

Bei der Wiederholung der Oxydation wurde unter Weglassung der Methylierung die freie Säure gewonnen. Sie ging bei 140°/0.15 mm über.

4.830 mg Sbst.: 13.22 mg CO₂, 5.40 mg H₂O. — 137.5 mg Sbst. verbraucht. 5.3 ccm *n*/₁₀-NaOH.

C₁₆H₃₂O₂. Ber. C 74.93, H 12.58, Mol.-Gew. 256.
Gef. „, 74.65, „, 12.51, „, 259.

Von dieser Säure wurden 800 mg in 25 ccm Alkohol gelöst, mit *n*/₁₀-NaOH neutralisiert, mit einem Tropfen *n*/₁₀-HCl versetzt, so daß Lackmuspapier ganz schwach gerötet wurde, und mit der berechneten Menge *p*-Bromphenacyl-bromid 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Der Ester schied sich beim Erkalten ölig ab. Nach dem Abgießen der überstehenden Flüssigkeit wurde der Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen, aus dem er sich nach längerem Stehen im Eisschrank in glänzenden farblosen Blättchen abschied. Der *p*-Bromphenacylester schmolz bei etwa 25°.

4.730, 4.610 mg Sbst.: 10.98 mg CO₂, 3.45 mg H₂O, 18.73 mg AgBr.

C₂₄H₃₇O₃Br. Ber. C 63.55, H 8.22, Br 17.63.
Gef. „, 63.31, „, 8.16, „, 17.29.

91. Burckhardt Helferich und Otto Peters: Eine neue Ascorbinsäure-Synthese.

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

(Eingegangen am 9. Februar 1937.)

Die bisher veröffentlichten Ascorbinsäure-Synthesen gehen entweder von der gleichen Anzahl Kohlenstoffatome aus, wie die Synthese nach Reichstein aus Sorbit über Sorbose zur *l*-Ascorbinsäure¹⁾. Diese Methode ist an die Gewinnung der entsprechenden Ketose, in diesem Fall der Sorbose und ihrer geeigneten Aceton-Derivate geknüpft. Oder es wird nach einer älteren Methode aus dem Oson des nächst-niederen Zuckers unter Anlagerung von Blausäure die um ein Kohlenstoffatom reichere Ascorbinsäure aufgebaut²⁾. Diese Methode ist allgemeinerer Anwendung fähig, gibt aber in den bis jetzt bekannten Fällen mäßige Ausbeuten.

Schon vor mehreren Jahren haben wir daher nach einem weiteren Weg zum Aufbau von Ascorbinsäuren gesucht und ihn in der folgenden Methode gefunden. Es lassen sich ganz allgemein Aldosen mit Glyoxylsäureester im alkalischen Medium so kondensieren, daß, vergleichbar der Benzoinkondensation des Benzaldehyds mittels Cyaniden, die um zwei Kohlenstoffatome reichere Ascorbinsäure entsteht. Die Abspaltung des Alkohols unter Bildung des inneren Lactons geht gleichzeitig vor sich (Formulierung A).

¹⁾ T. Reichstein u. A. Grüssner, Helv. chim. Acta **17**, 311 [1934].

²⁾ Haworth u. Mitarbeiter, Journ. chem. Soc. London **1933**, 1419; T. Reichstein u. Mitarb., Helv. chim. Acta **16**, 561 [1933].

Die ersten Versuche wurden mit Glucose (I) gemacht. In wäßrig-alkoholischer Lösung konnte die Kondensation zwischen dieser Aldose und Glyoxylsäure-äthylester (II) z. B. mit Natriumcyanid durchgeführt werden. Sorgfältiger Ausschluß von Sauerstoff, z. B. durch einen Stickstoffstrom, ist erforderlich. Die Entstehung der Glucohepto-ascorbinsäure (III) gibt sich schon in der Lösung durch Reduktion von Jod (nach dem Ansäuern) und durch Entfärben von Indophenol zu erkennen. Die Anreicherung der Substanz über das Bleisalz läßt sich — wie in früheren Fällen beschrieben³⁾ — erreichen. Auf eine Reindarstellung wurde verzichtet, da die Substanz offenbar nur sehr geringe Krystallisationsneigung zeigt.

Die Kondensation, die sich auch auf alle anderen Aldosen ausdehnen läßt, gibt verschiedene Ausbeuten je nach dem angewandten Zucker. Bei Verwendung von *l*-Threose entsteht die *l*-Xylo-ascorbinsäure, das Vitamin C.

Besondere Vorteile gewinnt die neue Synthese dadurch, daß man nicht die freien Aldosen zu verwenden braucht, sondern von Derivaten ausgehen kann, die bei den Bedingungen der Kondensation in die gewünschten Aldosen übergehen. Es können z. B. Acetyl-Derivate der Aldosen zur Kondensation mit Glyoxylsäure-ester herangezogen werden. Im wäßrig-alkalischen Kondensationsmilieu werden die Acetylgruppen durch Verseifung, in alkoholisch-alkalischer Lösung durch Umesterung entfernt.

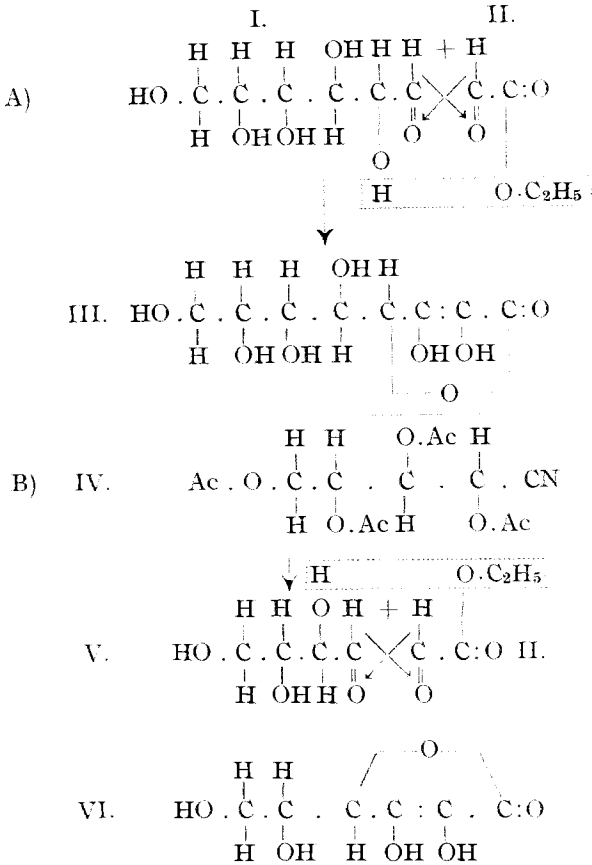
Besonders gut reagieren die acetylierten Cyanhydrine. Im folgenden (Reaktionsfolge B) sind Versuchangaben gemacht über die Verwendung von Tetracetyl-*d*-threose-cyanhydrin⁴⁾ (IV). Durch Abspaltung von Acetylgruppen und von Blausäure geht diese Substanz in *d*-Threose über (V). Die Kondensation mit Glyoxylsäure-ester (II) im gleichen alkalischen Milieu, mit den gleichen alkalischen Mitteln, die diese Abspaltung bewirken — z. B. Natriummethylat, Natriumhydroxyd, Alkalicarbonat u. a. — führt in einer Operation zur *d*-Xylo-ascorbinsäure (VI), dem optischen Antipoden des Vitamins C. Bei Verwendung von Tetracetyl-*l*-threose-cyanhydrin gewinnt man so das Vitamin C selbst⁵⁾.

Ob die verschiedenen Reaktionen — Verseifung bzw. Umesterung der Acetylgruppen, Abspaltung des Alkohols zum Lacton, die Kondensation selbst — „gleichzeitig“ oder „nacheinander“ vor sich gehen und in welcher „Reihenfolge“, ist nicht näher untersucht; es ist für die praktische Ausführung auch belanglos. Wesentlich ist, daß alle Reaktionen im gleichen Milieu recht glatt verlaufen können.

³⁾ z. B. Svirbely u. Szent. Györgyi, Biochem. Journ. **27**, 279; Chem.-Ztg. **57** II, 1391 [1933].

⁴⁾ Maquenne, Compt. rend. Acad. Sciences **130**, 1402 [1900].

⁵⁾ Das Verfahren, zu dem unsere Arbeiten bis ins Jahr 1933 zurückgehen, ist am 30. Juli 1934 zum Patent angemeldet. Später stellten wir fest, daß P. T. Sah an schwer zugänglicher Stelle — Science Rep. Nat. Tsing Hua Univ. **2**, 167 [1933] — unter anderem die Entstehung von Ascorbinsäure aus *l*-Threose und Glyoxylsäure (nicht -ester!) diskutiert, ohne Versuche dazu durchzuführen oder reproduzierbare Versuchangaben zu machen.



Beschreibung der Versuche.

d-Xylo-ascorbinsäure.

Das für die Kondensation nötige Tetracetyl-*d*-threose-cyanhydrin wird leicht nach der von A. Wohl für die Arabinose beschriebenen Methode⁶⁾ aus *d*-Xylose erhalten. Der Äthylester der Glyoxylsäure kann z. B. nach Criegee, Kraft und Rank⁷⁾ aus Weinsäure-diäthylester mit Bleitetracetat gewonnen werden.

Eine Mischung von 1 Mol. Tetracetyl-*d*-threose-cyanhydrin und 2 Mol. Glyoxylsäure-äthylester in Methanol wird unter sorgfältigem Ausschluß von Sauerstoff (Stickstoffstrom) mit 3 Mol. Natriummethylat in Methanol versetzt und etwa 5 Min. am Rückflußkühler gekocht. Dabei färbt sich die Lösung gelb, und es scheidet sich ein Niederschlag ab. Dieser besteht zu einem erheblichen Teil aus dem Natriumsalz der *d*-Ascorbinsäure, ein anderer Teil ist in der Flüssigkeit gelöst. Die Lösung wird, ohne zu filtrieren, mit alkohol. Salzsäure angesäuert und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Dabei geht die bei der Kondensation freigewordene Blausäure mit über. Der Rückstand wird mit absol. Alkohol aufgenommen.

⁶⁾ A. Wohl, B. **32**, 3666 [1899].

⁷⁾ A. **507**, 159 [1933].

Es bleibt Kochsalz zurück. Aus der alkohol. Lösung wurde die *d*-Xylo-ascorbinsäure bei den ersten Versuchen über das Bleisalz gereinigt³⁾ und so in krystallinem Zustand gewonnen.

Spätere Versuche ergaben die Möglichkeit, direkt aus der alkohol. Lösung die *d*-Ascorbinsäure beim Eindampfen krystallin abzuscheiden. Bei sorgfältigem Ausschluß von Sauerstoff, besonders solange die Kondensationslösung noch alkalisch ist, läßt sich die durch Titration mit Jod in saurer Lösung feststellbare Ausbeute an Ascorbinsäure leicht auf über 70% steigern. Bei sorgfältiger Leitung der Kondensationstemperatur läßt sich diese Ausbeute noch weiter bis nahe an die theoretische erhöhen. An diesen späteren Versuchen ist Hr. Herbert Schwarz wesentlich beteiligt.

Die Eigenschaften der so hergestellten und wenn nötig durch Umkrystallisieren gereinigten *d*-Ascorbinsäure entsprechen in jeder Hinsicht denjenigen des in der Literatur beschriebenen Antipoden des Vitamins C. Die Gewinnung des Vitamins selbst aus dem entsprechenden *l*-Threose-Derivat deckt sich naturgemäß in allen Einzelheiten mit der Gewinnung der *d*-Verbindung.

Hrn. Erich Günther sind wir für Unterstützung bei Herstellung des Ausgangsmaterials zu Dank verpflichtet.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

92. R. Klement: Entgegnung zu der Bemerkung von Th. Gassmann¹⁾ zu meiner Arbeit: Der Carbonatgehalt der anorganischen Knochensubstanz und ihre Synthese²⁾.

[Aus d. Institut für anorgan. Chemie d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 15. Januar 1937.)

Mir ist völlig unverständlich, weshalb Gassmann meine Analysen als „unrichtig, ja bedenklich“ ablehnt. Gassmann findet für das Verhältnis $\text{Ca}:\text{PO}_4:\text{CO}_3$ im gesunden Menschenknochen 1:0.574:0.082³⁾ bzw. 10:6:1; ich finde für eben dieses Verhältnis 1:0.576:0.099 und 1:0.559:0.108 bzw. 10:6:1; also innerhalb der analytischen Fehlergrenzen bzw. bei der Verschiedenheit des Untersuchungsmaterials das gleiche! Es ist aber nicht richtig, allein aus diesem analytisch ermittelten Verhältnis etwas über den Hauptbestandteil der anorganischen Knochen- und Zahnschubstanz aussagen zu wollen, da diese außer Ca, PO_4 und CO_3 auch noch Na, K, Mg und F enthält, die Gassmann unberücksichtigt läßt. Um nach den heutigen Anschauungen über den Hauptbestandteil der Knochensubstanz etwas auszusagen, ist eine röntgenographische Untersuchung unerläßlich. Durch diese von R. Klement und G. Trömel⁴⁾, R. Klement²⁾ und anderen Verff.⁵⁾ ausgeführte Untersuchung ergibt sich mit Bestimmtheit, daß Hydroxyl-apatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ der Hauptbestandteil der an-

¹⁾ B. 70, 41 [1937].

²⁾ R. Klement, B. 69, 2232 [1936].

³⁾ Die Angabe Gassmanns 1:574:0.82 und 1:58:0.88 dürfte auf ein Versehen zurückzuführen sein.

⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. 213, 263 [1932].

⁵⁾ M. A. Bredig, Ztschr. physiol. Chem. 216, 239 [1933]; W. F. Bale u. H. C. Hodge, Naturwiss. 24, 141, 636 [1936]; H. Möller u. G. Trömel, Naturwiss. 24, 377 [1936].