

242. Kurt Maurer und Bruno Schiedt: Zur Darstellung des Iso-Vitamins C (*d*-Arabo-ascorbinsäure) (II. Mitteil.)¹⁾.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Jena.]

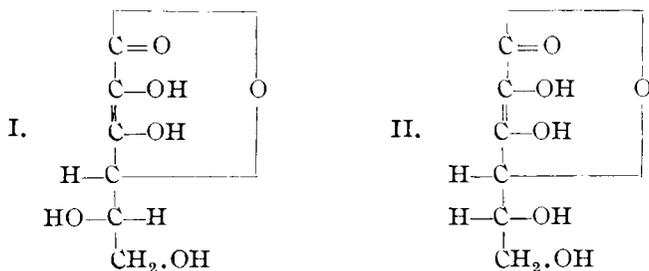
(Eingegangen am 16. Juni 1934.)

Zur Synthese der verschiedenen stereoisomeren Ascorbinsäuren sind 2 Wege beschrieben worden: 1) Man gewinnt aus einem Pentosazon das zugehörige Pentoson, addiert an dieses Blausäure, die sich an die Aldehydgruppe anlagert, und verseift zur Carbonsäure, die, in ihr Lacton übergeführt, die Konstitution einer Ascorbinsäure besitzt. Dieser Weg hat 2 Nachteile: Die Darstellung des Osos macht Schwierigkeiten, die Abtrennung der Ascorbinsäure aus dem Reaktionsprodukt ist langwierig und mit großen Verlusten verbunden, so daß beispielsweise aus 30 g *l*-Xylosazon nur 0.3 g Ascorbinsäure erhalten wurden²⁾.

2) Man geht von einer α -Keto-hexonsäure aus, deren Ester leicht durch Wasserstoff- oder Hydroxyl-Ionen unter Verlust von Alkohol und Wasser in eine Substanz der Ascorbinsäure-Konstitution übergeht. Auch die Umwandlung der Säure selbst oder ihres Salzes ist unter den verschiedensten Bedingungen studiert worden (Micheel, Reichstein, Ohle), es hat sich gezeigt, daß nur die vor Jahresfrist erstmalig gemachten Angaben von K. Maurer und Schiedt¹⁾, sowie von H. Ohle und Erlbach³⁾ praktisch brauchbare Ergebnisse liefern. Als Ausgangsmaterial diente der 2-Ketogulonsäure-ester, zu dessen etwas verkürzter Darstellung wir weiter unten noch Angaben machen.

Dieser Ester wird in Methanol-Lösungen durch Zusatz von Natrium-methylat sofort z. T. in iso-ascorbinsaures Natrium übergeführt (Jodtitration), das als schwachgelbes Pulver ausfällt. Aus heißem Wasser umkrystallisiert, erhält man das Natriumsalz des Iso-Vitamins C in derben Krystallen, aus 200 g Ester durchschnittlich 130 g Natriumsalz. Auch die Darstellung der freien Säure macht keine Schwierigkeiten.

Unsere Methode ist auf 2-Keto-hexonsäuren allgemein anwendbar, Reichstein erhielt aus 2-Keto-gulonsäure-ester⁴⁾ in guter Ausbeute das Vitamin C (I), das von unserem Präparat (II) nur durch die sterische Anordnung am C-Atom 5 unterschieden ist.



¹⁾ I. Mitteil.: B. **66**, 1054 [1933]. Wir schlagen den Namen „Iso-Vitamin C“ für das *d*-Erythro-3-ketohexonsäure-lacton vor, da diese von uns vor Jahresfrist bereits synthetisierte Verbindung das einzige Isomere zum natürlichen Vitamin C ist, das anti-skorbutisch wirkt.

²⁾ Reichstein, Helv. chim. Acta **16**, 1031 [1933].

³⁾ B. **67**, 324 [1934].

⁴⁾ Helv. chim. Acta **17**, 311 [1934].

Sehr bemerkenswert ist, daß von den verschiedenen stereomeren Verbindungen, die alle synthetisch gewonnen wurden, nur die beiden formulierten anti-skorbutisch wirksam sind. Bei qualitativ gleicher Leistung wirkt das Iso-Vitamin C ungefähr 20-mal schwächer, als die gleiche Menge natürlichen C-Vitamins⁵⁾.

Die Konstitution der synthetischen Verbindung ist von H. Erlbach und H. Ohle⁶⁾ als Lacton sichergestellt worden. Die chemischen Eigenschaften sind mit denen des Vitamins C weitgehend übereinstimmend. Oxydiert man mit zwei Atomen Jod, so wird das Diketon gebildet, die Drehung steigt dabei von $[\alpha]_D = -21.5^{\circ}$ auf $[\alpha]_D = +92.5^{\circ}$. Das Oxydationsprodukt ist neutral. Reduziert man wieder mit Schwefelwasserstoff, so erreicht die Drehung wieder den Ausgangswert, und das Spiel kann von neuem beginnen.

Die ausgezeichnete Reduktionswirkung der Substanz hat uns veranlaßt, ihre Wirkung auf die photographische Platte zu untersuchen. Es zeigte sich dabei, daß die Ascorbinsäure und unser Isomeres im Vergleich mit den gebräuchlichen aromatischen Entwicklersubstanzen diesen bedeutend überlegen sind, da sie viel klarere und kontrast reichere Negative bei ungefähr gleicher Korngröße der Silberteilchen liefern. Wir prüften auch Eulers Reduktion, das aber als Entwicklersubstanz nicht sehr geeignet ist. Gegenüber aromatischen Entwicklern hat das Ascorbinsäure-Präparat den großen Vorteil, auch nach längerem Gebrauch die Platten nicht durch Oxydations- und Zersetzungsprodukte zu verschleiern und zu verfärben. Die Haltbarkeit der Lösungen ist ungefähr die Gleiche wie die der bekannten Entwickler⁷⁾.

Beschreibung der Versuche.

2-Keto-gluconsäure-ester.

Zur Darstellung der Ausgangsmaterialien wurde im wesentlichen nach den Angaben H. Ohles⁸⁾ verfahren, bei größeren Ansätzen haben sich einige Abänderungen als zweckmäßig und zeitsparend erwiesen. 1) Diaceton-fructose wird genau nach Ohles Vorschrift gewonnen. Aus 1 kg Puderzucker werden im Mittel 500 g Diaceton-fructose erhalten. 2) Bei der Oxydation zum Kaliumsalz der Diaceton-2-keto-gluconsäure war es vorteilhaft, dieses vom mitentstandenen Kaliumsulfat zu trennen. Um dies zu erreichen, wird die mit Schwefelsäure genau neutralisierte Oxydations-Lösung auf dem Wasserbade soweit eingedampft, bis sich auf der Oberfläche keine Krystallhaut von Kaliumsulfat mehr abscheidet, dann wird abgesaugt, das Kaliumsulfat mit Alkohol gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Ausbeute: 550–600 g diaceton-2-keto-gluconsaures Kalium aus 500 g Diaceton-fructose⁹⁾. 3) 500 g des Kaliumsalzes werden zu 3 l Wasser gelöst, mit 60 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und bei 50⁰ bis zur Erreichung einer konstanten Drehung aufbewahrt (etwa 48 Stdn., $\alpha_D = -7.5^{\circ}$). Mit der berechneten Menge Baryt wird unter Rühren die Schwefelsäure ausgefällt,

⁵⁾ Dalmer u. Moll, Ztschr. physiol. Chem. **222**, 116 [1934].

⁶⁾ B. **67**, 555 [1934].

⁷⁾ Die Ausführung der photographischen Arbeiten hatte in dankenswerter Weise Hr. cand. chem. G. Zapf übernommen.

⁸⁾ B. **63**, 843 [1930].

⁹⁾ Trotz zahlreicher Versuche gelang es uns nicht, den Methylester direkt aus dem K-Salz der Diaceton-2-keto-gluconsäure nach den Angaben Ohles in befriedigender Ausbeute darzustellen.

abzentrifugiert und die blanke Lösung im Vakuum bei 50–60° eingedampft. Der gelegentlich schon krystallisierende Rückstand wird mit 2 l Methanol und 50 ccm konz. Schwefelsäure übergossen und 4 Stdn. rückfließend gekocht. Nach dem Filtrieren und Abkühlen krystallisiert der 2-Keto-gluconsäure-methylester größtenteils aus (180 g). Die Mutterlauge wird noch einmal mit dem abfiltrierten Rückstand 3 Stdn. gekocht, wieder filtriert und eisgekühlt. Ausbeute: 30 g. Schmp. 173°.

Iso-Vitamin C.

208 g Ester werden mit 2 l Methanol übergossen und dazu eine Lösung von 23 g Natrium im 500 ccm Methanol gegeben. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade geht der Ester in Lösung und gleichzeitig scheidet sich ein gelbes Pulver aus. Nachdem der Ester vollständig gelöst ist (1/2 Stde. bei 50°), wird abgesaugt und der gelbe Niederschlag über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das Filtrat wird mit 100 ccm Wasser versetzt, worauf nach kurzer Zeit die Krystallisation vom Natriumsalz des Iso-Vitamins beginnt. Ausbeute 50 g. Der erhaltene gelbe Niederschlag wird mit 600 ccm Aceton oder Methanol übergossen, mit 35 g konz. Schwefelsäure versetzt und bis zum Verschwinden des gelben Pulvers geschüttelt. Aus der filtrierten und im Vakuum eingeengten Lösung krystallisieren 60–70 g Iso-ascorbinsäure aus.

Zur Darstellung des Natriumsalzes wird das gelbe Pulver in der nötigen Menge heißen Wassers gelöst und erkalten gelassen; oder die freie Säure in heißem Wasser gelöst, die berechnete Menge Natriumbicarbonat zugefügt und gekühlt. Ausbeute an Salz quantitativ.

Zur völligen Reinigung wird die Iso-ascorbinsäure in wenig siedendem Dioxan gelöst; beim Abkühlen bilden sich langsam derbe Krystalle. Durch allmählichen Zusatz von Aceton wird auch der Rest schön krystallisiert erhalten. Schmp. der so gereinigten Substanz 168°. $[\alpha]_D = -21.95^{\circ}$ in Wasser.

Titrationen: 1 g Iso-Vitamin wird zu 25 ccm Wasser gelöst: 5 ccm auf 10 ccm aufgefüllt und im 1-dcm-Rohr polarisiert:

$$[\alpha]_D = (-0.44^{\circ} \times 100) : (0.2 \times 10) = -22^{\circ}.$$

5 ccm der Lösung werden mit Jod oxydiert und auf 10 ccm aufgefüllt.

$$[\alpha]_D = (+1.85^{\circ} \times 100) : (0.2 \times 10) = +92.5^{\circ}.$$

5 ccm der Lösung werden mit Jod austitriert und mit Schwefelwasserstoff reduziert. Nach 12 Stdn. Stehen wird der Schwefelwasserstoff durch Kohlendioxyd vertrieben, filtriert und auf 10 ccm aufgefüllt.

$$[\alpha]_D = (-0.43^{\circ} \times 100) : (0.2 \times 10) = -21.5^{\circ}.$$

10 ccm $n/_{10}$ -Jodlösung werden mit der eben nötigen Menge Iso-Vitamin entfärbt (0.088 g), dann mit $n/_{10}$ -NaOH gegen Methylrot titriert. Verbrauch werden 10 ccm $n/_{10}$ -NaOH zur Neutralisation des gebildeten Jodwasserstoffes. Das Oxydationsprodukt ist demnach neutral.

Zur Herstellung der Entwickler-Lösung werden in 1000 ccm Wasser gelöst: 10 g Iso-Vitamin, 135 g Na_2SO_3 kryst., 65 g Soda und 2 g Bromkalium.