

181. Synthese und Eigenschaften von 6-Desoxy-6-halogen-Derivaten der L-Ascorbinsäure

von **Joseph Kiss**

Pharmazeutische Forschungsabteilung

und **Klaus Peter Berg**

Technische Abteilung (7889 Grenzach-Wyhlen, BRD)

und **Adolf Dirscherl, Willi E. Oberhänsli** und **Wolf Arnold**

Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, CH-4002 Basel, Schweiz

Herrn Dr. *Otto Isler* zum 70. Geburtstag gewidmet

(11. VI. 1980)

Synthesis and Properties of 6-Desoxy-6-halogeno-Derivatives of L-Ascorbic Acid

Summary

6-Desoxy-6-chloro-, -6-bromo-, -6-iodo- and -6-fluoro derivatives of L-ascorbic acid have been synthesized and characterized. The physiological properties of the chloro derivative have been investigated. It shows a high antiscorvy activity.

The chloro- and bromo-derivatives have been reduced to the corresponding deoxy compound, which is an interesting chiral intermediate for the preparation of rare ω -deoxy sugars.

Trotz ausgiebiger Arbeiten auf dem Gebiet der L-Ascorbinsäure-Chemie [1-8] wurden ihre 6-Desoxy-6-halogen-Derivate bisher noch nicht hergestellt. Demzufolge blieb ihre physiologische Aktivität bis heute unbekannt - zusammen mit ihren sonstigen (z. B. präparativen) Verwendungsmöglichkeiten. Wir berichten hier über die Herstellung aller vier 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren.

6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure (**3**) wurde zunächst als Nebenprodukt bei der salzsauren Hydrolyse von 2,3;4,6-Di-*O*-isopropyliden-L-gulosonsäure (**1**) zu L-Ascorbinsäure (**2**) isoliert. Später wurde festgestellt, dass L-Ascorbinsäure selbst unter ähnlichen Bedingungen in mässig guter Ausbeute in 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure übergeführt werden kann.

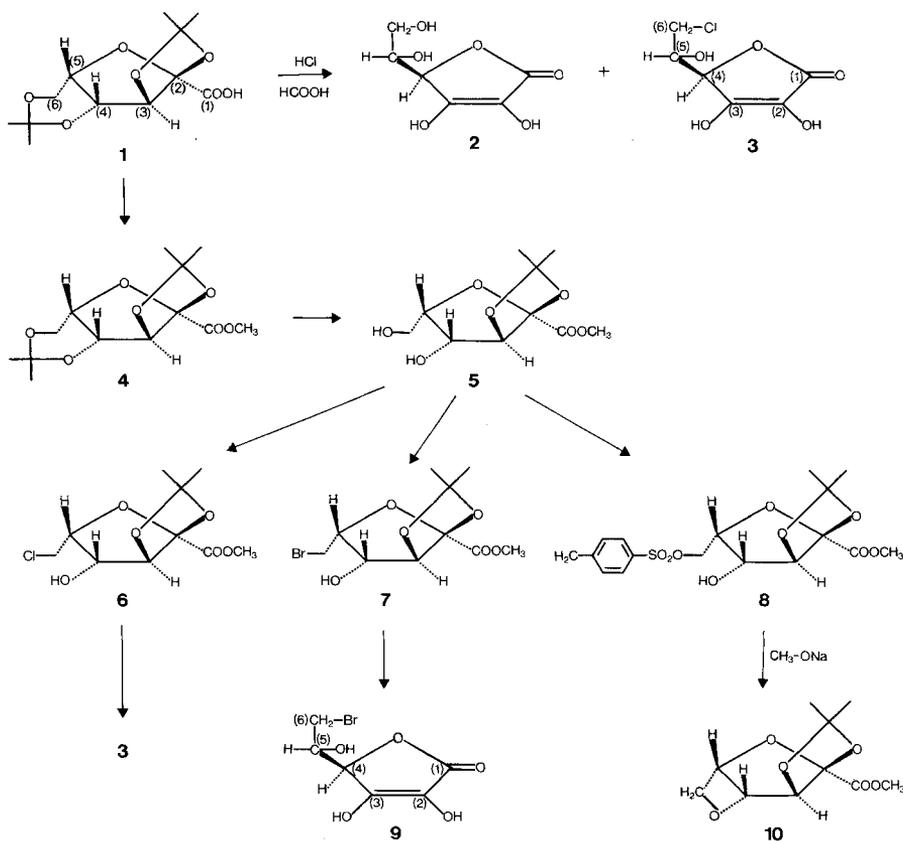
Da die Herstellung der anderen 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren (Fluor- und Jod-Derivate) auf analoge Weise nicht gelingt, wurde eine für alle Halogen-derivate geeignete Synthese ausgearbeitet.

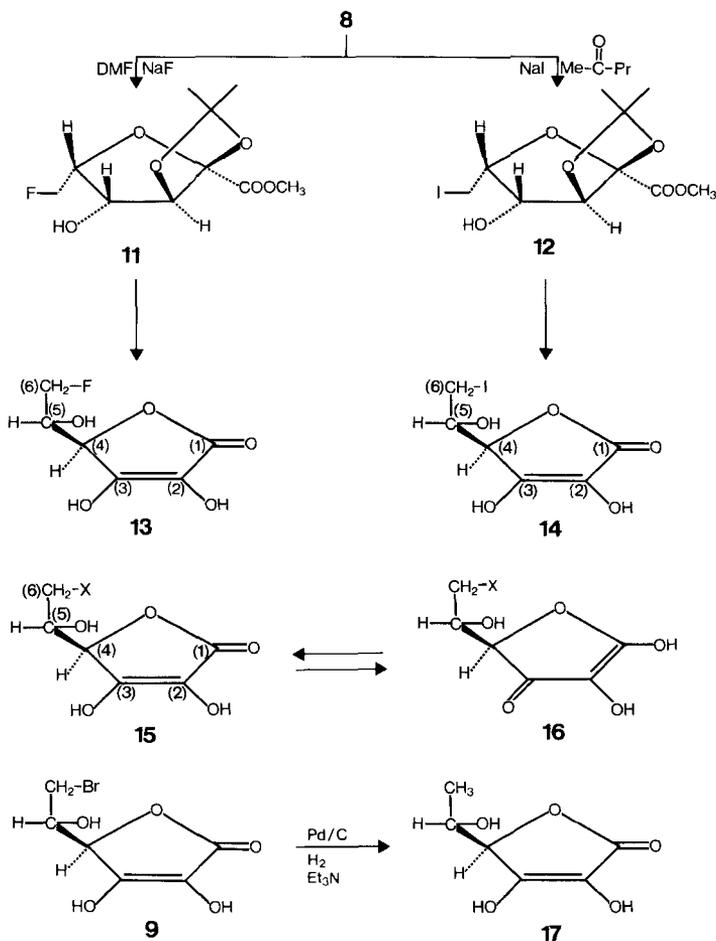
Als Ausgangsmaterial diente ebenfalls die 2,3;4,6-Di-*O*-isopropyliden-L-gulosonsäure (**1**) [4]; nach Veresterung wurde sie durch selektive Hydrolyse [9] in den 2,3-*O*-Isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (**5**) übergeführt, der als Schlüssel-

substanz für die Synthese aller vier 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren dienen kann. Für die Herstellung der Chlor- und Bromderivate **6** und **7** wurde sie direkt mit Tetrachlorkohlenstoff [10] bzw. mit Brom und Triäthylphosphin [11] in Triäthylphosphat umgesetzt [10]. Die Reaktion ist selektiv, die sekundäre Hydroxylgruppe wurde nicht angegriffen. Für die Herstellung des Fluor- (**11**) bzw. Jod-Derivates (**12**) wurde das *p*-Toluolsulfonat **8** mit Natriumfluorid [12] bzw. Kaliumjodid [13] umgesetzt. Bei der Behandlung des reaktiven Tosylates **8** mit Natrium-methylat entsteht das Oxetan-Derivat **10** [14].

Die Abspaltung der Schutzgruppe in den Verbindungen **6**, **7**, **11** und **12** erfolgt mit Hilfe eines stark sauren Ionenaustauschers, wie *Amberlite* IR 120 (H⁺-Form), wobei sich die erhaltenen L-Gulosonsäurederivate unter den verwendeten Reaktionsbedingungen laktonisieren und zu den entsprechenden Endiol-Derivaten isomerisieren. Alle vier 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren sind kristalline Verbindungen.

Die Massenspektren von 6-Desoxy-6-chlor- und 6-Desoxy-6-brom-L-ascorbinsäure entsprechen erwartungsgemäss denen von L-Ascorbinsäure und von Pertrimethylsilyl-L-ascorbinsäure [15] (s. exper. Teil).



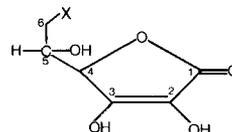


Die NMR.-Daten der 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren sind in Tabelle 1, die der als Vorstufen dienenden Gulonsäure-Derivate in Tabelle 2 zusammengestellt.

Röntgenographische Messungen.

Die Struktur der 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure - insbesondere die Lage des Chloratoms - wurde noch mittels Röntgenstrukturanalyse¹⁾ bestätigt. Zur Strukturanalyse wurden nitromethanhaltige Kristalle verwendet, da es nicht gelang, brauchbare Kristalle frei von Lösungsmittel zu erhalten. 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure kristallisiert aus Nitromethan in Form von dünnen, farblos durchsichtigen Plättchen in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ mit zwei Einheiten $[(C_6H_7ClO_5)_2 \cdot CH_3NO_2]$ in der Zelle. Die Konstanten der Elementarzelle sind: a : 13,74 Å, b : 6,37 Å, c : 10,96 Å, β : 90,15°. Von insgesamt 2524 gemessenen Reflexen (MoK-Strahlung) wurden 1960 zur Strukturanalyse verwendet. Das Phasenproblem und damit die Kristallstruktur wurde mittels einer direkten Methode und Tangensformelverfeinerung gelöst. Die Nitromethanatome wurden isotrop, die restlichen Atome (ohne

¹⁾ Röntgenogramm der L-Ascorbinsäure, s. [17].

Tabelle 1. ^1H - und ^{13}C -NMR.-Daten der Verbindungen **2**, **3**, **9**, **13**, **14** und **17**


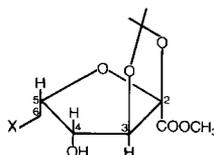
(Verschiebungen in ppm, Kopplungen in Hz)

Substanz	2	13^{a)}	3	9	14	17	
X=	OH	F	Cl	Br	I	H	
Lsgm.	DMSO	D ₂ O	DMSO	CDCl ₃ / DMSO 1:1	D ₂ O	D ₂ O	
^1H	H-C(4)	4,72	4,94	4,77	4,83	5,03	4,75
	H-C(5)	3,75	4,30	3,93	4,04	4,21	4,18
	H-C(6)	~3,48	4,61	3,58	3,47	3,55	1,36
			4,68	3,71	3,57	3,70	
	J(4,5)	1,0	2,2	1,8	2,0	2,0	2,5
	J(5,6)	~8	7,0	7,5	} 7	7,5	} 6,8
	J(5,6')	~6	4,7	6,0		5,9	
J(6,6')	-	10,0	11,0	10,0	10,6	-	
^{13}C	C(1)	174,00 ^{c)}	174,37 ^{b)}	175,56 ^{b)}	176,45 ^{b)}		
	C(2)	118,80	119,45	120,54	119,58		
	C(3)	156,30	156,20	157,88	162,14		
	C(4)	77,10	77,14	78,88	79,75		
	C(5)	69,90	68,65	71,58	71,65		
	C(6)	63,20	85,26	47,13	35,55		

a) Weitere Daten, insbesondere H,F- und C,F-Kopplungen, siehe [16].

b) ^{13}C -Daten in D₂O.

c) ^{13}C -Daten in D₂O, übernommen aus *L.F. Johnson & W.C. Jankowski, Carbon-¹³NMR. Spectra, Wiley-Interscience, New York 1972.*

 Tabelle 2. ^1H -NMR.-Daten der Gulosonsäuren


(Verschiebungen in ppm, Kopplungen in Hz)

Substanz	5	8	11^{a)}	6	7	12
X=	OH	OTs	F	Cl	Br	I
Lsgm.	DMSO-d ₆	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃
COOCH ₃	3,72	3,85	3,90	3,88	3,87	3,88
CH ₃	1,31	1,39	1,41	1,41	1,40	1,40
CH ₃	1,44	1,53	1,58	1,57	1,57	1,57
H-C(3)	4,69	4,71	4,71	4,73	4,75	4,75
H-C(4)	4,04	4,28	4,32	4,33	4,37	4,41
H-C(5)	4,14	4,51	~4,6	4,52	4,56	4,57
H ₂ C(6)	~3,63	~4,19/4,39	4,69/4,79	3,73	~3,55	3,31/3,35
J(3,4)	0	0	0	0	0	0
J(4,5)	2,6	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
J(5,6')	} ~6	} ~6	6,0	} ~6,8	} ~6,5	8,5
J(5,6)			4,4			5,5
J(6,6')	-	9	10,2	-	-	9

a) Weitere Daten, insbesondere H,F-Kopplungen, ^{13}C -Verschiebungen und C,F-Kopplungen: s. [16].

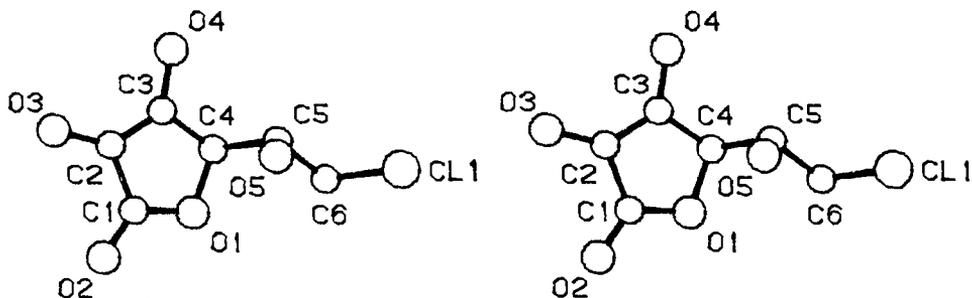


Fig. 1. Stereoprojektion und Nummerierungsschema der Atome

Wasserstoff) anisotrop verfeinert. Es ergab sich ein R-Wert von 18,7%. Die entsprechenden Atomkoordinaten sind in *Tabelle 3* aufgeführt. Eine Stereoprojektion beschreibt die racemische Anordnung der Atome in der Molekel (*Fig. 1*).

Alle Bemühungen, die Verfeinerung weiterzutreiben, schlugen fehl. Eine anschliessend berechnete Differenz-Fourier-Analyse gab die Erklärung. Nahe den Atomzentren verblieb eine Restelextronendichte, welche auch durch die anisotrope Verfeinerung nicht zum Verschwinden zu bringen war. Die Molekeln im Kristall nehmen eine nicht genau definierte Lage ein. Dementsprechend sind die aus den Atomkoordinaten berechneten Bindungslängen ungenau. Während das Cl-Atom mit Sicherheit am Ende der Seitenkette liegt, kann die Frage, ob die 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure in der Dienol- γ -laktone- **15**, oder in der γ -Keto-enolacetal-Form **16** vorliegt, nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Physiologische Eigenschaften der 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure. Die Toxizität von 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure bei der Maus entspricht ungefähr der von L-Ascorbinsäure (DL_{50} : 4,5–5 g/kg pro Tag)²). Die Antiskorbut-Aktivität wurde an Meerschweinchen mit Hilfe des alkalischen Phosphatatestes bestimmt³), die Wirkung betrug 70–98% derjenigen von L-Ascorbinsäure. Dies steht im Einklang mit der Struktur-Wirkung Theorie, wonach in der Seitenkette der L-Ascorbinsäure eine Substituent-Variation ausgeführt werden kann, «ohne die Wirksamkeit ganz zu zerstören» [7]. 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure erwies sich immerhin als der aktivste Abkömmling in der Ascorbinsäure-Reihe.

Da die 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure im obigen Test fast gleich wirksam ist wie L-Ascorbinsäure, stellte sich die Frage, ob Chlorascorbinsäure eine eigene Wirkung besitzt oder *in vivo* in L-Ascorbinsäure übergeht und demzufolge die gefundene hohe Antiskorbut-Aktivität eigentlich der entstandenen L-Ascorbinsäure zuzuschreiben ist.

Um diese Frage zu prüfen, wurde die Hydrolysierbarkeit von 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure unter «physiologischen Bedingungen», d. h. im pH-Bereich von ca. 6 bis 8,5 bei 37° in wässriger Lösung studiert. Die Versuche wurden in Gegenwart

²) Die Versuche wurden von Herrn Dr. H. P. Bächtold, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel, Kontrollabteilung, ausgeführt.

³) Die Antiskorbut-Aktivität wurde von Herrn Dr. H. Weiser, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel, Zentrale Forschungseinheiten, bestimmt. Dehydro-L-ascorbinsäure gibt mit *o*-Phenylendiamin ein *p*-Diazin-Derivat.

Tabelle 3. *Koordinaten der Atome* (Standardabweichung · 10⁴)

	Atom	x	y	z	
Molekel I	Cl(1)	0.1815 (4)	0.0 (0)	0.1029 (4)	
	C(6)	0.2179 (12)	0.1599 (38)	0.2234 (16)	
	C(5)	0.3151 (11)	0.1099 (26)	0.2713 (13)	
	C(4)	0.3456 (11)	0.2629 (30)	0.3724 (15)	
	O(5)	0.3137 (9)	-0.1025 (20)	0.3132 (11)	
	O(1)	0.2797 (7)	0.2327 (23)	0.4761 (10)	
	C(3)	0.4431 (9)	0.2282 (28)	0.4235 (12)	
	C(1)	0.3347 (10)	0.2074 (29)	0.5751 (13)	
	C(2)	0.4409 (9)	0.2103 (26)	0.5475 (13)	
	O(4)	0.5180 (7)	0.2339 (25)	0.3438 (11)	
	O(2)	0.2986 (9)	0.1840 (27)	0.6772 (11)	
	O(3)	0.5100 (8)	0.1964 (22)	0.6301 (10)	
	Molekel II	Cl(1)	-0.0907 (4)	0.0360 (12)	0.0108 (4)
		C(6)	-0.1173 (13)	-0.1576 (36)	0.1257 (15)
C(5)		-0.0709 (10)	-0.0976 (27)	0.2480 (14)	
C(4)		-0.1011 (11)	0.1211 (28)	0.2960 (14)	
O(5)		-0.0981 (8)	-0.2574 (22)	0.3314 (9)	
O(1)		-0.2028 (8)	0.1389 (22)	0.3024 (9)	
C(3)		-0.0606 (10)	0.1602 (30)	0.4272 (14)	
C(1)		-0.2283 (11)	0.1680 (30)	0.4221 (13)	
C(2)		-0.1461 (10)	0.1851 (32)	0.4932 (15)	
O(4)		0.0291 (9)	0.1586 (28)	0.4452 (11)	
O(2)		-0.3135 (7)	0.1901 (24)	0.4492 (12)	
O(3)		-0.1442 (10)	0.2072 (29)	0.6176 (11)	
Nitromethan		C(1)	-0.3721 (27)	0.1949 (77)	0.0676 (35)
		N(2)	-0.4136 (15)	0.1560 (40)	-0.0509 (18)
	O(3)	-0.4706 (19)	0.2426 (55)	-0.0960 (25)	
	O(4)	-0.3801 (25)	-0.0085 (87)	-0.1050 (34)	

von Phosphat-, Borax- und Zitronensäure-Puffersystemen bei einer Hydrolysendauer von 0,5, 1, 2 und 4 Stunden ausgeführt. Die entstandene L-Ascorbinsäure wurde nach Silylierung gas-chromatographisch und das freiwerdende Chlorid-Ion mit AgNO₃-Lösung potentiometrisch titriert. Es zeigte sich - wie zu erwarten war -, dass die Menge des entstandenen Chlorid-Ions einerseits mit der Hydrolysendauer, andererseits mit steigendem pH-Wert zunimmt. Das kovalent gebundene Cl-Atom sitzt erwartungsgemäss sehr fest: nach 4stündiger Hydrolysendauer bei pH 7,5 wurde titrimetrisch eine Zersetzung (entsprechend dem Chlorgehalt) von 5% festgestellt und gas-chromatographisch ca. 80% der eingesetzten Chlorascorbinsäure unverändert gefunden. Im Hydrolyse-Gemisch konnten nur etwa 0,2-0,3% L-Ascorbinsäure nachgewiesen werden. Bei pH 8,4 wurde titrimetrisch eine Zersetzung von ca. 6%, gas-chromatographisch jedoch keine Chlorascorbinsäure und ca. 1% L-Ascorbinsäure im Hydrolysat gefunden.

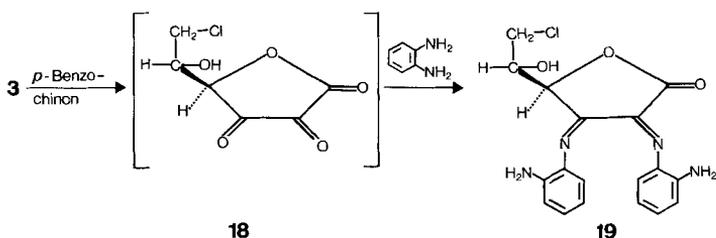
Diese zum Teil widersprüchlichen Befunde wurden durch eine parallel mit der Hydrolyse laufende, weitgehende Zersetzung der Chlorascorbinsäure sowie der L-Ascorbinsäure erklärt.

Die Stabilität der 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure wurde auch in Gegenwart von Pepsin und Pankreatin in wässriger Lösung bei 37° geprüft. Wir fanden,

dass diese sehr stabil ist, und bis 72 Std. Hydrolysendauer keine L-Ascorbinsäure nachgewiesen werden konnte. Das Ausgangsmaterial wurde zurückgewonnen. Diese Versuche weisen darauf hin, dass die 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure eine eigene Antiskorbut-Aktivität besitzt.

Präparative Verwendung der 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren. Die Halogen-ascorbinsäuren stellen leicht zugängliche, billige chirale Molekeln dar. Durch hydrogenolytische Spaltung des Halogen-Substituenten in der Brom- oder Chlor-ascorbinsäure, z. B. mit Pd/C aktiviertem Wasserstoff in Gegenwart einer Base bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck konnte 6-Desoxy-L-ascorbinsäure **3** mit hoher Ausbeute gewonnen werden [19].

Bei der Oxydation geht die 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure - wie die L-Ascorbinsäure - in die entsprechenden Dehydroascorbinsäure **18** über. Für die Oxydation konnte man dieselben milden Oxydationsmittel verwenden, welche für die Oxydation von L-Ascorbinsäure gebraucht werden (z. B. *p*-Benzochinon, Pd/C/Luft, usw.). Weil ja in den oben beschriebenen Halogenascorbinsäuren keine primäre Hydroxylgruppe vorhanden ist, können die Halogen-Dehydroascorbinsäuren nur in monomerer Form existieren - im Gegensatz zur Dehydroascorbinsäure, welche bekanntlich in dimerer Form kristallisiert [20]. 6-Desoxy-6-chlor-dehydro-L-ascorbinsäure wurde mit *o*-Phenylendiamin in das gut kristallisierende Diimid-Derivat **19** umgewandelt [21] und als solches isoliert³).



Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Herren *H. Wasmer* und *P. Taschner*)

Allgemeine Bemerkungen. Schmelzpunkte (Smp.) wurden in der offenen Kapillare mit dem *Tottoli*-Schmelzpunktbestimmungsapparat (*Büchi*, Flawil, Schweiz) bestimmt, wobei die Temperatur mit einem Bimetall-Thermometer gemessen wurde. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden *Merck*-Fertigplatten, Kieselgel 60F-254 gebraucht. Die Entwicklung erfolgte durch Besprühen mit 10proz. Schwefelsäure und anschliessendes Erwärmen mit dem Fön auf etwa 80-120°. Die Lösungen wurden (wenn nicht anders angegeben) im Rotavapor (RV.) (*Büchi*, Flawil) im Vakuum (i.V.) bei ca. 10-14 Torr eingedampft. Die physikalisch-chemischen Messungen und die Analysen wurden von unseren «Zentralen Forschungseinheiten» ausgeführt, wofür wir Dr. *M. Vecchi* (GC.), Dr. *K. Noack* (ORD/CD.), Frau Dr. *M. Grosjean* (IR.) und Dr. *W. Vetter* (MS.) herzlich danken.

Die gas-chromatographischen Analysen wurden mit einem Kapillar-Gas-Chromatograph, Modell Fractovap 2101 AC von *Carlo Erba* (mit FI-Detector) ausgeführt. Für die Bestimmung der optischen Drehungen wurde ein automatisch arbeitendes *Perkin-Elmer*-Polarimeter 241 (mit optischem Nullabgleich) verwendet (Messgenauigkeit: $\pm 2\%$). Für die Aufnahme der optischen Rotationsdispersions-(ORD.) und Zirkulardichroismus-(CD.-)Spektren wurde ein Dichrograph, Modell 185 der Fa. *Jouan*, Paris (Messbereich: 610-185 nm) gebraucht. Die IR.-Spektren wurden mit einem *Beckman* JR 9 Messgerät in KBr aufgenommen und die Absorptionsmaxima in cm^{-1} angegeben. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden bei 60 oder 100 MHz auf *Varian*-Geräten (A 60, HA 100), bei 80 und 270 MHz

auf Geräten der Fa. *Bruker-Spectrospin* gemessen, wobei die δ -Werte in ppm bezogen auf internes Tetramethylsilan (=0) angegeben sind. Die ^{13}C -NMR.-Spektren wurden bei 22,63 und 100,62 MHz auf den Geräten HX90 und WM400 von *Bruker-Spectrospin* aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem Spektrometer vom Typ MS9/AEI/Kratos, Manchester, aufgenommen. Die Ionisationsenergie betrug 70 V, die Temperatur der Ionenquelle ca. 150°. Die Proben wurden von der Spitze eines Glasstäbchens direkt in der Ionenquelle verdampft. Für die Röntgenstrukturanalyse wurde ein *Hilger & Watts*-Apparat 4290/PDP 8 mit Vierkreis-Diffraktometer gebraucht. Die Mikroanalysen (C, H, N) wurden mit einem automatischen Verbrennungsapparat ausgeführt.

1. *Herstellung von 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure (3) direkt aus L-Ascorbinsäure (2)*. Die Lösung von 360 g L-Ascorbinsäure in 1000 ml Ameisensäure wurde in einem Druckgefäss bei 50° mit 145 g Chlorwasserstoffgas behandelt; die Dosiergeschwindigkeit betrug etwa 6,6 g pro Std. und der Druck etwa 0,4–0,6 Atm. Anschliessend wurde die erhaltene schwarze Reaktionsmasse bei 60° zu einem dicken, pechartigen Brei eingedampft. Dieser Brei wurde 30 Min. bei 60° mit etwa 2 l Wasser verrührt. Anschliessend wurde das Wasser bei 60° unter vermindertem Druck abgedampft. Der erhaltene, feste Rückstand wurde erneut in 2 l Wasser gelöst, 30 Min. bei 60° gerührt und bei dieser Temperatur unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Dieses Prozedere wurde nochmals wiederholt. Der Rückstand wurde in 1,4 l Wasser gelöst und 6mal bei RT. mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 15 Min. mit 20 g Aktivkohle verrührt und anschliessend filtriert. Das Filtrat wurde über etwa 200 g Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde in 600 ml Nitromethan bei 80° gelöst und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 100 ml 80° heissem Nitromethan nachgewaschen. Die vereinigten Nitromethanlösungen wurden auf RT. abgekühlt und die erhaltenen Kristalle abfiltriert. Die Kristalle wurden bei 80° in 600 ml Nitromethan gelöst, mit 5 g Aktivkohle versetzt und nach etwa 15 Min. Rühren bei 80° filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 100 ml 80° heissem Nitromethan nachgewaschen. Die vereinigten Nitromethanlösungen wurden über Nacht bei RT. stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und in 600 ml Nitromethan bei etwa 70° gelöst, mit 5 g Aktivkohle versetzt und nach 15 Min. Rühren filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 100 ml 60° heissem Nitromethan nachgewaschen. Die vereinigten Nitromethanlösungen wurden über Nacht bei RT. stehengelassen. Die erhaltenen weissen Kristalle wurden in 100 ml Nitromethan dispergiert und anschliessend abfiltriert. Die bei 60°/0,3 Torr getrockneten Kristalle (48 Std.) wogen 140 g (35%). Smp. 142–143°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23,1^\circ$ ($c=1$, CH_3OH). $\text{p}K_{\text{a}1} = 4,2 \pm 0,1$; $\text{p}K_{\text{a}2} < 10,4$. - ORD.: $\phi_{690} = +17^\circ$; $\phi_{589} = +17^\circ$; $\phi_{546} = +25^\circ$; $\phi_{436} = +31^\circ$; $\phi_{405} = +21^\circ$; $\phi_{315} = +7^\circ$; $\phi_{352} = 0^\circ$ ($\pm 10^\circ$) (Flache Kurve, ohne Extrema) ($c=0,005$, Wasser). - CD. (max.): $-0,06$ (ΔE_{310}), $+0,28$ (ΔE_{233}) ($c=1,030$ g/l, Wasser)₂₅. - MS. (m/z): 194 (11%, 1 Cl, M); 145 (8, M-CH₂Cl); 116 (100, M-OCH₂Cl); 79 (12, 1 Cl; HÖCHCH₂Cl); 70 (<); 59 (7); 43 (15).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{ClO}_5$ (194,58) Ber. C 37,04 H 3,63 Cl 18,22% Gef. C 37,12 H 3,68 Cl 17,83%

2. *Herstellung von 6-Desoxy-6-brom-L-ascorbinsäure (9) direkt aus L-Ascorbinsäure (2)*. Analog der Herstellung von 3 unter Verwendung von 80 g Bromwasserstoff. Smp. 175–176°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,6^\circ$ ($c=1$, CH_3OH). - MS. (m/z): 238 (6%, 1 Br, M); 158 (1, M-HBr); 145 (4, X-CH₂Br); 123 (11, 1 Br, HÖCHCH₂Br); 116 (100, M-OCH₂Br); 87 (7); 70 (7); 59 (8); 43 (13).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}_5$ (239,02) Ber. C 30,15 H 2,95 Br 33,43% Gef. C 30,14 H 2,83 Br 33,49%

3. *Allgemeines Herstellungsverfahren der 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren*. - 3.1. *Herstellung von 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (4)⁴⁾*. In einem 750-ml-Dreihalskolben - ausgerüstet mit Rührer und CaCl₂-Rohr - wurden 100 g (0,36 mol) 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-L-gulosonsäure (*Roche-Grenzach*, BRD) in 325 ml Dimethylformamid aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 34,2 g (0,25 mol) Kaliumcarbonat, wasserfrei, und anschliessend 71 g (0,5 mol) Methyljodid gegeben. Das Gemisch wurde 4 Std. bei RT. gerührt, filtriert und bei 50–55°/12 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Aceton aufgeschlämmt, mit 1 g Norit versetzt, filtriert und eingedampft: der ölarartige Rückstand (111 g) wurde i.V. destilliert: Kp. 132–134°/0,7 Torr. Smp. 46–47°. Ausbeute: 94,5 g (90%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25,2^\circ$ ($c=1,5$, Aceton).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (288,29) Ber. C 54,16 H 6,99% Gef. C 54,23 H 6,98%

⁴⁾ Nach einer Methode von *W. Szkrybalo & G.M. Jaffe*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd., Nutley, New Jersey, USA.

3.2. *Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (5)*. In einem mit Rückflusskühler versehenen 1-l-Rundkolben wurden 20 g (0,07 mol) 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (4) in 600 ml bidestilliertem Wasser (pH 6,9-7,0) aufgeschlämmt und mit 80 mg Kupfer(II)-acetat versetzt. Das Gemisch⁵⁾ wurde etwa 15 Min. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend bei 40°/12 Torr eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Essigester aufgeschlämmt, mit 1 g Aktivkohle versetzt, filtriert und eingedampft: farbloses Öl, welches an einer Kieselgelsäule (Porengrösse: 0,05-0,2 mm, 150 g) chromatographiert wurde. Durch Eluieren mit 6×100 ml Essigester wurde 13 g farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{25} = -5,4^\circ$ ($c=1$, CH₃OH).

C₁₀H₁₆O₇ (248,23) Ber. C 48,38 H 6,50% Gef. C 48,27 H 6,48%

3.3. *Herstellung von 6-Desoxy-6-chlor-2,3-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (6)*. In einem 1,5-l-Vierhalskolben - ausgerüstet mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und CaCl₂-Rohr - wurde eine Lösung von 20,6 g (0,083 mol) 2,3-O-Isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (5) in 330 ml Triäthylphosphat unter Rühren mit einer Lösung von 65,1 g (0,21 mol) Triphenylphosphin in 660 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Das Gemisch wurde 5 Min. unter Rückfluss gekocht, anschliessend auf RT. abgekühlt, filtriert und i.V. eingedampft (bei max. 80° Badtemp.). Der Rückstand wurde mit 1 l Äther versetzt und das auskristallisierende Triphenylphosphinoxid abgenutscht. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft, nochmals mit 150 ml Äther versetzt, filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgelöst und an einer Kieselgelsäule chromatographiert (450 g, Kieselgel 60, Porengrösse: 0,065-0,2 mm). Eluierungsmittel: Essigester, 100-ml-Fractionen (Dünnschichtplatte, Essigester). Ausbeute: 14 g (64,5%). Smp. 105-107°. $[\alpha]_D^{20} = +53,2^\circ$ ($c=0,5$, CHCl₃).

C₁₀H₁₅ClO₆ (266,68) Ber. C 45,04 H 5,67 Cl 13,29% Gef. C 45,11 H 5,63 Cl 13,31%

3.4. *Herstellung von 6-Desoxy-6-brom-2,3-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (7)*. In einem mit Thermometer, Rückflusskühler, CaCl₂-Rohr und Rührer versehenen 1-l-Vierhalskolben wurde eine Lösung von 25 g (ca. 0,1 mol) 2,3-O-Isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (5) in 400 ml Triäthylphosphat unter Rühren mit 79 g (0,3 mol) Triphenylphosphin versetzt. Anschliessend wurden 16 ml (50,3 g; 0,31 mol) Brom tropfenweise eingetragen und das Gemisch 15 Min. bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde unter Rühren mit 4 l Äther und 10 g Aktivkohle versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde i.V. eingedampft (am Schluss bei ca. 80° Badtemp.), der Rückstand mit 200 ml Äther versetzt, die Lösung filtriert und wieder eingedampft. Der so erhaltene Rückstand (128 g) wurde in 200 ml Essigester aufgelöst und an einer Kieselgelsäule (1 kg, Porengrösse: 0,063-0,2 mm) chromatographiert. In 250-ml-Essigester-Fractionen wurde die Bromverbindung erhalten (Dünnschichtplatte, Essigester). Umkristallisation aus Isopropyläther/Petroläther ergab 19,2 g kristalline Bromverbindung 7, Smp. 107-108°. $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ ($c=0,71$, CHCl₃). - IR.: 3506, 1755, 1221, 1091.

C₁₀H₁₅BrO₆ (311,13) Ber. C 38,61 H 4,86 Br 25,68% Gef. C 38,77 H 4,73 Br 25,44%

3.5. *Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-6-O-p-toluolsulfonyl-L-gulosonsäuremethylester (8)*. In einem mit Thermometer, CaCl₂-Rohr und Rührer versehenen 750-ml-Vierhalskolben wurden 15,9 g (0,064 mol) 2,3-O-Isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (5) in 210 ml abs. Pyridin gelöst und in einem Eisbad auf +2 bis +5° abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 12,8 g (0,068 mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise unter Rühren innert 1 Std. gegeben. Das Gemisch wurde anschliessend 16 Std. bei RT. gerührt und unter vermindertem Druck bei etwa 50° (Badtemperatur) eingedampft. Der Rückstand wurde 1 Std. mit 1 l dest. Wasser geschüttelt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden sodann abgenutscht, mit dest. Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck bei 70° getrocknet. Dann wurden sie in 200 ml Äthanol heiss aufgelöst, mit 1 g Aktivkohle versetzt, filtriert und bei 0° stengelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abgenutscht, mit wenig kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet; erhalten: 14,9 g (58%) 8, Smp. 127-128°. $[\alpha]_D^{20} = +17,1^\circ$ ($c=1$, CH₂Cl₂).

C₁₇H₂₂O₉S (402,41) Ber. C 50,74 H 5,51 S 7,97% Gef. C 50,74 H 5,71 S 7,93%

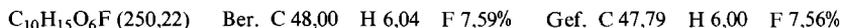
3.6. *Herstellung von 6-Desoxy-6-jod-2,3-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (12)*. In einem 750-ml-Vierhalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Thermometer und Rückflusskühler, wurden 20,1 g

⁵⁾ Durch Dünnschichtchromatographie geprüft (Laufmittel: Essigester oder Essigester/Hexan).

(0,05 mol) **8** in 400 ml Methyl-propyl-keton (*Fluka*, Buchs) gelöst und mit 38 g (0,252 mol) Natriumjodid vermischt. Das Gemisch wurde 3,5 Std. unter Rückfluss gekocht (Badtemperatur: 120°), auf RT. gekühlt und von anorganischem, ungelöstem Material durch Nutschen getrennt, der Nutschenrückstand mit 50 ml Methyl-propyl-keton nachgewaschen und die vereinigten Extrakte i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Benzol aufgeschlämmt, die Lösung filtriert und i.V. eingedampft. Es wurden so 9,8 g amorphes Material erhalten, die an einer Kieselgelsäule (80 g, Korngrösse: 0,063-0,2 mm) mit Essigester chromatographiert wurden. Es wurden 20-ml-Fractionen gesammelt. DC. (Laufmittel: Aceton/Petroläther (Kp. 45-65°) 3:7): Rf 0,46. Ausbeute: 7,2 g (40%), Smp. 113-115° (Äther/Hexan). $[\alpha]_D^{20} = +6,6^\circ$ ($c = 1$, CH₃OH).



3.7. *Herstellung von 6-Desoxy-6-fluor-2,3-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (11)*. In einem 1,5-l-Vierhalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Thermometer und CaCl₂-Rohr, wurden 40,2 g (0,1 mol) 2,3-O-Isopropyliden-6-O-p-toluolsulfonyl-L-gulosonsäuremethylester in 800 ml Dimethylformamid (destilliert über P₂O₅) gelöst und mit 40 g (0,69 mol) Kaliumfluorid (*Merck*, Darmstadt) versetzt. Das Gemisch wurde 4 Std. unter Rühren auf 150° erhitzt, dann auf RT. abgekühlt, die ausgeschiedenen Salze abgenschüttet, der Nutschkuchen mit reinem Dimethylformamid gewaschen und die vereinigten Lösungen i.V. bei 50-60° (Badtemp.) eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml Essigester aufgeschlämmt, die Lösung filtriert und eingedampft. Es wurden 38,3 g gelbes Öl erhalten, welches in 150 ml Aceton/Petroläther 3:7 aufgelöst und durch eine Kieselgelsäule (500 g, *Merck*-Kieselgel 60, Korngrösse: 0,063-0,2 mm) mit demselben Lösungsmittelgemisch chromatographiert (DC.: in Aceton/Hexan 3:7). Nach Umkristallisation wurde 3,2 g farbloses **11** erhalten. Smp. 98-100°. Sublimiert bei ca. 80°/1 Torr. $[\alpha]_D^{20} = +38,8^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). - ¹H-NMR.: s. [16].



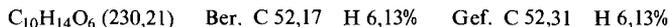
3.8. *Abspaltung der Schutzgruppe (Herstellung der 6-Desoxy-6-halogen-L-ascorbinsäuren)*. 6-Desoxy-6-halogen-2,3-O-isopropyliden-L-gulosonsäure wurde in 50 Teilen dest. Wasser eingerührt, mit 0,6 Teilen *Amberlite* JR 120 (H⁺-Form) versetzt und unter Rückfluss gekocht (4 Std.). Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert, der Ionenaustauscher mit Wasser nachgewaschen und die vereinigten wässrigen Lösungen bei ca. 45° (Badtemp.) i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde anschliessend 12-15mal mit Essigester extrahiert (je 20-25fache Menge des Ausgangsmaterials). Die vereinigten Essigesterlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Nitromethan oder Nitromethan/Essigester umkristallisiert. Die Ausbeuten lagen zwischen 7 und 18% (an analysenreinen Halogenascorbinsäuren). Physikalische Eigenschaften und Analysenwerte: s. *Tabelle 4*.

4. *Herstellung von 4,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden-L-gulosonsäuremethylester (10)*. Die Lösung von 4,02 g (0,01 mol) 2,3-O-Isopropyliden-6-O-p-toluolsulfonyl-L-gulosonsäuremethylester (**8**) in 40 ml Methanol wurde mit einer Natriummethylat-Lösung von 0,23 g Na in 5 ml Methanol versetzt und so lange (6 Min.) unter Rückfluss gekocht, bis kein Ausgangsmaterial mehr in der Lösung nachzuweisen war (DC. mit Essigester/Hexan 1:1). Das Gemisch wurde nun mit *Amberlite* JR 120 (H⁺) (mit Methanol gewaschen) neutralisiert, filtriert und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml

Tabelle 4. *Physikalische Konstante und Analysenwerte der 6-Desoxy-6-X-L-ascorbinsäuren*

X	Smp. [°]	$[\alpha]_D^{20}$	c	Lösungs- mittel	Summen- formel Mol.-Gew.	Ber. [%]			Gef. [%]		
						C	H	X	C	H	X
F	140-142	+ 23,1	1,0	CH ₃ OH	C ₆ H ₇ FO ₅	40,46	3,96	10,67	40,43	3,79	10,69
		+ 19,6	0,5	H ₂ O	178,11						
Cl	147-149	+ 3,92	0,81	H ₂ O	C ₆ H ₇ ClO ₅	37,04	3,63	18,22	37,16	3,68	18,15
		+ 25,4	6,0	Essigester	194,57						
Br	175-176	+ 12,8	1,0	CH ₃ OH	C ₆ H ₇ BrO ₅	30,15	2,95	33,43	30,21	2,91	33,44
I	203-205	+ 10,6	0,5	H ₂ O	C ₆ H ₇ IO ₅	25,20	2,47	44,37	25,23	2,47	44,66
					239,02						
					286,02						

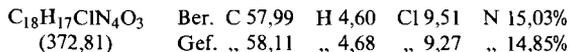
Essigester aufgeschlämmt und filtriert. Das Filtrat wurde i.V. eingedampft: 3,7 g Öl, welches an 60 g Kieselgel chromatographiert wurde: 1,2 g farbloses Öl (DC.: mit Äther/Hexan 3:7). $[\alpha]_D^{20} = -6,0^\circ$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{CH}$), $[\alpha]_D^{20} = -10,9^\circ$ ($c = 1$, Essigester).



5. *Herstellung von 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure (17)*. Die Lösung von 10 g (0,042 mol) 6-Desoxy-6-brom-L-ascorbinsäure (9) in 100 ml Methanol wurde mit 9,0 g (12,4 ml) Triäthylamin (*Fluka*, Buchs) versetzt und in Gegenwart von 1,6 g 5proz. Pd/C hydriert. Die Wasserstoffaufnahme in 5 Std. betrug 980 ml (Ber.: 936 ml). Der Katalysator wurde abgenutzt, das Filtrat 20 Min. mit 20 ml *Amberlite JR-120* (H^+ -Form) gerührt, filtriert und i.V. eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Aceton/Essigester 1:2 aufgenommen, filtriert und durch eine Kieselgelsäule (150 g) mit demselben Lösungsmittelgemisch (20×50 ml) chromatographiert (DC. mit Methanol). Die vereinigten Fraktionen wurden eingedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 5,9 g (88%), Smp. 167-168°. $[\alpha]_D^{20} = +38,5^\circ$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{OH}$).



6. *Oxydation der 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure (Bildung von 6-Desoxy-6-chlor-dehydro-L-ascorbinsäure (18) und Isolierung von 19)*. Die Lösung von 1,0 g Chlor-ascorbinsäure (3) in 75 ml dest. Wasser wurde 15 Min. intensiv mit einer Lösung von 1,2 g *p*-Benzochinon in 100 ml Äther geschüttelt, dann mit 2×30 ml Äther ausgezogen, die ätherische Phase mit 1,4 g *o*-Phenylendiamin versetzt und gerührt, bis alles Phenylendiamin in Lösung ging. Der in der wässrigen Phase aufgelöste Äther wurde durch Begasung mit Argon vertrieben und das Gemisch etwa 20 Std. bei RT. stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutzt, mit Wasser gewaschen und bei $40^\circ/12$ Torr getrocknet. Das erhaltene Produkt (1,5 g) wurde aus 120 ml heissem Essigester (Aktivkohle) umkristallisiert: 1,25 g gelbe Kristalle, Smp. 135-139°. Durch wiederholte Kristallisation stieg der Smp. auf 145° . $[\alpha]_D^{20} = +24,4^\circ$ ($c = 0,5$, Aceton).



7. *Hydrolyse der 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure (3)*. Je ca. 50 mg Chlor-ascorbinsäure (genau gewogen) wurden in einem 50-ml-Messkolben in dem jeweiligen Puffer (s. theoretischen Teil)

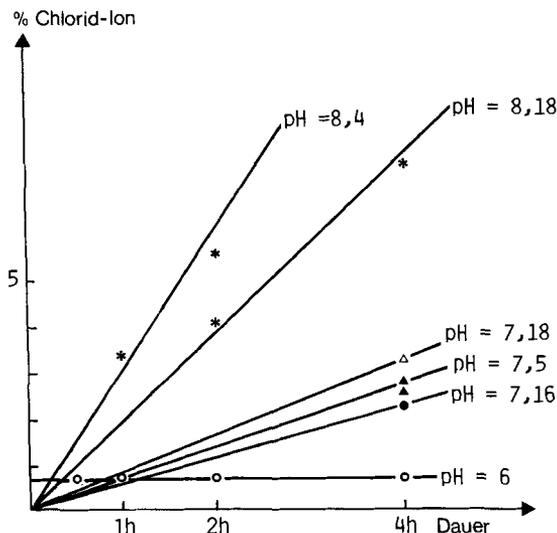


Fig. 2. *Hydrolyse von 6-Desoxy-6-chlor-L-ascorbinsäure*

gelöst und je 10 ml in verschliessbare Fläschchen pipettiert. Die Lösungen in den Fläschchen wurden in einen auf 37° gehaltenen Thermostat eingebracht. Nach 1, 2 bzw. 4 Std. wurde der Inhalt der Fläschchen in ein Metrohm-Titrationsgefäss übergespült, mit 0,5 ml konz. Salpetersäure angesäuert und mit 0,1N AgNO₃ mit Hilfe einer Mikrobürette (Monostat-Micro-Buret) potentiometrisch titriert. Hierbei konnte wegen der Volumeninkremente von je 0,5 µl Masslösung eine Zersetzung <0,9% nicht mehr exakt gemessen werden.

Die Figur 2 gibt das titrierte Chlorid-Ion in % als Funktion der Hydrolysendauer bei den eingestellten pH-Werten wieder. Bei pH=6 wurde auch im 4-Std.-Versuch eine Zersetzung <0,9% gefunden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Szent-Györgyi*, *Biochem. J.* 22, 1387 (1928); *J. L. Svirbley & A. Szent-Györgyi*, *ibid.* 26, 865 (1932); 27, 279 (1933).
- [2] *A. Szent-Györgyi & W. N. Haworth*, *Nature* 131, 24 (1933); *R. W. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, R. J. W. Reynolds & F. Smith*, *J. Chem. Soc.* 1933, 1270; *P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp & R. Morf*, *Helv.* 16, 181, 302 (1933); *F. Micheel & K. Kraft*, *Z. Physiol. Chem.* 222, 235 (1933).
- [3] *T. Reichstein, A. Grüssner & R. Oppenauer*, *Helv.* 16, 561 (1933).
- [4] *T. Reichstein, A. Grüssner & R. Oppenauer*, *Nature* 132, 280 (1933); *Helv.* 16, 1019 (1933); 17, 510 (1934).
- [5] *W. N. Haworth & E. L. Hirst*, *J. Soc. Chem. Ind.* 52, 645 (1933); *R. G. Ault, D. K. Baird, H. C. Carlington, W. N. Haworth, R. Herbert, E. L. Hirst, E. G. Percival, F. Smith & M. Stacey*, *J. Chem. Soc.* 1933, 1419.
- [6] *E. L. Hirst*, *The Structure and Synthesis of Vitamin C (Ascorbic Acid) and its Analogues*, in «Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe», Bd. 2, S. 132-159 (1939); *G. W. Hay, B. A. Lewis & F. Smith*, *Analogs and Derivatives of L-Ascorbic Acid*, in 'The Vitamins' (Ed. by W. H. Sebrell & R. S. Harris), Acad. Press, New York 1967, 2. Ed., Band I, S. 330-336. *F. Smith*, *Analogs of Ascorbic Acid*, *Advanc. Carbohyd. Chem.*, Band 2, S. 79-106 (1946).
- [7] *T. Reichstein & V. Demole*, in «Festschrift Emil Barel», Basel 1936, S. 124-138; *Z. Prohazka*, in «Vitamine» (Editor: M. J. Fragner), Deutsche Übersetzung, Jena 1964, Band 1, S. 408-419.
- [8] Second Conference on Vitamin C, New York, 1974; *Ann. New York Acad. Sci.*, Band 258, Kapitel: 'Metabolism of L-Ascorbic Acid', S. 5-118; *K. Tokuyama, K. Goshima, N. Maezono & T. Maeda*, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2503; *R. Hüttenrauch*, *Pharmazie* 23, 182 (1968); *D. Hornig*, *Metabolism of L-Ascorbic Acid*, *World Rev. Nutr. Diet.* 23, 225-258 (1975).
- [9] *J. Kiss & H. Spiegelberg*, *Helv.* 47, 398 (1964).
- [10] *C. R. Haylock, L. D. Melton, K. N. Slessor & A. S. Tracey*, *Carbohyd. Res.* 16, 375 (1975).
- [11] *K. Haga, M. Yoshikawa & T. Kato*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43, 3922 (1970). Schweiz. Patentanm. No. 5625/79 (15. Juni 1979); *S. Hanessian, M. M. Pompipom & P. Lavalley*, *Carbohyd. Res.* 24, 45 (1972).
- [12] *R. Brossmer & M. Supp*, *Z. Physiol. Chem.* 360, 1134 (1979); *J. R. Surfin, R. J. Bernacki, M. J. Morin & W. Korytnyk*, *J. Med. Chem.* 23, 143 (1980); *J. Kiss & W. Arnold*, *Experientia* 1980, im Druck.
- [13] *R. Stuart Tipson*, *Adv. Carbohyd. Chem.* 8, 181 (1953).
- [14] *P. A. Levene & A. L. Raymond*, *J. Biol. Chem.* 102, 331 (1933).
- [15] *G. R. Waller*, 'Biochem. Appl. Mass Spectrometry', Wiley-Intersciences, New York 1972, p. 530; EPA/NIH, Mass Spectral Data Base, Band 1, 1978.
- [16] *J. Kiss, W. Arnold*, *Experientia*, im Druck (1980).
- [17] *J. Hvoslev*, *Acta Chim. Scand.* 18, 841 (1964); *Acta Crystallogr.* B25, 2214 (1969).
- [18] Schweizerische Patentanmeldung, Nr. 5741 (5. Mai 1975).
- [19] *H. Müller & T. Reichstein*, *Helv.* 21, 237 (1938).
- [20] *W. Müller-Mulot*, *Z. Physiol. Chem.* 351, 52, 56 (1970).
- [21] *H. Hasselquist*, *Arkiv Kemi* 4, 369 (1952).