---------------------------|--------------------|
| 5,081 mg Subst. gaben 10,085 mg CO ₂ und 3,050 mg H ₂ O | | |
| 4,608 mg Subst. gaben 9,110 mg CO ₂ und 2,730 mg H ₂ O | | |
| 4,779 mg Subst. gaben 9,455 mg CO ₂ und 2,850 mg H ₂ O | | |
| 0,3735 g Subst. verbrauchten 7,6 cm ³ 0,2-n. NaOH (Acetyl-Best. n. <i>Freudenberg</i>) | | |
| C ₁₁ H ₁₆ O ₆ (244) | Ber. C 54,1 | H 6,5 |
| | Gef. „ 54,17; 53,9; 53,97 | „ 6,72; 6,65; 6,67 |
| | | Acetyl 17,6% |
| | | „ 17,5% |

2, 2-Dimethyl-3, 5-dioxo-6, 7-dioxy-(6, 7-isopropyliden)-heptan.



Zu 0,82 g fein verteiltem Natrium werden zunächst 8 g Acetonglycerinsäure-methylester, dann 3,2 g reines Pinakolin gegeben, und

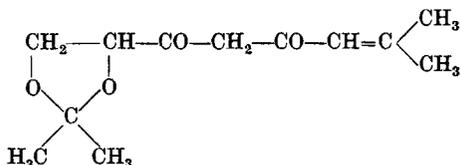
zur Mässigung der bald einsetzenden Reaktion einigemale kurze Zeit unter fliessendem Wasser gekühlt. Nach dem Abklingen der Reaktion wird der Ansatz 7 Stunden in einem Bad von 40—45°, und über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Zur Isolierung des Diketons wird die erstarrte Masse in Eiswasser gelöst und vier- bis fünfmal mit dem 1½fachen Volumen Äther ausgeschüttelt (Extrakt a). Die wässrige Lösung wird vorsichtig in kleinen Portionen mit der berechneten Menge Schwefelsäure neutralisiert und nach jeder Säurezugabe ausgeäthert (Extrakt b). Beide Ätherextrakte werden mit gesättigter Kupferacetatlösung geschüttelt und die stark blau gefärbten Lösungen im Föhn eingengt. Aus Ätherextrakt a wird ein tiefblaues Kupfersalz erhalten, welches nach Waschen mit Aceton bis zur Farblosigkeit des Filtrates sofort analysenrein war. Der Rückstand des Ätherextraktes b wird mit Petroläther aufgenommen, von grünen Kupfersalzen abfiltriert, das Filtrat langsam eingedunstet, nach einem Tag erneut mit Petroläther aufgenommen und von dem abgeschiedenen, nun blauen Kupfersalz abfiltriert. Das Einengen und Aufnehmen mit Petroläther wird solange wiederholt, als blaues Kupfersalz sich abscheidet. Ausbeute an Kupfersalz aus Ätherextrakt a 1,05 g, aus Extrakt b 0,65 g, welches nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol wie Kupfersalz a bei 163° schmilzt. Prismen. Gesamtausbeute 1,7 g (20% d. Th. ber. auf Pinakolin). Das Salz ist leicht löslich in warmem Alkohol, Chloroform, Benzol und Essigester.

4,730 mg Subst. gaben 9,645 mg CO₂ und 3,150 mg H₂O
 229,9 mg Subst. gaben 34,1 mg CuO
 (C₁₂H₁₈O₄)₂Cu (517,56) Ber. C 55,64 H 7,39 Cu 12,28%
 Gef. „ 55,61 „ 7,4 „ 11,85%

Zerlegung des Kupfersalzes wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben. Aus 1,15 g Kupfersalz wurden 0,7 g (76% d. Th.) wasserhelles Diketon vom Sdp. 8 mm = 116—118° erhalten. n_D^{13,5°} = 1,4713. Starke Enolreaktion mit Eisen(III)chlorid.

4,404 mg Subst. gaben 10,110 mg CO₂ und 3,44 mg H₂O
 C₁₂H₂₀O₄ (228) Ber. C 63,12 H 8,8%
 Gef. „ 62,60 „ 8,74%

2-Methyl-4,6-dioxy-7,8-dioxy-(7,8-isopropyliden)-Δ_{2,3}-okten.



Zu 10 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden 1 g fein gepulvertes Natrium und 4,08 g gut ausfraktioniertes Mesityloxyd gegeben. Die rasch eintretende Reaktion wird durch Kühlen mit

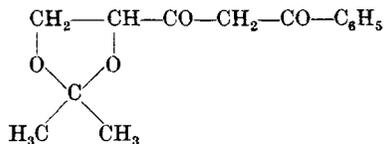
Wasser gemässigt und der Ansatz nach Abklingen der Reaktion drei Stunden in einem Bad von 50° aufbewahrt. Nach dem Lösen des Ansatzes in Eiswasser wird mit der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure in kleinen Portionen neutralisiert und zwischendurch ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit gesättigter Kupferacetatlösung geschüttelt, die tiefgrüne Ätherlösung eingengt und der Rückstand mit Petroläther aufgenommen. Aus der vom Wasser getrennten Petrolätherlösung werden durch Animpfen nach einem Tag 1,2 g, nach Einengen der Mutterlauge und Aufnehmen in Alkohol nach einigen Tagen weitere 0,65 g Kupfersalz erhalten. Gesamtausbeute 1,85 g (17,3% d. Th. ber. auf Mesityloxyd). Das Kupfersalz ist leicht löslich in Chloroform, Essigester, Benzol, schwerer in Äther, und wird durch Umkrystallisieren aus Alkohol in Prismen von leuchtend grüner Farbe vom Smp. 145—146° erhalten. Zur Analyse wird die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz 12 Stunden im Hochvakuum über siedendem Aceton getrocknet. Hierbei wird die Farbe dunkler.

| | | | |
|--|--------------|-------|-----------|
| 4,820 mg Subst. gaben 9,885 mg CO ₂ und 2,860 mg H ₂ O | | | |
| 374,2 mg Subst. gaben 58,4 mg CuO | | | |
| (C ₁₂ H ₁₇ O ₄) ₂ Cu (513,6) | Ber. C 56,07 | H 6,6 | Cu 12,38% |
| | Gef. „ 55,93 | „ 6,6 | „ 12,47% |

Die Zerlegung des Kupferenolates (1,4 g) erfolgte wie in den vorstehend beschriebenen Fällen. Der Chloroformrückstand lieferte bei der Vakuumdestillation ein schwach gelb gefärbtes, dickliches Öl, welches bei 10 mm Hg von 143—147° siedet. Ausbeute 1 g (81,3% d. Th. ber. auf Kupfersalz). $n_D^{20} = 1,5241$. Starke Enolreaktion mit Eisen(III)chlorid.

| | | |
|---|--------------|---------|
| 4,922 mg Subst. gaben 11,445 mg CO ₂ und 3,540 mg H ₂ O | | |
| C ₁₂ H ₁₈ O ₄ (226) | Ber. C 63,7 | H 8,0% |
| | Gef. „ 63,56 | „ 8,05% |

2-Oxo-3,4-dioxy-(3,4-isopropyliden)-butyl-phenyl-keton.



Zu einer Suspension von 1 g fein gepulvertem Natrium in 10 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden 5 g Acetophenon hinzugefügt, die sofort eintretende heftige Reaktion durch Kühlen mit fließendem Wasser gemässigt, und der Ansatz nach dem Abklingen der Reaktion zwei Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die tiefbraune Lösung wird durch viel Eis zersetzt, portionsweise mit 2,5-n. Schwefelsäure neutralisiert und nach jeder Zugabe von Säure das Diketon mit viel Äther im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Zur

Überführung des Diketons in sein Kupfersalz werden die vereinigten Ätherextrakte solange mit gesättigter wässriger Kupferacetatlösung geschüttelt, bis die Farbe des Äthers sich nicht mehr vertieft. Die grüne Ätherlösung wird filtriert, im warmen Luftstrom eingengt und der krystallisierte Rückstand durch mehrfaches Verreiben mit Petroläther, Dekantieren und Waschen auf der Nutsche gereinigt. Es hinterbleiben nach dem Trocknen im Exsikkator über Phosphor-pentoxyd und Kaliumhydroxyd 8,5 g (73% d. Th.) stark grün gefärbtes, in Äther, Alkohol, Benzol und Chloroform gut lösliches Kupfersalz, welches aus Alkohol-Petroläther umkrystallisiert in konzentrisch gruppierten blaugrünen Nadeln vom Smp. 190—191° erhalten wird.

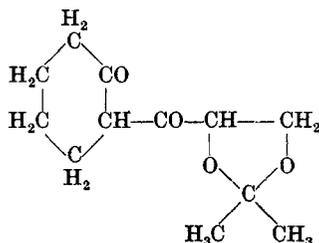
Zur Analyse wurde die Substanz noch einmal aus Alkohol-Petroläther umkrystallisiert und bei 0,1 mm Hg bei 75° über P₂O₅ getrocknet.

| | | | |
|--|--------------------------|--------|---------------------------|
| 4,318 mg Subst. gaben | 9,570 mg CO ₂ | und | 2,120 mg H ₂ O |
| 3,480 mg Subst. gaben | 50,0 mg CuO | | |
| (C ₁₄ H ₁₅ O ₄) ₂ Cu (557,56) | Ber. C 60,25 | H 5,4 | Cu 11,4% |
| | Gef. „ 60,44 | „ 5,45 | „ 11,46% |

4 g des Kupfersalzes werden in 50 cm³ Chloroform gelöst und die tiefgrün gefärbte Lösung zunächst mit 15 cm³, dann mit 7,5 cm³ Schwefelsäure (6,6 gew.-proz.) ausgeschüttelt, einmal mit Wasser nachgewaschen, filtriert und im warmen Luftstrom eingengt. Der Rückstand wird destilliert. Es werden 2,8 g (78,9% d. Th.) eines schwach gelb gefärbten, dickflüssigen, unter 0,4 mm Hg bei 135° siedenden Öles erhalten, welches in warmem Wasser mässig löslich ist, und mit Eisen(III)chlorid in wässrig-alkoholischer Lösung eine starke Enolreaktion gibt. $n_D^{16,5} = 1,5670$.

| | | | |
|--|---------------------------|---------|---------------------------|
| 4,970 mg Subst. gaben | 12,285 mg CO ₂ | und | 2,840 mg H ₂ O |
| C ₁₄ H ₁₆ O ₄ (248) | Ber. C 67,74 | H 6,5% | |
| | Gef. „ 67,40 | „ 6,39% | |

2-(2,3-Isopropyliden-glyceroyl)-cyclohexanon.



Zu einer Suspension von 0,8 g fein verteiltem Natrium in 8 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden 3,24 g frisch ausfraktioniertes Cyclohexanon gegeben. Das Natrium wird unter gleichzeitig auftretender kräftiger Wärme- und Gasentwicklung sehr bald gelöst. Der bald fest werdende Ansatz wird zunächst 8 Stunden bei 40° und

dann über Nacht bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Zersetzen des Ansatzes mit Eis wird dieser zur Entfernung unverbrauchten Ausgangsmaterials mehrfach mit Äther ausgeschüttelt, dann mit der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure in kleinen Portionen neutralisiert und zwischendurch ausgeäthert. Dieser ätherische Extrakt wird mit gesättigter wässriger Kupferacetatlösung geschüttelt, die stark gefärbte Ätherschicht filtriert und im warmen Luftstrom eingeengt. Es hinterbleibt eine dunkelgrüne, krystallisierte Masse, welche auf der Tonplatte von Öl befreit, mit wenig Alkohol angeteigt, abgenutscht und mit wenig Alkohol bis zur Farblosigkeit des Filtrates gewaschen wird. Ausbeute 3,0 g (35,3% d. Th.) Kupfersalz. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Aceton wird das Kupfersalz in bräunlich-grünen, langen, schmalen, sternförmig angeordneten Prismen vom Smp. 198° erhalten. Es ist leicht löslich in Chloroform, ziemlich löslich in Benzol, unlöslich in Äther und Petroläther.

| | | | |
|--|--------------------------|--------|---------------------------|
| 4,630 mg Subst. gaben | 9,530 mg CO ₂ | und | 2,780 mg H ₂ O |
| 267,8 mg Subst. gaben | 41,7 mg CuO | | |
| (C ₁₂ H ₁₇ O ₄) ₂ Cu (513,56) | Ber. C 56,07 | H 6,67 | Cu 12,38% |
| | Gef. „ 56,15 | „ 6,72 | „ 12,44% |

1,6 g des Kupfersalzes werden in 20 cm³ Chloroform gelöst und durch Schütteln mit 5 cm³ verdünnter Schwefelsäure (6,6-gew.-proz.) im Scheidetrichter zerlegt. Diese Prozedur wird noch einmal mit 2 cm³ der gleichen Säure wiederholt, die Chloroformlösung einmal mit 2 cm³ Wasser nachgewaschen, filtriert und im warmen Luftstrom eingeengt. Die kupferfreie Substanz krystallisiert während des Einengens in schönen, rechteckigen Platten vom Smp. 44—46° aus. Ausbeute 1,35 g (96% d. Th., ber. auf Kupfersalz). Sie gibt eine starke Enolreaktion mit Eisen(III)chlorid, ist leicht löslich in Chloroform, Benzol, Alkohol, Äther und kann aus 50-proz. wässrigem Alkohol umkrystallisiert werden.

| | | | |
|--|---------------------------|--------|---------------------------|
| 4,701 mg Subst. gaben | 11,035 mg CO ₂ | und | 3,320 mg H ₂ O |
| C ₁₂ H ₁₈ O ₄ (226) | Ber. C 63,71 | H 8,0% | |
| | Gef. „ 64,01 | „ 7,9% | |

Aceton-glycerinsäure-piperidid. II.

16 g Aceton-glycerinsäure-methylester werden mit 16 g wasserfreiem Piperidin in der von *A. Wohl* und *A. Lange*¹⁾ beschriebenen Apparatur 17 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und darauf der entstandene Methylalkohol mit einem Teil des Piperidins abdestilliert, bis das Thermometer 95° erreicht hatte. Nach Zugabe weiterer 8 g Piperidin wurde nochmals 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Zur Abtrennung des Piperidids wurde die tiefbraune Lösung der Destillation im Vakuum unterworfen. Es wurden unter 2 mm bei

¹⁾ B. 41, 3615 (1908).

150—155° Badtemperatur 17,8 g wasserhelles Destillat von glycerinartiger Konsistenz erhalten, welches bei erneuter Destillation, nach einem geringen Vorlauf unter 0,4 mm bei 89—91° (Bad 110—120°) überging. Ausbeute 15 g (70,4% d. Th.). $n_D^{16^\circ} = 1,4810$.

5,236 mg Subst. gaben 11,585 mg CO₂ und 4,150 mg H₂O

2,863 mg Subst. gaben 0,154 cm³ N₂ (23°, 759 mm)

152,6 mg Subst. verbrauchten 41,6 cm³ 0,1-n. Jodlösung

| | | | | |
|--|----------------------------|--------|----------------------|--------------|
| C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N (213) | Ber. C 61,83 | H 8,97 | N 6,56 | Aceton 27,2% |
| | Gef. „ 60,37 ¹⁾ | „ 8,87 | „ 6,19 ¹⁾ | „ 26,3% |

1,2-Dioxy(1,2-isopropyliden)-äthyl-methyl-keton. III.

Zu einer aus 10,6 g Magnesiumspänen unter 100 cm³ absolut trockenem Äther und 86 g Methyljodid hergestellten Lösung von Methyl-magnesium-jodid lässt man im Verlauf von 30 Minuten unter kräftigem Schütteln und guter Eiskühlung 36 g Aceton-glycerinsäurepiperidid hinzutropfen und erwärmt zum Schluss 3 Stunden im Wasserbad auf 50°. Hierbei bilden sich zwei Schichten, eine untere zähflüssige und obere leichtbewegliche, aus. Der Gesamtansatz wird in Eiskochsalz-Mischung gekühlt, mit Eis vorsichtig zersetzt und soviel gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzugefügt, dass sich das abgeschiedene Magnesiumhydroxyd nahezu löst. Nach einigem Stehen im Scheidetrichter tritt eine Trennung in zwei Schichten ein, die obere ätherische Lösung wird mit wenig Wasser gewaschen, das Washwasser mit der untern wässrigen Schicht, welche abgesaugt wird, vereinigt und viermal ausgeäthert. Die vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten, ätherischen Lösungen werden dann unter Verwendung einer gut wirkenden Kolonne eingengt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das unter 9 mm bei 57—80° übergehende wasserhelle und leichtflüssige Destillat (8,5 g) wird noch einmal fraktioniert destilliert und geht nun zum grössten Teil unter 10 mm zwischen 57 und 66° über. Ausbeute 7,5 g (30,8% d. Th.). Das Destillat enthält Spuren von Piperidin, welches durch Geruch und Lackmus nachzuweisen ist. Es ist aber für die weitere Verarbeitung rein genug.

4,843 mg Subst. gaben 10,390 mg CO₂ und 3,670 mg H₂O

4,893 mg Subst. gaben 10,500 mg CO₂ und 3,660 mg H₂O

4,698 mg Subst. gaben 10,090 mg CO₂ und 3,620 mg H₂O

| | | |
|---|----------------------------|---------------------|
| C ₇ H ₁₂ O ₃ (144) | Ber. C 58,3 | H 8,39% |
| | Gef. „ 58,54; 58,54; 58,57 | „ 8,48; 8,37; 8,62% |

2,4-Dioxo-5,6-dioxy-(5,6-isopropyliden)-hexan-1-carbonsäure-äthylester. IV.

5 g (1 Mol) der vorstehend beschriebenen Verbindung (III) werden mit 5 g (1 Mol) Oxalsäure-diäthylester gemischt und lang-

¹⁾ Die Fehler im C- u. N-Gehalt beruhen vielleicht auf einer Verunreinigung durch Piperidinsalz.

sam zu einer eisgekühlten Lösung von 0,75 g (1 Atom) Natrium in 15 cm³ absolutem Äthylalkohol gegeben. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die stark gelbrot gefärbte Lösung mit gesättigter wässriger Kupferacetatlösung versetzt und das sofort ausfallende grüne Öl durch Anreiben zur Krystallisation gebracht. Das hellgrüne Kupfersalz wird auf der Nutsche 2—3mal mit einer ganz geringen Menge Alkohol, darauf mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 4,5 g (47% d. Th.). Prismen. Smp. ca. 175° (unscharf) unter Zersetzung. Das Kupfersalz ist leicht löslich in kaltem Chloroform, Aceton, Alkohol, Essigester, schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther. Etwa beigemengtes blaues oder bräunliches Kupfersalz kann durch Aufnehmen der Substanz in Chloroform und Filtrieren abgetrennt werden. Zur Analyse wurde das Salz 30 Minuten unter 10 mm bei 55° getrocknet, wobei die Farbe etwas dunkler wird.

4,641 mg Subst. gaben 8,170 mg CO₂ und 2,340 mg H₂O

289,1 mg Subst. gaben 41,6 mg CuO

| | | | |
|---|--------------|--------|-----------|
| (C ₁₁ H ₁₅ O ₆) ₂ Cu (549,8) | Ber. C 48,02 | H 5,50 | Cu 11,57% |
| | Gef. „ 48,04 | „ 5,64 | „ 11,49% |

Zur Gewinnung der kupferfreien Substanz werden 4 g Kupfersalz in 40 cm³ Chloroform gelöst, von einer braungrünen Begleit-substanz durch Filtrieren getrennt und in der üblichen Weise durch verdünnte Schwefelsäure zerlegt. Die farblose Chloroformlösung wird im Luftstrom eingengt und der Rückstand destilliert. Ausbeute 2,5 g (70,4% d. Th., ber. auf Kupfersalz). $n_D^{10,5} = 1,4818$; Sdp. _{0,1 mm} = 96—97°. Die Substanz ist in Wasser schwer löslich, gibt mit Eisen(III)chlorid eine kräftige Enolreaktion und reduziert *Fehling'sche* Lösung erst nach längerem Kochen schwach, vielleicht weil durch die Einwirkung des Alkalis eine Sprengung der Kohlenstoffkette eintritt. Wird die Acetongruppe vorsichtig durch verdünnte Säuren — es genügt schon 12-proz. Essigsäure — abgespalten, so erhält man wässrige Lösungen, die *Fehling'sche* Lösung schon bei Zimmertemperatur reduzieren. Lässt man verdünnte Mineralsäure oder 50-proz. Essigsäure bei höherer Temperatur in einer Kohlendioxydatmosphäre auf die Substanz einwirken, so tritt neben der Abspaltung von Aceton offenbar noch ein zweiter Effekt ein, den wir in gleicher Weise auch bei den vorherbeschriebenen Dioxydiketonen beobachtet haben. Man erhält eine amorphe Substanz, die keine Enolreaktion mehr zeigt, *Fehling'sche* Lösung nicht mehr reduziert, und vermutlich durch weitere Wasserabspaltung und eventuelle Ringbildung aus dem freien Dioxydiketo-carbonsäure-ester entstanden ist. Gerade dieser Punkt scheint uns wesentlich für den Vergleich unseres synthetischen Esters bzw. der entsprechenden freien Säure mit der natürlichen Ascorbinsäure, denn die letztere

ist nach den Beobachtungen von *P. Karrer* und Mitarbeitern¹⁾ sowie von *Micheel*²⁾ ausserordentlich beständig gegenüber der Einwirkung von heissen wässrigen oder alkoholischen Säuren in Abwesenheit von Luftsauerstoff.

5,296 mg Subst. gaben 10,490 mg CO₂ und 3,190 mg H₂O
 3,452 mg Subst. gaben 3,385 mg AgJ
 C₁₁H₁₆O₈ (244) Ber. C 54,1 H 6,6 O·C₂H₅ 18,4%
 Gef. „ 54,05 „ 6,74 „ 18,81%

Die Substanz entfärbt ätherische Diazomethan-Lösung fast momentan unter Übergang in einen Enoläther, der mit Eisen(III)-chlorid keine Enolfärbung mehr gibt.

2, 4-Dioxo-5, 6-dioxy-(5, 6-isopropyliden)-hexan-1-carbonsäure-methyl-ester.

2,2 g des Acetonketons (III) werden zusammen mit 2,0 g Oxalsäure-dimethyl-ester in 12 cm³ absolutem Methylalkohol gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 0,35 g Natrium in 12 cm³ absolutem Methylalkohol getropft. Nach 2 1/2 stündigem Aufbewahren des Ansatzes bei Zimmertemperatur wird mit gesättigter wässriger Kupferacetatlösung versetzt, das in schönen Prismen sofort ausfallende Kupfersalz nach kurzer Zeit abfiltriert und mit Wasser bis zur Farblosigkeit des Filtrates gewaschen. Ausbeute 2,75 g (69,9% d. Th.). Da das hellgrüne Kupfersalz trotz schnellen Abfiltrierens noch ein in Chloroform unlösliches blaues Kupfersalz enthält, wird es zur Reinigung in Chloroform gelöst, filtriert, eingengt und zum Krystallisieren mit wässrigem Alkohol angerieben.

4,800 mg Subst. gaben 8,050 mg CO₂ und 2,160 mg H₂O
 (C₁₀H₁₃O₆)₂Cu (521,8) Ber. C 45,84 H 5,04%
 Gef. „ 45,76 „ 5,04%

Die kupferfreie Substanz wird durch Zersetzen des in Chloroform gelösten Kupfersalzes mit verdünnter Schwefelsäure gewonnen. Sdp. 0,1 mm = 87—89°. Ausbeute 51% d. Th., ber. auf Kupfersalz.

4,507 mg Subst. gaben 8,640 mg CO₂ und 2,580 mg H₂O
 1,140 mg Subst. gaben 1,160 mg AgJ
 C₁₀H₁₄O₆ (230) Ber. C 52,17 H 6,13 OCH₃ 13,47%
 Gef. „ 52,28 „ 6,41 „ 13,45%

Die Substanz gibt eine starke Enolreaktion mit Eisen(III)chlorid und reagiert kräftig mit ätherischer Diazomethanlösung unter Bildung eines Enoläthers. Leider konnten wir diesen bisher nicht zum Krystallisieren bringen. — Der Schmelzpunkt des acetonierten Dimethyl-vitamins C, mit dem wir unser synthetisches Produkt vergleichen wollten, ist 101° (*Micheel*).

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

¹⁾ *P. Karrer, G. Schwarzenbach und K. Schöpp*, *Helv.* **16**, 302 (1933).

²⁾ *F. Micheel und K. Kraft*, *Z. physiolog. Ch.* **215**, 220 (1933).