

Zusammenfassung.

1. Für die wichtigsten Metaphosphate und das Pentanatrium-tripolyphosphat werden Konstitutionsformeln vorgeschlagen, welche die Stärke der Säuren und ihre Fähigkeit zur Komplexbildung zum Ausdruck bringen.

2. Es wurde reines Natriumtrimetaphosphat dargestellt und seine Verdrängungskurve mit Chlorwasserstoffsäure elektrometrisch aufgenommen. In Übereinstimmung mit der aufgestellten Konstitutionsformel erwies sich die Trimetaphosphorsäure als eine starke Säure, ohne Neigung zur Bildung von Metallkomplexen.

3. Für technisches Metaphosphat, das frei von Polyphosphaten ist, wird ein Analysengang vorgeschlagen und an Hand von zwei Zahlenbeispielen erläutert.

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

163. 6-Desoxy-*d*-arabo-ascorbinsäure (*d*-Erythro-6-methyl-3-ketopentonsäure-lacton)

von W. Th. J. Morgan¹⁾ und T. Reichstein.

(15. IX. 38.)

Zur weiteren Prüfung der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und antiskorbutischer Wirksamkeit in der Ascorbinsäure-gruppe wurde die 6-Desoxy-*d*-arabo-ascorbinsäure (*d*-Erythro-6-methyl-3-ketopentonsäure-lacton) (IV) synthetisiert.

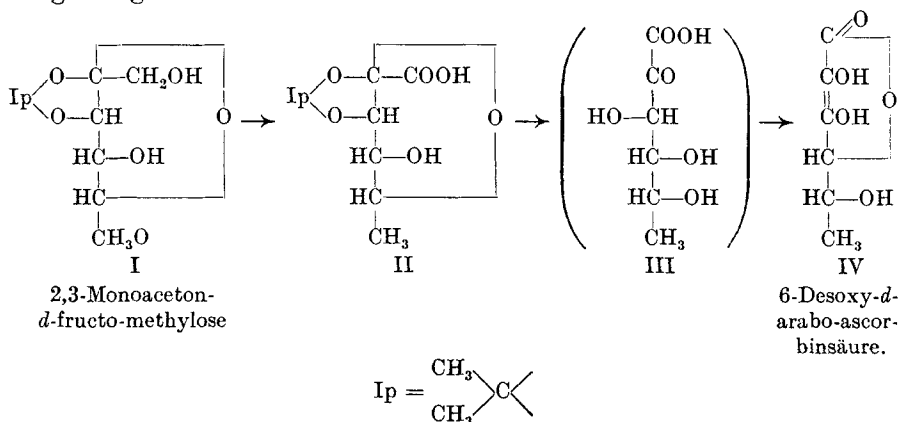
Die Herstellung der als Ausgangsmaterial benötigten 2,3-Monoaceton-*d*-fructo-methylose (I) ist vor kurzem beschrieben worden²⁾. Durch vorsichtige Oxydation mit Permanganat lässt sich bei diesem Stoff die primäre Hydroxylgruppe zur Carboxylgruppe oxydieren, und es resultiert die 2,3-Monoaceton-*d*-gluco-methylosensäure (II), die in gut krystallisierter Form erhalten werden konnte. Sie wurde weiter durch ihren krystallisierten Methylester charakterisiert.

Durch Erwärmen von (II) mit wässrig-alkoholischer Salzsäure wird die Acetongruppe abgespalten. Die entstehende freie *d*-Gluco-methylosensäure (III) ist aber unter den angewandten Bedingungen nicht beständig, sondern wandelt sich dabei gleich weiter in die 6-Desoxy-*d*-arabo-ascorbinsäure (IV) um. Die Säure (III) verhält sich dabei also ganz analog wie dies für Pentosonsäuren schon früher

¹⁾ Ich danke der *Rockefeller-Foundation* für ein Fellowship, das mir die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte.

²⁾ W. Th. J. Morgan, T. Reichstein, *Helv.* 21, 1023 (1938).

beobachtet worden war¹⁾. Immerhin wurde gefunden, dass zur möglichst vollständigen Überführung von (II) in (IV) etwas energiereichere Bedingungen günstig sind als sie beispielsweise von *H. Müller* und *T. Reichstein*²⁾ für die Umlagerung eines Isomeren benützt wurden. Insbesondere erwies sich die Anwesenheit von etwas Wasser als günstig.



Die neue Ascorbinsäure (IV) konnte bisher nicht in kristallisierte Form erhalten werden und wurde daher nur über das Bleisalz weitmöglichst gereinigt. Sie stellte dann einen farblosen Syrup dar, der in Wasser, Alkohol, Aceton und Essigester leicht und in Äther sehr wenig löslich war. Die biologische Prüfung am Meer-schweinchen ergab³⁾, dass der Stoff nur eine sehr geringe anti-skorbutische Wirksamkeit besitzt; er ist etwa 100—150 mal schwächer wirksam als *L*-Ascorbinsäure.

Errata. Gleichzeitig sollen zwei Versehen richtiggestellt werden. In der Arbeit von *H. Müller* und *T. Reichstein*, *Helv.* **21**, 273 (1938) soll es auf S. 274 in der ersten und zweiten Textzeile des Experimentellen Teils statt Monoaceton-*d*-xylonsäure heißen Monoaceton-*d*-xylosensäure, und die zugehörige Literatur Anmerkung 2 ist zu ersetzen durch *R. Prince* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 101 (1937). Auf S. 276 sind die Ausbeuten falsch berechnet; statt 50, 80 und 88% soll es heißen 34%, 58% und 63,5%.

Experimenteller Teil.

2,3-Monoaceton-*d*-gluco-methylonsäure (2,3-Monoaceton-2-keto-*d*-gluco-methylonsäure (II)).

8 g Monoaceton-*d*-fructo-methylose wurden in eine Lösung von 4,5 g Kaliumhydroxyd in 100 cm³ Wasser eingetragen und die

¹⁾ Vgl. besonders *T. Reichstein*, *Helv.* **17**, 1003 (1934); *R. Prince* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 101 (1937) sowie ²⁾.

²⁾ *H. Müller* und *T. Reichstein*, *Helv.* **21**, 293 (1938).

³⁾ Die Prüfung wurde von Herrn Prof. *V. Demole* in den Laboratorien der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, ausgeführt. Wir möchten auch an dieser Stelle dafür herzlichst danken.

Mischung auf 0° abgekühlt. Nun wurde unter starkem mechanischen Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 9,0 g Kaliumpermanganat in 200 cm^3 Wasser während 2 Stunden zugetropft und anschliessend bis zum völligen Verbrauch des Oxydationsmittels weitergerührt. Zum Schluss wurde noch 15 Minuten auf 50° erwärmt, um den Braunstein filtrierbar zu machen, und dieser darauf über wenig Kohle abgenutscht. Das fast klare Filtrat wurde nun mit verdünnter Schwefelsäure so weit neutralisiert, dass Lackmus eben noch gebläut, Phenolphthalein aber nicht mehr gerötet wurde. Die neutralisierte Lösung wurde im Vakuum bei $40\text{--}50^{\circ}$ Badtemperatur eingedampft, wobei sie sich etwas braun färbte. Der verbleibende Syrup wurde mit viel warmem Methanol versetzt, wobei dunkle Salze ausfielen, die noch mehrmals mit warmem Methanol ausgezogen wurden, bis sie frei von organischen Substanzen waren. Die braune Methanol-lösung wurde wieder im Vakuum eingedampft und der Rückstand gut getrocknet. Er wurde dann mit wenig absolutem Alkohol verflüssigt und mit einer reichlichen Menge Aceton versetzt, wodurch neuerdings dunkle Salze ausgefällt wurden, die abgenutscht und für sich nochmals aus wenig absolutem Alkohol mit viel warmem Aceton umgefällt und dann verworfen wurden. Die vereinigten Acetonlösungen wurden im Vakuum zum Syrup gedampft und zur Entfernung unveränderten Ausgangsmaterials mit wenig absolutem Alkohol verflüssigt, mit viel absolutem Äther versetzt und gut geschüttelt. Nach einigem Stehen konnte die klare Ätherlösung abgegossen werden. Die zähen Kaliumsalze wurden noch 3mal analog aus wenig Alkohol mit Äther umgefällt. Die letzte Ätherlösung hinterliess dann praktisch keinen Rückstand mehr, während beim Abdampfen der vorherigen insgesamt 4,7 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurden, das gleich für eine weitere Oxydation verwendet werden konnte.

Das in Äther unlösliche Kaliumsalz wog trocken 4,3 g. Es stellte eine hellbraune glasige Masse dar und konnte nicht krystallisiert werden. Daher wurde es wie folgt in die freie Säure übergeführt:

Es wurde in 8 cm^3 Wasser gelöst, die Lösung auf -10° abgekühlt, mit kalter 20-proz. Schwefelsäure bis zur rein blauen Reaktion auf Kongo versetzt und sofort 8 mal mit je 100 cm^3 frisch destilliertem, auf -10° vorgekühltem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden der Reihe nach zweimal mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad auf ein kleines Volumen eingedampft. Dann wurde etwa 30 cm^3 absolutes Benzol zugegeben und im Vakuum bei 20° Badtemperatur völlig von Äther befreit, wobei sofort Krystallisation eintrat. Es wurde abgenutscht, mit Benzol, dann mit Pentan gewaschen. Die fast farblosen Krystalle schmolzen bei $146\text{--}148^{\circ}$ korr. Die Mutterlauge gab bei noch-

maligem Einengen noch eine geringe Menge. Zur völligen Reinigung wurden die Krystalle im Molekularkolben bei 0,01 mm und 120—125° Badtemperatur sublimiert, das Sublimat in wenig Aceton gelöst, mit Benzol versetzt und ohne Vakuum leicht eingengt. Die Krystallisation setzte sehr bald ein. Es wurden 3,1 g farbloser flacher Nadeln erhalten, die bei 147—148° korr. schmolzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{24} = +10,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 2,2$ in Wasser) zeigten. Wenn man das zurückgewonnene Ausgangsmaterial berücksichtigt, so beträgt die Ausbeute somit 86 % der Theorie.

Für die Analyse wurde im Hochvakuum frisch sublimiert.

3,997 mg Subst. gaben 7,24 mg CO₂ und 2,35 mg H₂O

C ₉ H ₁₄ O ₆ (218,20)	Ber. C 49,54	H 6,47%
	Gef. „ 49,40	„ 6,57%

Methylester.

50 mg Säure wurden in 30 cm³ Äther gelöst und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach fünf Minuten wurde die Mischung im Vakuum eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde aus wenig Äther unter Zusatz von Pentan umkrystallisiert.

Es wurden flache, gerade abgeschnittene Nadeln erhalten, die bei 84—88° fast vollständig schmolzen, dann sofort zu einem Gewirr sehr feiner Nadeln erstarrten, die bei 95—96° endgültig schmolzen. Das Material wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm und 50—60° Badtemperatur sublimiert und nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war unverändert wie oben, auch das frisch sublimierte, nicht umkrystallisierte Material zeigte den doppelten Schmelzpunkt.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum frisch sublimiert.

3,748 mg Subst. gaben 7,126 mg CO₂ und 2,336 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₆ O ₆ (232,2)	Ber. C 51,72	H 6,94%
	Gef. „ 51,85	„ 6,99%

6-Desoxy-*d*-arabo-ascorbinsäure (*d*-Erythro-6-methyl-3-ketopentonsäure-lacton) (IV).

Die besten Ausbeuten wurden unter folgenden Bedingungen erhalten:

2 g 2,3-Monoaceton-*d*-gluco-methylosensäure (II) wurden in 42 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 8 cm³ reiner konz. wässriger Salzsäure (ca. 35-proz.) versetzt und im Rundkolben mit aufgeschliffenem Rückflusskühler insgesamt 2½ Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Durch ein Glasrohr, das ca. 20 cm tief in den Kühler tauchte, wurde ein langsamer Kohlendioxidstrom geleitet. Von Zeit zu Zeit wurden Proben von 0,3 cm³ der Lösung entnommen, mit 1 cm³ Wasser und 1 Tropfen Stärkelösung ver-

setzt und mit 0,01-n. Jodlösung titriert. Die 0,3 cm³-Proben verbrauchten nach

0	Stunden	0,01 cm ³	Jodlösung	entspr.	0,0	mg	Ascorbinsäure	= 0 %	Ausbeute
1	„	3,85	„	„	„	3,08	„	= 36%	„
1 ½	„	4,85	„	„	„	3,88	„	= 44%	„
2	„	5,95	„	„	„	4,76	„	= 54%	„
2 ½	„	6,35	„	„	„	5,08	„	= 59%	„

Die rötlichgelbe, etwas fluoreszierende Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bei 30—40° unter Vorschaltung eines Natronkalkrohres etwa 30 Minuten getrocknet.

Der rötliche Syrup wurde in etwas Methanol gelöst und tropfenweise mit verdünnter methylalkoholischer Bleiacetatlösung versetzt, bis eine auszentrifugierte Probe der Lösung sich eben als chlorionfrei erwies. (Zur Prüfung wurde die Probe der klaren Lösung mit wässriger Salpetersäure stark angesäuert und mit einem Tropfen Silbernitratlösung versetzt.) Nach erfolgter Ausfällung des Chlorions wurde das Bleichlorid abzentrifugiert und 3 mal mit wenig Methanol gewaschen. Es verbrauchte nach dem Anschlemmen mit wässriger Salzsäure nur sehr wenig Jodlösung. Die vereinigten chlorfreien Methanollösungen wurden mit lauwarm gesättigter methanolischer Bleiacetatlösung versetzt, bis keine weitere Fällung mehr entstand. Dann wurde mit demselben Volumen absolutem Alkohol verdünnt und zentrifugiert. Das fast farblose Bleisalz wurde 3 mal durch Anschlemmen mit absolutem Alkohol und Auszentrifugieren gewaschen. Dann wurde es mit wenig luftfreiem, mit Kohlendioxyd gesättigtem Wasser in einen Rundkolben gespült, unter energischem Schütteln mit Schwefelwasserstoff zerlegt, bis alle weissen Partikel verschwunden waren, und filtriert. Das wasserklare Filtrat erwies sich als bleionfrei und wurde im Vakuum bei 35° Badtemperatur möglichst rasch zum Syrup gedampft. Dieser wurde durch zweimaliges Eindampfen im Vakuum mit etwas absolutem Alkohol unter Benzolzusatz vollständig getrocknet, konnte aber bisher nicht zum Krystallisieren gebracht werden. Die Ausbeute betrug 1 g fast farbloses Produkt. Ausser in Wasser, Alkohol und Aceton war die Säure auch in Essigester löslich, sehr schwer dagegen in Äther. Bis zur biologischen Prüfung wurde sie im Vakuum eingeschmolzen aufbewahrt.

Bei einem Umlagerungsversuch von 1 g (II) ohne Wasserzusatz mit 25 cm³ 3-proz. absoluter alkoholischer Salzsäure wurden nach 5-stündigem Kochen nur 35 % Ausbeute titrimetrisch ermittelt.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (Leitung Priv.-Doz. Dr. M. Furter) ausgeführt.

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