

Der *Kuester*'schen Isomerisation ähnlich ist die Keto-Enol-Isomerisation der Benzoyl-campher, die von *Lowry*¹⁾ mit Hilfe der Mutarotation genau untersucht werden konnte. Es wurde gefunden, dass in alkoholischer Lösung die Umlagerung Enol $\rightarrow$ Keto fünfmal langsamer geht, als umgekehrt. Ob bei der raschen Keto-Enol-Umwandlung eine katalysierende Verunreinigung im Spiel war, blieb unentschieden.

Man muss daher bei diesen Arbeiten durch besondere Prüfungen die Abwesenheit solcher Störungen feststellen. Dies ist auch sowohl in der Arbeit von *G. Dienger*, als auch in derjenigen von *O. Widmer*²⁾ geschehen. In der letzteren wurde der, das einseitige Gleichgewicht kennzeichnende, Kurvenknick beim Zerfall des Pyrogallolcarbonates in wässriger Lösung in, wie es schien, einwandfreier Weise nachgewiesen. Leider haben *Berthoud* und *Porret*³⁾ bei einer Nachprüfung unserer Messungen den Knick nicht finden können. Ich kann den Messungen aus *Berthoud*'s Laboratorium nicht kritisch begegnen. Augenblicklich steht hier Versuch gegen Versuch. Die Untersuchung müsste erneut aufgenommen werden.

Zürich, Physik.-chem. Laborat. d. Eidgen. Techn. Hochschule.
Februar 1934.

52. Synthese der Ascorbinsäure und verwandter Verbindungen nach der Oson-Blausäure-Methode

von T. Reichstein, A. Grüssner und R. Oppenauer.

(14. II. 34.)

Vor einiger Zeit hatten wir eine Methode zur Synthese der Ascorbinsäure und verwandter Stoffe angegeben⁴⁾, die auf der Anlagerung von Blausäure an Ozone und nachträglicher saurer Verseifung beruht.

Dieselbe Reaktion ist fast gleichzeitig von *Ault*, *Baird*, *Carrington*, *Haworth*, *Herbert*, *Hirst*, *Percival*, *Smith* und *Stacey*⁵⁾ zu demselben Zweck benützt worden. Diese Autoren zeigten, dass eine sehr praktische Ausführungsform dadurch erzielt werden kann, dass statt freier Blausäure und wenig Cyanid eine wässrige Lösung von Kaliumcyanid bei Gegenwart von Calciumchlorid auf das Oson zur

¹⁾ *Lowry*, *Mac Conkey* und *Burgess*, Soc. **1928**, 1333. Auch in der Diss. von *Mac Conkey*, Beiträge zur Kenntnis der dynamischen Isomerie, Genf, 1929.

²⁾ Z. physikal. Ch. [A] **140**, 161—193 (1929).

³⁾ J. chim. phys. **30**, 453 (1933).

⁴⁾ Helv. **16**, 1019 (1933); vgl. daselbst die früheren Publikationen.

⁵⁾ Soc. **1933**, 1419. Vgl. dort die frühere Publikation. Ferner die soeben erschienene Arbeit von *Baird*, *Haworth*, *Herbert*, *Hirst*, *Smith* und *Stacey*, Soc. **1934**, 62.

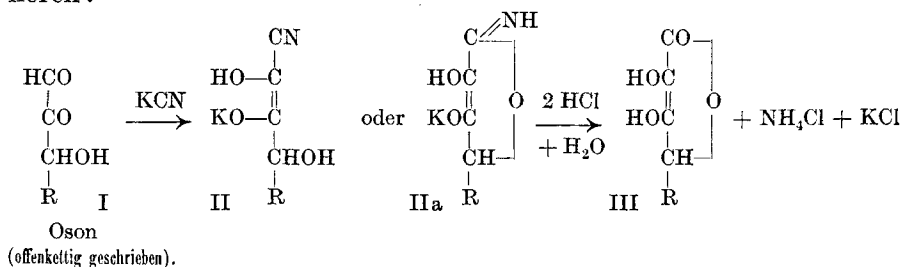
Einwirkung gebracht wird. Es soll dann in ca. 10 Minuten fast quantitative Umsetzung unter gleichzeitiger Entwicklung von einem Mol Ammoniak und Bildung einer stabilen Pseudoform erfolgen, die durch nachträgliches Erwärmen mit wässriger Salzsäure in die fertige Ascorbinsäure umgelagert wird.

Den ersten Teil dieser Angaben können wir bestätigen. Bei Anwendung von Kaliumcyanid in stark verdünnter wässriger Lösung ist die Reaktion in 10 Minuten fast quantitativ¹⁾. Einen Einfluss des Calciumchlorids konnten wir dagegen nicht beobachten, ebenso wenig die Abspaltung von Ammoniak. Damit entfällt auch der einzige Grund, die entstehenden Zwischenprodukte als stabile Pseudoformen aufzufassen. Sie stellen in Wirklichkeit Nitrile dar (oder sekundäre Umwandlungsprodukte derselben, auf jeden Fall sind sie stickstoff-haltig), also die normalen Zwischenstufen, denen erwartungsgemäss²⁾ bereits das Reduktionsvermögen der fertigen Ascorbinsäure zukommt.

Ganz rein krystallisiert haben wir bisher allerdings nur das schwer lösliche und darum leicht erhältliche Nitril aus dem d-Glucoson erhalten, bei der Ascorbinsäure selber begnügten wir uns mit dem Nachweis, dass das Primärprodukt stickstoffhaltig ist und erst bei der Hydrolyse mit Salzsäure in Ascorbinsäure und Ammoniumchlorid zerfällt. Eventuell soll später auf diese Produkte noch zurückgekommen werden.

Aus einem Addendum der soeben erschienenen Arbeit von *Baird, Haworth, Herbert, Hirst, Smith und Stacey*³⁾ ersehen wir, dass diese Forscher den Körper $C_7H_{11}O_6N$ aus Glucoson ebenfalls erhalten haben und für denselben die cyclische Imidoäther-formel (IIa) vorschlagen; wir glauben also, dass sie mit der Streichung der Pseudoformen einverstanden sind.

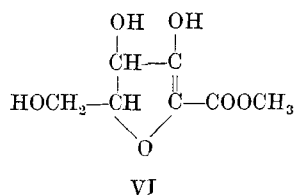
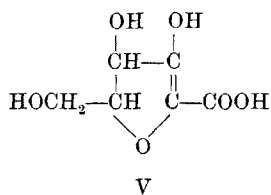
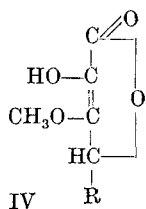
Die Reaktion mit Kaliumcyanid ist somit wie folgt zu formulieren:



¹⁾ Der glattere Reaktionsverlauf mit Kaliumcyanid ist verständlich, wenn man bedenkt, dass das primär entstehende Nitril (II) bereits sauer reagiert und somit die kleine Menge Alkali, die als Katalysator früher benutzt wurde, sofort neutralisiert und unwirksam macht. Bei Verwendung von Kaliumcyanid dagegen wird gerade ebensoviel des sauren Körpers gebildet, als Kation aus dem Cyanid freigesetzt wird.

²⁾ Vgl. *Helv.* **16**, 1025 (1933) etc.

³⁾ *Soc.* **1934**, 62.



Bezüglich der Formulierung des Kaliumsalzes an der 3-ständigen Hydroxylgruppe vergleiche die Überlegungen bei der Reduktinsäure¹⁾ (Cyclische 1,3-Enole sind Säuren, cyclische 1,2-Enole. verhalten sich phenol-artig). In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, dass der grosse Unterschied in der Acidität der zwei enolischen Hydroxyle der Ascorbinsäure und ähnlicher Körper auch leicht mit Diazomethan nachgewiesen werden kann. Das 3-ständige, stark saure Hydroxyl reagiert praktisch momentan, sodass nach kurzer Einwirkung in der Kälte der krystallisierte 3-Mono-methyl-äther (IV) gebildet wird, der nicht mehr reduziert und kaum sauer ist, dafür aber zum Unterschied von freier Ascorbinsäure eine sehr beständige und intensiv violett-blaue Eisen(III)chloridreaktion gibt, genau wie der analog gebaute Reduktinsäure-monomethyl-äther²⁾ und der Mono-methyl-äther des Reduktions von *Euler* und *Martius*³⁾. Analog reagiert bei der Methylierung auch Aceton-ascorbinsäure und die zu erwähnenden, mit Ascorbinsäure verwandten Verbindungen, soweit untersucht.

Diese Mono-methyl-derivate haben noch ein besonderes Interesse dadurch, dass ihre Eigenschaften nur mit einer Lactonformel⁴⁾ in Einklang stehen, denn z. B. die alte furoide Formel (V) von *Micheel* und *Kraft*⁵⁾ würde für ein neutrales Mono-methyl-derivat zwangsläufig die Formel (VI) ergeben. Da an dem, für das Ausgangsmaterial (V) angenommenen System nichts geändert ist, so ist mit dieser Formulierung absolut nicht einzusehen, warum das Mono-methyl-derivat nicht reduzieren sollte⁶⁾.

Nach der Oson-Blausäure-Methode haben wir bisher die folgenden Verbindungen hergestellt: (In Klammern die Nomenklatur der englischen Autoren⁷⁾).

- 1a und 1b d- und l-Threo-3-keto-hexonsäure-lacton (d- und l-Ascorbinsäure)
- 2a und 2b d- und l-Erythro-3-keto-hexonsäure-lacton (d- und l-Arabo-ascorbinsäure)
- 3 d-Arabo-3-keto-heptonsäure-lacton (d-Gluco-ascorbinsäure)
- 4 d-Lyx-3-keto-heptonsäure-lacton (d-Galacto-ascorbinsäure)
- 5 l-Xylo-3-keto-heptonsäure-lacton (l-Gulo-ascorbinsäure)

¹⁾ Helv. 17, 390 (1934).

²⁾ Helv. 16, 988 (1933) und ¹⁾.

³⁾ A. 505, 73 (1933).

⁴⁾ *Hirst, Percival, Smith*, Nature 131, 617 (1933).

⁵⁾ Z. physiol. Ch. 215, 215 (1933) und früher.

⁶⁾ Ob die in der Formel (V) enthaltene Gruppierung $-\text{COH}=\text{COR}-\text{COOH}$, bei der die 2-ständige Enolgruppe veräthert ist, überhaupt reduziert, steht bis heute nicht fest.

⁷⁾ Soc. 1934, 62.

Ausser Nr. 2a und Nr. 5 sind die genannten Körper von den englischen Autoren¹⁾ ebenfalls hergestellt und bereits beschrieben worden, sodass wir uns im experimentellen Teil auf kurze Daten und eventuelle Ergänzungen beschränken.

Nr. 2a ist ferner von *Ohle*²⁾, sowie von *Maurer* und *Schiedt*³⁾ auf anderem Wege bereitet worden. Wir stellten eine Probe auf dem von *Maurer* und *Schiedt* beschriebenen Wege unter zweckentsprechender Vereinfachung der Aufarbeitung her und konnten feststellen, dass der Körper in der Tat mit dem nach der Oson-Blausäure-Methode bereiteten identisch ist, was nach der kürzlich publizierten neuen Ascorbinsäure-Synthese⁴⁾ auch nicht anders zu erwarten war.

Von der C₆-Reihe sind somit alle 4 theoretisch zu erwartenden Isomeren bekannt, von der C₇-Reihe nur 3 Vertreter in je einer Form, vom letzten Isomeren (Ribose-Konfiguration) ist bisher weder l- noch d-Form hergestellt.

Nach den soeben erhaltenen Resultaten der physiologischen Prüfung durch Herrn Dr. *Demole* im Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, besitzen Nr. 1a, 2b, 3, 4 und 5 bis zu einer Dosis von 20 mg täglich per os an Meerschweinchen keine antiskorbutische Wirkung. Bei Nr. 5 trat zwar in der höchsten versuchten Dosis von 20 mg täglich eine gewisse günstige Wirkung auf (verminderte Gewichtsabnahme und normale Festigkeit der Knochen), dagegen war das Symptombild des Skorbut, das auf einer hämorrhagischen Diathese beruht, unbeeinflusst geblieben. Die Tiere gingen auch ohne Ausnahme zugrunde. Von den bisher untersuchten Verbindungen entfaltete lediglich Nr. 2a antiskorbutische Wirksamkeit, es waren davon aber ca. 20 mg erforderlich, um 1 mg l-Ascorbinsäure (Nr. 1b) zu ersetzen. (Vgl. die analogen Resultate von *Euler*, sowie von *Dalmer* und *Moll*⁵⁾). Dabei wurde wiederum eine gewisse Aufspaltung der Symptome beobachtet, indem ungenügende Mengen von Nr. 2a (z. B. 10 mg täglich) das Knochensymptom rascher beeinflussten als die inneren Blutungen (und rascher als ungenügende Mengen, z. B. 0,5 mg l-Ascorbinsäure).

Wie aus diesen Resultaten hervorgeht, ist die biologische Wirksamkeit ausserordentlich konfigurations-spezifisch. Eine notwendige Bedingung scheint d-Konfiguration des C₁-Atoms zu sein, (eine solche besitzen nur Nr. 1b und 2a und nur diese erweisen sich als wirksam, allerdings sehr verschieden stark). Es soll durch Herstellung entsprechend gebauter Verbindungen der Heptonsäure-Reihe (aus l-Glucoson, l-Galaktoson oder d-Guloson) geprüft werden, ob diese Bedingung auch hier hinreichend ist, um antiskorbutische Wirksamkeit zu erzielen.

Experimenteller Teil.

Herstellung der Osone.

Die 4 isomeren Pentosazone wurden mit Benzaldehyd gespalten, wobei durch geringe Variation der angewandten Mengen noch eine Steigerung der Ausbeute erzielt werden konnte, sonst wurde genau nach der gegebenen Vorschrift⁶⁾ verfahren, z. B. wurden für 30 g

¹⁾ Soc. 1934, 62.

²⁾ Z. angew. Ch. 46, 399 (1933) und die soeben erschienene Arbeit B. 67, 324 (1934).

³⁾ B. 66, 1054 (1933).

⁵⁾ Z. physiol. Ch. 222, 116 (1934).

⁴⁾ Helv. 17, 311 (1934).

⁶⁾ Helv. 16, 1025 (1933).

l-Arabinosazon 500 cm³ Alkohol (92-proz.), 3,8 Liter heisses destilliertes Wasser, 30 g Eisessig und 48 g Benzaldehyd verwendet. Nach 1½-stündigem Kochen wurde unter Rühren langsam auf 50° erkalten gelassen (ca. 1½ Stunden), dann durch direktes Eintragen von viel Eis ganz abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und die hellgelbe Lösung 3 mal mit viel Äther ausgeschüttelt. Weiter wie beschrieben. Ausbeute: 6 g im Hochvakuum getrocknetes l-Arabinoson (ca. 40% der Theorie), das nach Umsatz mit Kaliumcyanid 5,7 g aktives Material anzeigte (Jodtitration nach Zusatz von Salzsäure auf Äquivalent 88 bezogen).

Die Hexosazone wurden nach *E. Fischer* mit konz. Salzsäure gespalten¹⁾; hierbei hat es sich als nötig erwiesen, der bleihaltigen Lösung vor der Fällung mit Bariumhydroxyd etwas Bleiacetat zuzugeben, da sich sonst oft ein erheblicher Teil des Osons in nicht reproduzierbarer Weise der Fällung als Bleisalz entzieht, was die oft bemängelten Ausbeuten verschiedener Autoren²⁾ nach dieser Methode erklärt.

20 g reines, fein gepulvertes Hexosazon wurden mit 200 cm³ reiner konz. Salzsäure (eisenfrei) genau nach *E. Fischer*¹⁾ gespalten und das Phenylhydrazin-chlorhydrat bei -15° auf einer Glasfilternutsche abgesaugt. Das auf 2 Liter verdünnte Filtrat wurde unter Kühlung mit Bleicarbonat verrührt, bis Kongopapier nicht mehr gebläut wurde, und hierauf vom Niederschlag abgesaugt. Die gelbe Lösung wurde jetzt zunächst mit einer Lösung von 10 g Bleiacetat in 100 cm³ Wasser versetzt, dann liess man unter starker Kühlung mit Kältemischung und gutem Rühren Barytwasser zulaufen, bis Phenolphthaleinpapier deutlich gerötet wurde. Weiter genau nach *E. Fischer*. Es gelingt auf diese Weise leicht, aus 20 g Glucosazon regelmässig 4 g reines Glucoson zu erhalten (= ca. 40% der Theorie). Beim Galaktoson waren die Ausbeuten ca. 2,5 g und beim l-Guloson nur ca. 1,5 g, so dass beim letzteren die Spaltung mit Benzaldehyd eher vorteilhafter, wenn auch mühsamer ist.

Allgemeines Verfahren zur Bereitung der 3-Keto-zuckersäuren aus den Osonen.

Die nachfolgende, als günstig befundene Vorschrift ergab sich als Kombination von eigenen, sowie von Beobachtungen der englischen Autoren.

Bei den über das Bleisalz erhaltenen Hexosonen wurde mit Vorteil direkt die erhaltene wässrige Lösung verwendet, wie sie aus dem Bleisalz erhalten wird, nach Entfärbung mit Kohle. Der Gehalt wird ungefähr bestimmt durch Fällung mit Phenylhydrazin und Essigsäure (1 Stunde bei 38°, dann 15 Minuten bei 0°) oder ein-

¹⁾ B. 22, 87 (1889).

²⁾ Vgl. z. B. *Neuberg* und *Kitasato*, Bioch. Z. 207, 217, 230 (1929).

facher durch 15 Minuten langes Stehenlassen mit einem geringen Überschuss an Kaliumcyanid, Ansäuern mit Salzsäure und Jodtitration. (Zeigt die erste Titration, dass man die Menge des Kaliumcyanids nicht richtig getroffen hat, so ergibt eine zweite Probe unter Berücksichtigung des ersten Rohwertes genügend genaue Resultate).

Die durch Spaltung mit Benzaldehyd gewonnenen Ozone werden durch Trocknung im Hochvakuum bei 40—50° vollständig von Essigsäure befreit, gewogen, in 60—80 Teilen destilliertem Wasser gelöst, mit Kohle entfärbt, abgesaugt und die klare Lösung nach vollständiger Vertreibung der Luft durch Stickstoff kurz vor Zugabe des Kaliumcyanids eventuell mit etwas Natronlauge fast neutralisiert.

6 g Oson in ca. 400 cm³ luftfreiem Wasser werden bei ca. 15—20° mit einer Lösung von 3,6 g Kaliumcyanid in etwas Wasser versetzt und in Stickstoffatmosphäre 10—15 Minuten stehen gelassen. Hierauf gibt man Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zu (ca. 6 cm³ konz. HCl) und dampft im Vakuum auf ca. 20 cm³ ein. (Im Falle des Glucosons fällt hier das Nitril fast quantitativ aus, siehe weiter unten. Es kann dann natürlich separat bearbeitet werden, was aber nicht notwendig ist.) Der Rückstand wird mit Kohlensäure-gesättigtem Wasser in ein kleines Kölbchen gespült, so dass insgesamt ca. 50 cm³ entstehen, mit 10 cm³ konz. Salzsäure versetzt und nach Entfernung der Luft durch Evakuieren oder Verdrängen mit Kohlendioxyd gut verschlossen 30—40 Stunden auf 48—50° erwärmt. Hierauf dampft man bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum zur Trockne (Wasserbad maximal 40°), nimmt den festen Rückstand mit absolutem Alkohol auf, saugt die anorganischen Salze ab und wäscht sie mit etwas absolutem Alkohol, bis sie inaktiv sind. Die ca. 80 cm³ betragende Lösung wird mit dem 10-fachen Volum frisch destillierten Äthers versetzt und nach einigem Stehen die überstehende Lösung durch ein mit Äther befeuchtetes Filter gegossen. Der Niederschlag, der noch ca. 30% aktives Material enthält, wird wieder in ca. 80 cm³ absolutem Alkohol gelöst und erneut mit der 10-fachen Menge Äther gefällt; sollte der nunmehr ausfallende Niederschlag noch erheblich aktiv sein, so muss die Fällung noch ein drittes Mal wiederholt werden, worauf der Niederschlag verworfen werden kann, da er nur noch unbedeutende Reste aktiven Materials enthält. (Die Ätherfällung gelingt nur wie hier aus saurer Lösung; enthält das Material die Ascorbinsäure teilweise als Salz, so geht das aktive Material stets zum grossen Teil in den Niederschlag und eine Trennung wird illusorisch.) Die klaren Lösungen werden durch Destillation von Äther befreit, zuletzt im Vakuum, und zu der kalten alkoholischen Lösung alkoholisches Bleiacetat zugegeben, bis nichts mehr ausfällt und eine auszentrifugierte Probe

der Lösung inaktiv geworden ist. (Bei neuen Körpern, bei denen man nicht über Impfkristalle verfügt, ist es vorsichtig, die Fällung partiell auszuführen, so dass zunächst nur so viel Bleiacetat zugefügt wird, bis eine auszentrifugierte Probe des Niederschlages nach gutem Auswaschen mit Alkohol gerade eben etwas aktiv geworden ist, dann fällt man erst die ganze Menge aktiver Substanz aus.) Das quantitativ ausgefallene Bleisalz wird auszentrifugiert oder abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Hierauf schwemmt man es mit Kohlensäure-gesättigtem Wasser auf und behandelt mit Schwefelwasserstoff in der Kälte unter Schütteln, bis alle weissen Klümpchen zerfallen sind, saugt das Bleisulfid ab, wäscht mit etwas Wasser nach und dampft die fast farblose Lösung im Vakuum bei maximal 40° Wasserbadtemperatur zum Syrup.

Die so hergestellten, farblosen oder leicht gelblich gefärbten Syrupe krystallisierten beim Impfen stets sofort, oft schon spontan während oder kurz nach dem Eindampfen, sonst längstens nach 12-stündigem Stehen, wenn sie in etwas Methanol gelöst, mit frisch destilliertem Äther bis zur starken Trübung versetzt und dann mit Pentan ganz ausgefällt bei 0° aufgestellt wurden.

Zur Reinigung wurde mit wenig absolutem Alkohol angerieben, abgesaugt und mit wenig desselben Lösungsmittels nachgewaschen, eventuell kann auch Aceton verwendet werden. Für die leicht löslichen Derivate aus Arabinoson hat sich Butylalkohol bewährt. Zur Analyse wurden alle Verbindungen aus $\frac{1}{2}$ Teil kochendem Wasser umkrystallisiert und mit etwas Alkohol gewaschen und durchweg prachtvoll krystallisiert erhalten, in zwei Fällen als Monohydrate. Ca. 30% bleiben dabei durchschnittlich in der Mutterlauge, können aber daraus grösstenteils wieder regeneriert werden.

d-Erythro-3-keto-hexonsäure-lacton (d-Arabo-ascorbinsäure).

Aus d-Arabinoson wie oben. 2 g Oson gaben titrimetrisch ermittelt ca. 1,2 g, wovon 0,5 g in Krystallen isoliert wurden. Aus $\frac{1}{2}$ Teil Wasser in farblosen, wasserfreien glänzenden Körnern vom Smp. 174° korr. (Zers.).

$$[\alpha]_D^{16,5} = -17^{\circ} \text{ (c = 1,8 in 0,01-n. wässriger Salzsäure).}$$

Eine Probe wurde hergestellt durch Umlagerung von 2-Ketogluconsäure-methylester unter den Bedingungen, wie sie bei der analogen Herstellung von l-Ascorbinsäure aus 2-Keto-l-gulonsäure beschrieben wurden¹⁾. Der Körper zeigte analoge Eigenschaften, einen Smp. 169—170° korr. (Zers.); die Mischprobe gab keine Depression.

¹⁾ Helv. 17, 390 (1934).

l-Erythro-3-keto-hexonsäurelacton (l-Arabo-ascorbinsäure).

Aus 6 g l-Arabinoson wurden 0,7 g Krystalle erhalten, während titrimetrisch am Anfang ein Gehalt von ca. 5,7 g ermittelt worden war. Aussehen und Eigenschaften wie d-Form. Smp. 170° korr. (Zers).

$[\alpha]_D^{16,5^{\circ}} = +21,5^{\circ}$ ($c = 0,93$ in Methanol) und $+17^{\circ}$ ($c = 1,82$ in 0,01-n. wässriger Salzsäure).

d,l-Erythro-3-keto-hexonsäurelacton (d,l-Arabo-ascorbinsäure).

Aus gleichen Mengen d- und l-Form, Smp. 000°.

$[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ($c = 0,00$ in Methanol).

d-Arabo-3-keto-heptonsäure-lacton (d-Gluco-ascorbinsäure).

20 g Glucosazon gaben 3,8 g titrimetrisch ermitteltes Rohprodukt, daraus 2 g Krystalle, die 1 Mol Wasser enthalten (lufttrocken nach 2 Stunden).

$C_7H_{10}O_7 \cdot H_2O$	Ber. C 37,50	H 5,36%	Säure-äquivalent 224
	Gef. „ 37,77	„ 5,53%	„ 219

Das Jodäquivalent betrug 108 (Ber. 112).

Die farblosen Nadeln schmolzen unscharf bei ca. 101—105° unter Gasentwicklung, erstarrten hierauf wieder, um gegen 192° korr. unter Zersetzung neuerdings zu schmelzen. Das Krystallwasser wird bei 70° im Hochvakuum relativ leicht abgegeben.

$[\alpha]_D^{14,5^{\circ}} = -37,8^{\circ}$ ($c = 2,41$ in 0,01-n. wässriger Salzsäure) auf wasserfreie Substanz berechnet.

d-Lyxo-3-keto-heptonsäure-lacton (d-Galacto-ascorbinsäure).

20 g Galaktosazon gaben nur 0,4 g Krystalle, während die Menge des Rohproduktes zu 1,02 g titriert wurde. Die farblosen Nadeln stellen ein sehr stabiles Hydrat dar. Sie schmelzen gegen 100° unter Gasentwicklung, ohne bei weiterem Erwärmen zu erstarren. Trocknet man sie längere Zeit im Hochvakuum bei 70°, so ist noch nicht alles Wasser entwichen, die Probe schmolz wieder gegen 100°, erstarrte dann aber rasch wieder, um bei 134—135° unter lebhafter Zersetzung zu schmelzen. Zur Analyse wurde 2 Stunden an der Luft getrocknet.

$C_7H_{10}O_7 \cdot H_2O$	Ber. C 37,50	H 5,36%	Säure-äquiv. 224	Jod-äquiv. 112
	Gef. „ 37,52	„ 5,47%	„ 222	„ 109

$[\alpha]_D^{14,5^{\circ}} = -5,8^{\circ}$ ($c = 2,17$ in 0,01-n. wässriger Salzsäure)

l-Xylo-3-keto-heptonsäure-lacton (l-Gulo-ascorbinsäure).

l-Gulosazon wurde aus l-Sorbose bereitet und, aus Alkohol umkrystallisiert, in kanariengelben feinen Nadelchen erhalten. 40 g Osazon gaben knapp 1 g reine Krystalle, während titrimetrisch der

Gehalt zu 2,1 g ermittelt worden war. Farblose wasserfreie Krystalle, Smp. 183—184° korr. (Zers).

$C_7H_{10}O_7$	Ber. C 40,76	H 4,89%
	Gef. „ 40,89	„ 4,44%

$[\alpha]_D^{18} = -19,0^{\circ}$ ($c = 1,37$ in 0,01-n. wässriger Salzsäure) und $-21,6^{\circ}$ ($c = 1,15$ in Wasser).

Die Drehungswerte in Wasser sind stets mit einer kleinen Unsicherheit behaftet, daher zogen wir vor, in 0,01-n. wässriger Salzsäure zu messen, wobei kleine Mengen Alkali aus dem Glas neutralisiert werden.

Nachweis des Stickstoffgehaltes bei der vermeintlichen Pseudo-d-Ascorbinsäure.

3 g d-Xylosen in 200 cm³ Wasser wurden, wie oben beschrieben, mit 1,8 g Kaliumcyanid in wenig Wasser versetzt, 15 Minuten stehen gelassen, mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und im Vakuum bei 35° Wasserbadtemperatur stark eingengt, dann im Hochvakuum ganz zur Trockne gebracht. Das Primärprodukt erwies sich in absolutem Alkohol viel schwerer löslich als Ascorbinsäure und wurde daher zunächst mit absolutem Methanol von der Hauptmenge Kaliumchlorid befreit. Die Methanollösung wurde zum dünnen Syrup eingengt und vorsichtig mit viel absolutem Alkohol versetzt, wobei noch eine geringe Menge anorganischen Materials gefällt wurde. Die erneut filtrierte Lösung enthielt jetzt nach der Titration ca. 1,55 g aktives Material auf Ascorbinsäure berechnet. Die ausgefällten Salze erwiesen sich als praktisch frei von Ammoniumchlorid. Die Alkohollösung wurde im Vakuum zum Syrup eingedampft, der stark stickstoffhaltig war; beim Anreiben mit wenig absolutem Alkohol ging zuerst alles in Lösung, mit etwas mehr desselben Lösungsmittels konnte ein festes Pulver erhalten werden, das aber keinen ganz einheitlichen Eindruck machte, in viel absolutem Alkohol jedoch vollständig löslich war. Eine vollständige Reinigung wurde nicht versucht. Der Syrup wurde wie üblich mit 7,5-proz. Salzsäure 30 Stunden bei 48° hydrolysiert, im Vakuum zur Trockne gebracht und lieferte nach der Behandlung mit absolutem Alkohol jetzt ca. 0,4 g reines Ammoniumchlorid, während aus der Lösung 0,8 g reine d-Ascorbinsäure isoliert wurden.

d-Arabo-3-keto-heptonsäure-nitril (?). Primärprodukt aus d-Glucoson und Blausäure.

Glucoson aus 20 g d-Glucosazon wurde, wie oben allgemein beschrieben, mit 2,5 g Kaliumcyanid umgesetzt. Nach 10 Minuten bei 16° wurde mit Salzsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion versetzt, worauf der Gehalt, in einer kleinen Probe ermittelt, 3,8 g Keto-heptonsäure-lacton entsprach. Es wurde im Vakuum stark eingengt, wobei sich schon während des Eindampfens sehr reichlich

feine Krystalle abschieden. Als die Flüssigkeitsmenge nur noch ca. 30 cm³ betrug, wurde abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser und Alkohol gewaschen. Ausbeute 3,3 g. Die Mutterlauge enthielt nach der Titration noch 0,5 g auf Lacton berechnet.

Zur Analyse wurde aus viel kochendem Wasser umkrystallisiert und mit Alkohol gewaschen. Im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₇ H ₁₁ O ₆ N	Ber. C 40,96	H 5,41	N 6,82%
	Gef. „ 40,93	„ 5,45	„ 6,73%

Der Körper ist viel schwächer sauer als Ascorbinsäure, rötet aber Lackmus deutlich und löst sich leicht in Alkalien. Aus dieser Lösung wird er, wenn nicht lange gestanden und nicht zu verdünnt, mit Säure wieder gefällt. Starke Säure löst ebenfalls relativ leicht, in Wasser und Alkohol ist er recht schwer löslich. Er zeigt die typische Reduktionswirkung der Ascorbinsäure und verwandter Stoffe. Ein Schmelzpunkt kann nicht beobachtet werden, da über 200° allmähliche Zersetzung und Dunkelfärbung eintritt.

$[\alpha]_D = \text{ca.} -18,6^\circ$ ($c = 0,70$ in 2-n. Salzsäure, möglichst rasch nach der Auflösung, in Wasser und Alkohol ist die Löslichkeit zu gering).

2 g wurden mit Salzsäure, wie beschrieben, hydrolysiert und gaben reines Ammoniumchlorid, sowie 1 g krystallisiertes d-Arabo-3-keto-heptonsäure-lacton.

l-Ascorbinsäure-3-mono-methyl-äther (IV).

1 g l-Ascorbinsäure wurde in ca. 20 cm³ absolutem Methanol gelöst, auf -10° abgekühlt und unter lebhaftem Umschwenken bei dieser Temperatur eine ätherische Lösung von Diazomethan zulaufen gelassen, bis eben eine gelbe Farbe bestehen blieb. Nun wurde im Vakuum zum Syrup eingedampft, dieser in wenig Methanol aufgenommen, mit absolutem Äther bis zur starken Trübung und dann mit Pentan bis zur vollständigen Fällung versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei 0° war der zunächst klare Syrup zu einem Krystallkuchen erstarrt. Zur Reinigung wurde aus Methanol-Äther umkrystallisiert. Farblose Nadelchen, Smp. 120—122°.

$[\alpha]_D^{19} = +42^\circ$ ($c = 0,715$ in absolutem Methanol)

C ₇ H ₁₀ O ₆	Ber. C 44,19	H 5,30%
	Gef. „ 44,16	„ 5,25%

Der Körper ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Methanol, schwer in Äther, unlöslich in Petroläther usw. Die wässrige Lösung reagiert auf Lackmus neutral, reduziert weder Jodlösung noch Silbernitrat noch Dichlorphenol-indophenol und gibt mit einem Tropfen Eisen(III)chlorid eine beständige, intensiv violettblaue Farbreaktion¹⁾.

¹⁾ In kleiner Menge entsteht daneben eine Substanz vom Smp. 150—152° korr. Zers., die neutral reagiert, Jodlösung nicht reduziert und auch keine Eisen(III)chloridreaktion gibt. Die Analyse stimmt auf dieselbe Bruttoformel. Farblose Körner aus Methanol.

C ₇ H ₁₀ O ₆	Ber. C 44,19	H 5,30%
	Gef. „ 44,25	„ 5,20%

Acetonverbindung des l-Ascorbinsäure-3-methyläthers.

0,3 g Aceton-l-ascorbinsäure wurden wie oben methyliert. Das Rohprodukt erstarrte sehr rasch, als die Lösung desselben in wenig absolutem Äther mit etwas Pentan versetzt angerieben wurde. Aus Äther-Pentan farblose Krystallblättchen, Smp. 88—90°.

$[\alpha]_D^{100} = \text{ca.} + 20^0$ ($c = 1,235$ in Methanol mit nicht ganz reiner Probe gemessen).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$	Ber. C 52,15	H 6,13%
	Gef. „ 52,38	„ 5,84%

Der Körper ist in Wasser etwas schwerer löslich als die nicht acetonierte Verbindung, er löst sich dagegen glatt in Äther. Die wässrige Lösung zeigt dieselben Eigenschaften wie beim nicht acetonierten Produkt erwähnt.

Die Mikroanalysen verdanken wir den Herren Dr. *M. Furter*, *H. Gysel* und *Frl. T. Ziegler*.

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

53. The Primary Product of the Synthesis of Ascorbic Acid and its Analogues.

Observations complementary to the preceding paper,

by **W. N. Haworth** and **E. L. Hirst**.

(24. II. 34.)

It has been shown in previous papers¹⁾ that during the synthesis of ascorbic acid and its analogues by the addition of hydrogen cyanide to an osone an intermediate labile product is formed. This is characterised by its reducing properties which are similar to those of ascorbic acid but it differs from the latter substance by possessing an absorption band in the ultra violet at λ 275 $m\mu$. It is readily convertible into the true ascorbic acid (or analogue) by digestion with mineral acid. We designated the substance, provisionally, *ψ*-ascorbic acid and in view of the fact that its properties seemed to warrant further study we attempted to isolate it. Owing to unfavourable solubilities this has not been practicable up to the present in the case of the synthesis which proceeds from xylosone, but the corresponding substance obtained from glucosone (I) can be isolated readily in the crystalline condition²⁾. A study of the properties of the intermediate substance reveals that it contains nitrogen and has the empirical formula $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$, corresponding with that of the nitrile (II) and hydrolysis to the nitrogen free gluco-ascorbic acid (IV) occurs only at a later stage in the synthesis. The properties of the substance are, however, also consistent with the view that its structure is that of the cyclic imine (III) and the evidence which inclines us to favour this formulation may be summarised as follows.

¹⁾ J. Soc. Chem. Ind. **52**, 645 (1933); Soc. **1933**, 1419; **1934**, 62.

²⁾ Soc. **1934**, 66.