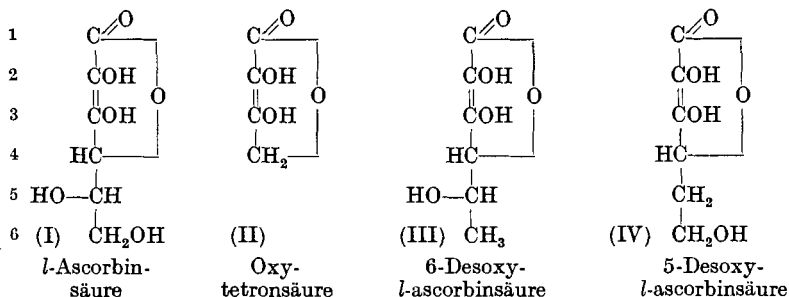


35. Synthese der 6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure¹⁾

von H. Müller und T. Reichstein.

(10. II. 38.)

Es sind heute eine ganze Reihe von Stoffen bekannt, die anti-skorbutische Wirksamkeit besitzen; sie gehören alle der Ascorbinsäure-Gruppe an²⁾. Am stärksten wirksam ist die natürliche *l*-Ascorbinsäure (I). Wird in ihrer Molekel an den Kohlenstoffatomen 1, 2, 3 und 4 irgend eine wesentliche Änderung vorgenommen, so wird die Wirksamkeit völlig zerstört; dazu genügt schon die Änderung der Konfiguration von Kohlenstoffatom Nr. 4. Ferner ist bekannt, dass die „hydroxylierte Seitenkette“ (in Formel I durch die Kohlenstoffatome 5 und 6 repräsentiert) oder ein Teil von ihr für die biologische Wirksamkeit unerlässlich ist, denn die Oxy-tetronsäure (II)³⁾ ist völlig unwirksam. Hingegen kann die Seitenkette etwas variiert werden, ohne die Wirksamkeit ganz zu zerstören. So lässt sich die Konfiguration des Kohlenstoffatoms Nr. 5 ändern und weiter auch die Kette durch Methyl- oder Oxymethyl-Gruppen verlängern, wobei Stoffe entstehen, die noch eine gewisse, wenn auch meist erheblich schwächere Wirksamkeit zeigen⁴⁾.



Unbekannt war bisher vor allem, ob beide Hydroxyle in 5- und 6-Stellung wirklich nötig sind. Zur Entscheidung wurde zunächst die 6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure (III) auf folgendem Wege synthetisiert.

Als Ausgangsmaterial diente die 2,3-Monoaceton-*l*-sorbomethyllose (V)⁵⁾, die durch vorsichtige Oxydation mit Permanganat in

¹⁾ Auszug aus der Diss. H. Müller, die demnächst erscheint.

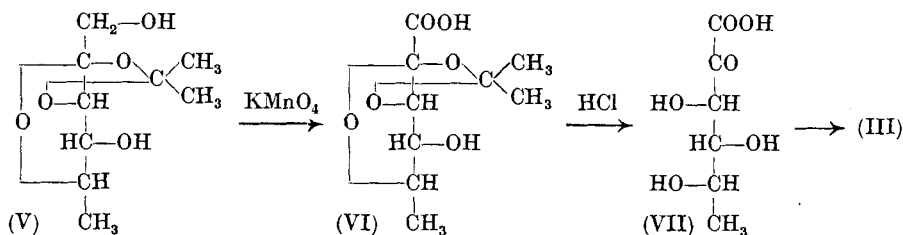
²⁾ Eine scheinbare Ausnahme machen die Ester der *l*-Gulosonsäure, die ebenfalls stark wirksam sind, sie werden aber in vivo in Ascorbinsäure umgelagert.

³⁾ F. Micheel, F. Jung, B. **66**, 1291 (1933); **67**, 1660 (1934).

⁴⁾ Vgl. die Literaturzusammenstellung bei T. Reichstein, V. Demole, Festschrift für E. C. Borell, Basel 1936.

⁵⁾ Vgl. H. Müller, T. Reichstein, vorstehende Arbeit.

mässiger Ausbeute in die 2,3-Monoaceton-*l*-sorbomethylosensäure (VI) übergeführt werden konnte, deren Isolierung in reinem, krystallisiertem Zustand gelang. Durch Verkochen derselben mit alkoholischer Salzsäure wird in guter Ausbeute direkt (III) erhalten, wobei die freie Osonsäure (VII) als Zwischenprodukt anzunehmen ist.



Die so gewonnene 6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure erwies sich nun bei der biologischen Prüfung am Meerschweinchen¹⁾ als stark wirksam. Dies zeigt, dass für die Wirksamkeit prinzipiell eine Hydroxylgruppe in der Seitenkette ausreichend ist; jedoch ist noch nicht bewiesen, dass diese sich wirklich in 5-Stellung befinden muss. Es soll gelegentlich versucht werden, auch die 5-Desoxy-*l*-ascorbinsäure (IV) zu synthetisieren. Erst wenn diese Verbindung sich als unwirksam erweist, kann in der Ascorbinmolekel ein definierter Bezirk abgegrenzt werden, der für die Wirksamkeit unumgänglich nötig ist. Er würde die Kohlenstoffatome 1 bis 5 umfassen, wobei lediglich am fünften die räumliche Anordnung der Hydroxylgruppe nicht streng eingehalten werden muss.

Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil.

2,3-Monoaceton-2-keto-*l*-gulomethylonsäure (VI) (= 2,3-Monoaceton-*l*-gulomethylosensäure).

Es wurde ähnlich verfahren wie bei der Herstellung der Monoaceton-*d*-xylonsäure²⁾. 7,9 g 2,3-Monoaceton-*l*-sorbomethylose (V) wurden in eine Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 100 cm³ Wasser eingetragen und die Lösung auf 0° abgekühlt. Nun wurde unter starkem mechanischen Rühren eine Lösung von 8,4 g Kaliumpermanganat in 190 cm³ Wasser während ca. 2 Stunden zugetropft und bis zur völligen Entfärbung weitergerührt. Zum Schluss wurde noch 15 Minuten auf 50° erwärmt und darauf der Braunstein über wenig gewaschener Kohle abgenutscht. Das fast klare Filtrat wurde nun mit

¹⁾ Vgl. den folgenden Bericht von Hrn. Prof. *V. Demole*, der die Prüfung im Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel, ausführte, wofür auch hier verbindlichst gedankt sei.

²⁾ *T. Reichstein* und *A. Grüssner*, *Helv.* **17**, 320 (1934).

verdünnter Schwefelsäure so weit neutralisiert, dass Lakmus gerade noch blau, Phenolphthalein aber nicht mehr rot angefärbt wurde. Die neutralisierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, wobei sie sich stark braun färbte, und der verbleibende Syrup mit viel warmem Methanol versetzt, wobei reichlich anorganische Salze ausfielen. Diese wurden filtriert und mit heissem Methanol gewaschen, bis sie frei von organischer Substanz waren. Die stark braun gefärbte Lösung wurde wieder im Vakuum zum Syrup eingedampft, mit wenig abs. Alkohol verflüssigt und mit viel Aceton versetzt, wobei reichlich braunes Material ausgefällt wurde, das gut mit Aceton gewaschen und nochmals aus wenig abs. Alkohol mit Aceton gefällt wurde. Die filtrierten Acetonlösungen wurden im Vakuum eingedampft. Aus dem zurückgebliebenen Syrup konnte ein krystallisiertes Kaliumsalz der Ketosäure nicht erhalten werden. Zur Reinigung wurden daher durch mehrmaliges Ausschütteln mit viel Äther zunächst die Reste von unveränderter Monoaceton-*l*-sorbomethylose ausgezogen. Es wurden 2,3 g erhalten. Hierauf liess sich die freie Säure in reiner Form wie folgt bereiten: Der Syrup wurde in ca. 5 cm³ Wasser gelöst, auf -10° abgekühlt, unter Eis-Kochsalzkühlung mit starker Schwefelsäure gerade deutlich kongosauer gemacht und sofort mit viel auf -10° vorgekühltem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden sofort mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zum Syrup eingedampft und dieser im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Ausbeute an roher Säure ca. 2 g. Nach ca. ¼ Stunde begann die Säure aus dem Syrup zu krystallisieren. Sie wurde nun in wenig heissem Aceton gelöst, mit etwas Benzol versetzt und die Mischung im Vakuum stark eingengt. Beim Impfen krystallisierte die Säure aus der klaren Lösung in schönen, gerade abgeschnittenen Nadeln, die abgenutscht und mit Benzol gewaschen wurden. Sie zeigte einen Schmelzpunkt von 160—160,5° korr. und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +13,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$ in Wasser), etwa 15 Minuten nach dem Lösen, die nach 1 Stunde auf $[\alpha]_D^{20} = +18,3^{\circ} \pm 1^{\circ}$ anstieg.

Die Säure ist leicht löslich in Wasser, Aceton, Alkohol und Äther, ziemlich schwer löslich in Benzol und unlöslich in Petroläther.

Zur Analyse wurde sie im Hochvakuum bei 0,002 mm und 150° Blocktemperatur sublimiert. Sie schmolz dann bei 161° korr.

5,1 mg Subst. gaben	9,29 mg CO ₂	und	3,02 mg H ₂ O
	C ₉ H ₁₄ O ₆ (218,1)	Ber. C	49,51 H 6,40%
		Gef. „	49,67 „ 6,62%

Methylester.

100 mg Säure vom Smp. 160° wurden in 30 cm³ Äther gelöst und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Mischung wurde 5 Minuten stehen gelassen und dann im Vakuum eingedampft. Der krystallisierte Rückstand wurde

aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden schöne Nadeln vom Smp. 87—88° erhalten, die im Hochvakuum bei 0,001 mm und 80° Blocktemperatur unzersetzt sublimiert werden können. Das Sublimat schmolz bei 88°.

6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure (III).

1,6 g 2,3-Monoaceton-2-keto-*l*-gulomethylonsäure wurden in 60 cm³ 1,5-proz. abs. alkoholischer Salzsäure gelöst und im Schliffkölbchen unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Die Umlagerung wurde wie üblich durch Entnahme einer kleinen Portion der Lösung, Zusatz von 4 Teilen Wasser und 2 Tropfen Stärkelösung und Titration mit 0,01-n. Jodlösung verfolgt.

0,3 cm ³ Lösung verbrauchen nach 1 Stunde	2,5 cm ³ Jodlg. entspr. 50% Ausbeute
0,3 „ „ „ „ 2 „	4,3 „ „ „ 80% „
0,3 „ „ „ „ 3 „	4,7 „ „ „ 88% „

Nach 3 Stunden wurde abgekühlt und die fast farblose Lösung im Vakuum eingedampft. Der zurückgebliebene Syrup wurde im Hochvakuum unter Vorschaltung eines Natronkalkrohres gut getrocknet und von der Salzsäure möglichst befreit. Es wurde 1 g klarer, schwach bräunlich gefärbter Syrup erhalten, der direkt erst dann krystallisiert werden konnte, als Impfkrystalle vorlagen. Er wurde dann in wenig trockenem Essigester gelöst und geimpft. Die Krystallisation setzte sofort ein. Nach 1-stündigem Stehen wurde abgenutscht, mit Essigester und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Aus der Mutterlauge wurde durch Einengen noch eine weitere Menge erhalten, insgesamt etwa 600 mg. Das Produkt lässt sich aus Essigester sehr gut umkrystallisieren und bildet in reinem Zustand farblose Körner, die bei 167—168° korr. schmelzen und eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{22} = +36,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in 0,01-n. wässriger Salzsäure) zeigen. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, schwer in Essigester und fast unlöslich in Äther. Sie lässt sich im Hochvakuum in kleinen Mengen unzersetzt sublimieren. Im Molekularkolben sublimierte sie bei 0,001 mm und 160° Badtemperatur¹⁾.

Reinigung über das Bleisalz. Diese bewährte sich zur Bereitung der ersten Impfkrystalle. 1 g Desoxy-ascorbinsäure-Syrup wurde in wenig abs. Alkohol gelöst und zu der Lösung so viel methanolische Bleiacetatlösung zugegeben, bis gerade alles Chlor-ion ausgefällt war. (Prüfung von kleinen auszentrifugierten Proben mit Silbernitrat.) Das Bleichlorid wurde nun auszentrifugiert und mit wenig Alkohol gewaschen. Die klare Lösung wurde mit so viel einer starken Lösung von Bleiacetat in Methanol versetzt, bis nichts mehr

¹⁾ Wie inzwischen festgestellt wurde, lässt sich auch *l*-Erythro-ascorbinsäure (Helv. 17, 1003 (1934)) unter diesen Bedingungen unzersetzt sublimieren, nicht jedoch Ascorbinsäure selbst.

ausfiel. Nach Zugabe von abs. Alkohol wurde der Niederschlag von ascorbinsaurem Blei auszentrifugiert und 2-mal mit Alkohol gewaschen. Die vereinigten Mutterlaugen wurden mit Jodlösung auf Desoxy-ascorbinsäure geprüft. Sie enthielten nur noch ca. 10 mg derselben.

Das fast farblose Bleisalz wurde zur Spaltung in wenig mit Kohlendioxyd gesättigtem Wasser aufgeschlämmt und durch Schüttern mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die filtrierte, wasserklare Lösung wurde im Vakuum bei 35° Badtemperatur zum Syrup eingedampft. (Während dieser Destillation wurde durch die Kapillare Kohlendioxyd eingeleitet.) Der Rückstand begann bald zu krystallisieren. Er wurde aus Essigester umkrystallisiert, wobei Körner vom Smp. 167—168° korr. erhalten wurden. Die Ausbeute an Krystallen betrug 410 mg. Aus den Mutterlaugen konnten nochmals 100 mg erhalten werden.

Zur Analyse wurde nochmals aus Essigester umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

4,688 mg Subst.	gaben	7,73 mg CO ₂	und	2,16 mg H ₂ O				
7,303 mg Subst.	verbrauchten	4,485 cm ³	0,01-n. NaOH	(bei 0° titriert)				
8,101 mg Subst.	verbrauchten	9,984 cm ³	0,01-n. Jodlösung	(schwach salzsauer)				
C ₆ H ₈ O ₅ (160,06)	Ber. C	44,98	H	5,03%	Säureäquiv.	160,1	Jodäquiv.	80,0
	Gef. „	44,96	„	5,15%	„	163,0	„	81,0

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

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

36. Antiscorbutische Wirksamkeit der 6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure

von V. Demole.

(10. II. 38.)

Die biologische Wirksamkeit der 6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure wurde im Vergleich mit dem internationalen Standard (*l*-Ascorbinsäure) im Heilversuch bestimmt.

Als Versuchstiere dienten 250 g schwere Meerschweinchen auf Heu- und scorbutigener Diät No. 111 (Wasser nach Belieben)¹⁾. Nach 10 Tagen zeigten die Tiere die ersten Anzeichen eines beginnenden Skorbut (Gewichtsabnahme, Passivität, Gangstörungen).

Gruppen von je 2 Tieren erhielten während 28 Tagen täglich um 9 Uhr morgens 3, 2, 1,5, 1 und 0,5 mg der 6-Desoxy-*l*-ascorbinsäure per os. Das Präparat, das bei 0° unter Luftausschluss auf-

¹⁾ V. Demole, Z. Vitaminforsch. 3, 89 (1934).