

Zur Konstitution der Ascorbinsäure und der Reduktone.

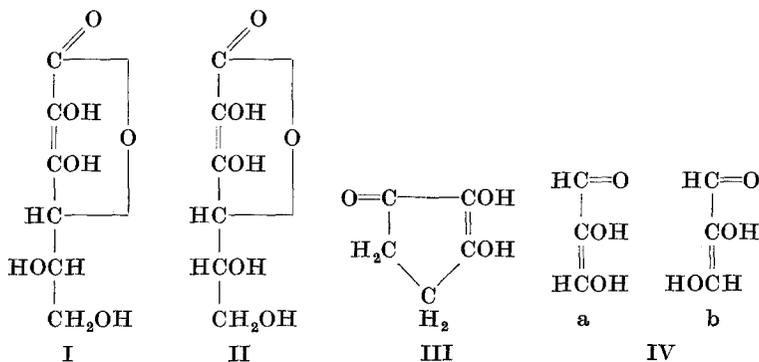
Von

F. Petuely und H. F. Bauer.

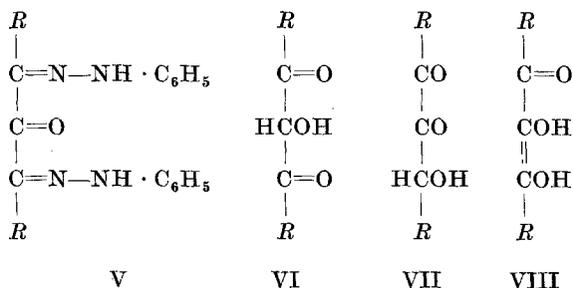
Aus dem Medizinisch-chemischen Institut und Pregl-Laboratorium
der Universität Graz.

(Eingelangt am 26. März 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 24. April 1952.)

Die Ascorbinsäure (I) und die isomere Iso-ascorbinsäure (II), ferner die Reduktinsäure (III), das Glucoreduktion (IV) und die anderen echten Reduktone¹ besitzen nach der derzeit geltenden Ansicht die Endiol-(α)- α -carbonylgruppierung im Molekül. Sie geben mit Carbonylreagenzien Derivate, die sich allerdings in der Regel von Oxydationsprodukten, wie z. B. der Dehydroascorbinsäure, ableiten (V). Ihre auffälligste Eigenschaft, die starke Reduktionskraft auch gegenüber neutralen oder sauren Metallsalzlösungen, Farbstoffen und anderen Verbindungen, verdanken sie der Endiolgruppe, die durch die benachbarte Carbonylgruppe stabilisiert wird. Auffällig an dieser Körpergruppe ist, daß die tautomeren Formen VI und VII in Lösung praktisch überhaupt nicht vorkommen und daß die Form VII in gar keinem echten Gleichgewicht mit VIII steht. Alle Methoden zur Aufklärung der Struktur der Ascorbinsäure



¹ F. Petuely und U. Künßberg, Mh. Chem. 83, 80 (1952).



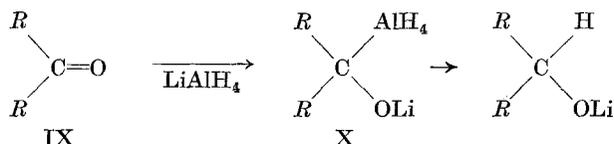
und der anderen Reduktone bedienten sich ihrer Derivate und schlossen auf Grund von Abbauprodukten auf die Struktur der Ausgangsverbindung. Auch spektroskopische und andere physikalische Methoden wurden immer unter der Voraussetzung angewendet, daß die Struktur VIII existent sei. Die Beobachtung², daß die Verbindungen vom Typus VII nicht leicht in VIII überführbar sind und offensichtlich in keinem echten Gleichgewicht mit dieser Form stehen und daß auch das Gleichgewicht zwischen VI und VIII vollkommen auf die Seite von VIII verschoben ist, führte uns zu der Auffassung, daß die Struktur VIII in den Reduktionlösungen nicht vorliegen könne, sondern irgendein anderer Zustand in Betracht gezogen werden muß.

Um über diese Vermutung Gewißheit zu erlangen, untersuchten wir zunächst das Verhalten der Reduktone Lithiumaluminiumhydrid gegenüber. Dieses komplexe Hydrid besitzt bekanntlich eine äußerst spezifische Reduktionskraft. So gelingt es z. B., Carbonylverbindungen, Carbonsäuren und deren Ester und Lactone glatt zu den entsprechenden Alkoholen zu reduzieren, während isolierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen nicht angegriffen werden. Die Spezifität ist also sehr weitgehend; sie gestattet es so, eine Unterscheidung zwischen leicht polarisierbaren Bindungen, das heißt der Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung, der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung oder Kohlenstoff-Halogen-Bindung und schwer polarisierbaren Bindungen, wie z. B. der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder Bindung Kohlenstoff-Hydroxylgruppe, zu treffen.

Das Lithiumaluminiumhydrid als komplexes Hydrid dissoziiert primär in einen $[AlH_4]^-$ -Komplex und das Lithiumkation. Der $[AlH_4]^-$ -Komplex als nucleophiles Reagens soll sich nun in die Oktettlücke einer polarisierten Bindung, z. B. Kohlenstoff-Sauerstoff, einlagern, während gleichzeitig das Lithiumkation an dem nunmehr negativ geladenen

² T. Reichstein und V. Demole, *Barell-Festschr.* S. 107 (1936). — F. Petuely und U. Künßberg, loc. cit.

Sauerstoffatom anteilig werden soll³. Dieser Vorgang ist in IX und X dargestellt.



Es ist aber bekannt, daß sich LiAlH_4 nur an leicht polarisierbare Bindungen anlagert und nur diese reduziert, während an schwer polarisierbaren Bindungen keinerlei Anlagerungstendenz festzustellen ist und somit auch keine Hydrierung stattfindet. Wir durften also erwarten,

daß die Carbonylgruppe in den Reduktonmolekülen, die entsprechend den bisherigen Anschauungen leicht polarisierbar sein müßte, durch LiAlH_4 reduziert würde und aus den Reduktonen der entsprechende Alkohol entstünde (XI). Darüber hinaus hätte man vielleicht noch erwarten können, daß die Doppelbindung zwischen C_2 und C_3 hydriert würde, da sie einer Carbonylgruppe konjugiert ist. Der Reduktion selbst stand nichts im Wege, da alle Reduktone ätherlöslich sind und somit in Äther gearbeitet werden konnte. Man durfte erfahrungsgemäß somit auch eine hohe Ausbeute erwarten und annehmen, daß die Reaktion rasch beendet sein würde. Die zu erwartenden Reaktionsprodukte mußten sich in ihren chemischen Eigenschaften, das heißt vor allem in ihrer Reduktionskraft von den eingesetzten Substanzen wesentlich unterscheiden.

Um so bemerkenswerter war aber das von uns gefundene Ergebnis: Die Reduktone geben nämlich bei der Behandlung mit einem großen Überschuß von LiAlH_4 in siedendem Diäthyläther keine Reduktionsprodukte. Sie werden auch bei langdauernder Einwirkung (bis zu 15 Stdn.) nicht angegriffen. Das Ausgangsmaterial kann fast quantitativ und unverändert zurückgewonnen werden⁴.

Folgende Verbindungen wurden den Reduktionsversuchen unterworfen: l-Ascorbinsäure (I), Iso-ascorbinsäure (II), Glucoreduktion (IV), Reduktinsäure (III) und α, α' -Dioxymuconsäure-dimethylester (XII). Die unverbrauchten Ausgangsstoffe wurden nach Zersetzung des überschüssigen LiAlH_4 und der gebildeten Alkoholate mit verd. Essigsäure durch Titration mit

$\begin{array}{c} \text{COOCH}_3 \\ | \\ \text{COH} \\ || \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH} \\ || \\ \text{COH} \\ | \\ \text{COOCH}_3 \\ \text{XII} \end{array}$

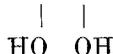
³ L. W. Trevooy und W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 71, 1675 (1949). — J. E. Johnson, R. H. Blizzard und H. W. Cahart, ebenda 70, 3664 (1948).

⁴ Wir glauben nicht, daß Einhüllungseffekte diese Beobachtung bewirkten, da solche Effekte bei einem großen Überschuß an LiAlH_4 nie beobachtet wurden.

Tillmans-Reagens (Dichlorphenol-indophenol) in saurer Lösung bestimmt. Der Titer der Dichlorphenol-indophenollösung wurde vorher gegen eine Einwaage des jeweiligen Ausgangsmaterials gestellt. Weiters wurden einige nicht umgesetzte Reduktone durch ihren Schmelzpunkt bzw. Mischschmelzpunkt oder durch Darstellung von Derivaten identifiziert.

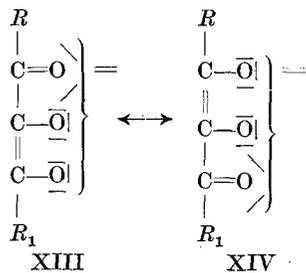
Diskussion der Ergebnisse.

Da also die Reduktone durch LiAlH_4 nicht reduziert werden, darf man mit Recht behaupten, daß die Wasserstoffspannung des LiAlH_4 nicht ausreicht, um die genannte Gruppierung zu reduzieren. Damit ist aber auch ausgedrückt, daß die Carbonylgruppe dieser Verbindungen nicht als solche reagiert und eine Sonderstellung gegenüber anderen Carbonylgruppen einnimmt. Es muß also von diesem Gesichtspunkt aus eine enge Zwischenwirkung zwischen der CO- und der C=C-Gruppe



bestehen, die bewirkt, daß die Carbonylgruppe nicht mehr als solche aufscheint. Zum Versuch der Erklärung dieses Phänomens kann man die Mesomerie zu Hilfe nehmen und die denkbaren Grenzzustände betrachten. Die Zustände XIII und XIV stellen zwei dieser Grenzzustände in dissoziierter Form dar.

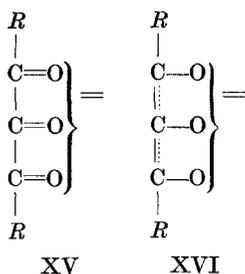
Aber alle extremen Zustände weisen Polarität auf und müßten daher reduzierbar sein. Da dies nicht der Fall ist, können diese Zustände in unserem Substrat nicht existent sein und es kann auch keine Reaktion der Reduktone in der Richtung dieser Zustände erfolgen. Wir dürfen daher annehmen, daß der wahre Zustand der Reduktion-Gruppe zwischen diesen denkbaren Zuständen liegt und die π -Elektronenwolke relativ gleichmäßig über diese Gruppierung verteilt ist. Das LiAlH_4 ist offensichtlich nicht imstande, eine so weitgehende Verschiebung dieser π -Elektronenverteilung hervorzurufen, daß damit die Möglichkeit zur Reduktion geschaffen wird. Es wirkt also in diesem Falle das LiAlH_4 , sehr zum Unterschied von anderen bekannten Reaktionen, nicht polarisierend auf das Molekül ein.



Dieser Umstand ist sehr merkwürdig und beweist, daß es nicht gestattet ist, die Carbonyl- und die Endiolgruppe in den Reduktionlösungen als zwei gesonderte Gruppen aufzufassen. Vielmehr muß man annehmen, daß die Reduktongruppe einen typischen Fall der Mesomerie darstellt und in ihrer Verteilung der π -Elektronen eher einem konjugierten System,

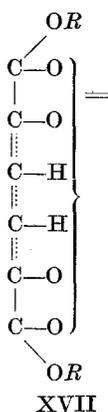
wie z. B. dem Butadien, gleicht, als einer Verbindung mit einer Carbonylgruppe.

Die Darstellung des Zustandes des Moleküls ist durch die Form XV sicher besser wiedergegeben als durch VIII. Unseres Erachtens ist es vielleicht noch besser, die Darstellung XVI zu wählen. Den Formen XV und XVI ist das Fehlen einer Carbonylgruppe im Molekül gemeinsam. In beiden Formeln ist dargestellt, daß die beiden Ladungen über alle drei Sauerstoffatomen der Gruppe gleichmäßig verteilt sind.



Durch diese Eigenschaften der Reduktiongruppe wird es nun aber verständlich, daß zwischen dieser Gruppe (VIII) und der Gruppierung VI das tautomere Gleichgewicht vollkommen zugunsten der Reduktionsgruppe verschoben ist. Der Partner VIII im tautomeren Gleichgewicht zwischen VI und VIII ist nämlich überhaupt nicht existent, das heißt er wird durch die Mesomerisierung der Reduktionsgruppe dauernd weggeschafft. Es scheint dieser Vorgang eine interessante Verquickung

von Tautomerie und Mesomerie darzustellen. Weiter erscheint es plausibel, warum VII nur schwer in VIII übergeführt werden kann. Diese Umwandlung bedarf vermutlich einer Verschiebung in der π -Elektronenwolke. Diese Veränderung ist wahrscheinlich aber mit der Überwindung eines derartigen Energieberges verknüpft, daß nur bei Dissoziation des Protons am Hydroxyl des C_3 im alkalischen Milieu die Voraussetzungen dazu gegeben sind. Die Verbindungen vom Typ VII stehen daher in keinem echten Gleichgewicht zu den entsprechenden Reduktionen.



Bemerkenswert ist, daß auch die Dioxymuconsäure ein analoges Verhalten wie die übrigen Reduktone zeigt. Obwohl gerade sie Estergruppen im Molekül enthält, die bisher in allen untersuchten Verbindungen zu den entsprechenden Alkoholen reduziert wurden.

Diese Säure ist also ebenfalls nicht in dem Zustand vorliegend, wie man auf Grund der Formel annehmen könnte. Auch sie kann keine polarisierbaren Bindungen besitzen, auch in diesem Falle müssen also die π -Elektronen relativ gleichmäßig über das gesamte Molekül verteilt sein. Eine richtige Wiedergabe durch eine Formel ist ebenfalls nicht möglich. Am ehesten scheint nach unserer Meinung die Formel XVII den Eigenschaften der Dioxymuconsäure gerecht zu werden.

Zuletzt sei noch das Ergebnis der Reduktionsversuche am Glucoreduktion diskutiert. Bei dieser Verbindung erhielten wir merkwürdiger-

weise sowohl bei 5stündiger als auch bei 15stündiger Einwirkung des LiAlH_4 ähnliche Werte. Die Ausbeute an nicht veränderter Ausgangssubstanz lag jedesmal bei etwa 50 bis 60%. Im Vergleich mit den anderen Reduktonen ist das Verhalten des Glucoreduktions auffällig. Ohne derzeit eine Aussage über den Grund dieser Erscheinung machen zu können, glauben wir doch vermuten zu dürfen, daß die beiden möglichen Isomeren dieser Verbindung, nämlich die cis-Form und die trans-Form, verschieden reagieren. Die cis-Form ist die Form, in der die anderen Reduktone vorliegen, sie ist offensichtlich diejenige Form, die nicht reduzierbar ist, während die trans-Form vermutlich eine weniger gleichmäßige Verteilung der π -Elektronen aufweisen und daher leichter reduzierbar sein dürfte. Auf diese Weise könnte das aus der Reihe fallende Verhalten des Glucoreduktions zwanglos erklärt werden. Sicher ist aber auch eine Zerstörung des Moleküls dieser Verbindung durch die lange andauernde Wirkung des Alkalis zu berücksichtigen, ein Umstand, der auch die geringen, während der Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid auftretenden Verluste der anderen Reduktone erklärt.

Experimenteller Teil.

Einwirkung von LiAlH_4 auf l-Ascorbinsäure.

0,20 g trockene l-Ascorbinsäure wurden mit 0,5 g LiAlH_4 in 50 ml absol. Äther 15 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Essigsäure vorsichtig zersetzt, der Äther abgedunstet, filtriert und in einem Maßkolben mit Wasser verdünnt. Ein aliquoter Teil dieser Lösung wurde mit *Tillmans*-Reagens (p-Dichlorphenol-indophenol), das vorher gegen eine Einwaage von reiner Ascorbinsäure gestellt worden war, in schwach saurem Medium titriert. Es wurden 90% nicht umgesetzter Ascorbinsäure gefunden.

Ein weiterer Anteil der Lösung wurde mit einem Überschuß von Phenylhydrazin in 50%iger Essigsäure versetzt, $\frac{1}{2}$ Std. am Wasserbad erhitzt und in diesem langsam erkalten gelassen. Das rote Phenylhydrazon wurde abgesaugt, mit verd. Essigsäure gewaschen und im Vak. getrocknet. Schmp. 186° . Keine Depression mit dem aus reiner l-Ascorbinsäure dargestellten Phenylhydrazon.

Bei der Iso-ascorbinsäure wurden unter den gleichen Versuchsbedingungen wie bei der l-Ascorbinsäure auch annähernd die gleichen Resultate erhalten.

Einwirkung von LiAlH_4 auf Glucoreduktion.

0,06 g Glucoreduktion wurden in eine Lösung von 0,20 g LiAlH_4 in absol. Äther eingetragen und 5 bzw. 15 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Essigsäure vorsichtig zersetzt, der Äther abgedunstet und nach Filtration in einem aliquoten Anteil das unverbrauchte Glucoreduktion durch Titration mit *Tillmans*-Reagens so wie bei der l-Ascorbinsäure bestimmt. Gefunden wurden 68 bzw. 46% an unverändertem Glucoreduktion.

Einwirkung von LiAlH_4 auf Reduktinsäure.

0,15 g Reduktinsäure wurden in eine Lösung von 0,30 g LiAlH_4 in absol. Äther eingetragen und 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Essigsäure vorsichtig zersetzt, der Äther abgedunstet und nach der Filtration wie bei der l-Ascorbinsäure verfahren. Es wurden 71% Reduktinsäure bestimmt.

Einwirkung von LiAlH_4 auf α, α' -Dioxymuconsäuredimethylester.

0,20 g α, α' -Dioxymuconsäuredimethylester wurden in eine Lösung von 0,40 g LiAlH_4 in absol. Äther eingetragen und 15 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vorsichtig mit verd. Essigsäure zersetzt, hierbei fällt der nicht umgesetzte Dioxymuconsäureester als weiße Substanz aus. Der Ester reduziert in saurer Lösung *Tillmans*-Reagens und wurde nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vak. aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 168 bis 169°. Beim Mischschmp. keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

Zusammenfassung.

Die Ascorbinsäure, die Iso-ascorbinsäure, die Reduktinsäure, das Glucoreduktion und der Dioxymuconsäuredimethylester wurden mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Keine dieser Verbindungen konnte reduziert werden, so daß angenommen werden muß, daß in diesen Verbindungen keine Carbonylgruppe wie in anderen Carbonylverbindungen vorliegt. Es wird wahrscheinlich gemacht, daß die funktionelle Gruppe der Reduktone ein mesomeres System darstellt, in dem die π -Elektronen relativ gleichmäßig verteilt sind und das daher nur schwer polarisierbar ist.

Besonders auffällig ist, daß auch der Dioxymuconsäuredimethylester nicht von Lithiumaluminiumhydrid reduziert wird, obwohl er zwei veresterte Carboxylgruppen enthält.

Den Herren Prof. Dr. *E. Ziegler* und Prof. Dr. *B. Eistert* danken wir für die wertvollen Ratschläge, die sie uns bei der Diskussion über die vorstehende Arbeit gaben.