

Beiträge zur Kenntnis des Furans Synthese der l-Ascorbinsäure (Vitamin C) und verwandter Verbindungen

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich
zur Erlangung der
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte
Promotionsarbeit

vorgelegt von
Andreas Grüssner, dipl. Ingenieur-Chemiker
aus Gyöngyös (Ungarn)

Referent : Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

Korreferent : Herr Prof. Dr. H. E. Fierz



BUDAPEST, 1934

Druck von Gy. Pless Közlekedési nyomda
V. Légrády Károly uccá 9

Leer - Vide - Empty

Meinen lieben Eltern!

Leer - Vide - Empty

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein*,
unter dessen Leitung vorliegende Arbeiten ausgeführt wurden,
möchte ich für sein weitgehendes Entgegenkommen und Interesse
auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen.
Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka*
für sein Wohlwollen zu danken.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Teil.

Beiträge zur Kenntnis des Furans	9
I. Herstellung von Furankörpern durch Ringsynthese	10
Reaktion von Benary	10
Reaktion von Feist	11
Ueber γ -Diketoverbindungen	13
II. Einführung von Substituenten in den fertigen Furankern	15
Halogenierung	16
Nitrierung, Sulfurierung	17
Mercurierung	17
Umwandlung einer Carboxylgruppe in eine Aldehydgruppe	18
β -Substituierte Furane	19
Carbonsäuren	19
Halogenfurane	20
Quecksilber-furane	21
III. Herstellung von Furan-2,3-dicarbonensäuren aus Oxy-cumaronen	21
IV. Butadieneigenschaften des Furans	22

Experimenteller Teil.

I. Synthese von 2-Methyl-3-acetyl-furan	23
II. Die Konstitution der Methyluvinsäure	24
III. Synthese von 2,3- und 3,4-Dimethyl-furan	28
Regel für Fichtenspanreaktion bei methylierten Furanen	29
IV. Furanpolycarbonensäuren	38
V. Weiteres Beispiel der Oxydation eines Oxy-cumarons zur Furan-2,3-carbonsäure	48
VI. Aldehydsynthesen in der Furanreihe. Das Difuryl-methan	48
Literaturverzeichnis	55

II. Teil.

Die Synthese der l-Ascorbinsäure und verwandter Verbindungen. Theoretischer Teil	58
--	----

Experimenteller Teil.

I. Versuche zur Umlagerung von d-2-Keto-galaktonsäure	65
II. Versuche zur Umlagerung von d-Galakturonsäure-methylester	65
III. Versuche zur Herstellung von Xyloson auf verschiedene Art	66
IV. Versuche zur Feststellung der günstigsten Bedingungen der Blausäureanlagerung an Ozone	68
Synthese der d-Ascorbinsäure	69
Synthese der l-Ascorbinsäure (Vitamin C)	74
Literaturverzeichnis	76
Bildungsgang	77

Leer - Vide - Empty

Beiträge zur Kenntnis des Furans.

Der Furankern gehört zu denjenigen Heterocyklen, die auch in Naturprodukten vorkommen. Um so mehr musste es auffallen, dass bis vor kurzer Zeit die Kenntnis desselben noch ziemlich gering war. Insbesondere verfügte man noch über sehr ungenügende Erfahrungen, um z. B. Furane mit beliebig gewünschten Seitenketten aufbauen zu können. So war bis vor kurzem noch kein Weg bekannt, um zu einfachen β -substituierten Furanen zu gelangen.

In der letzten Zeit hat sich das Bild allerdings beträchtlich geändert. Die synthetischen Methoden konnten von verschiedenen Seiten soweit ausgebaut werden, dass heute Furane mit fast beliebig angeordneten einfachen Seitenketten prinzipiell zugänglich sind. In vielen Fällen handelt es sich darum, lediglich bekannte Reaktionen in ihrem Anwendungsbereich zu erweitern, in anderen, neue Reaktionen auf den Furankern anzuwenden, resp. solche, die in der aromatischen Reihe bekannt waren, den für das Furan nötigen Bedingungen anzupassen.

Im nachfolgenden soll eine kurze Uebersicht gegeben werden über die wichtigsten Methoden, die zum Aufbau von Furankörpern benützt wurden, wobei speziell auf die in den letzten Jahren erhaltenen Resultate eingegangen wird:

Die Reaktionen sind in folgender Reihenfolge geordnet:

- 1) Bildung von Furankörpern durch Ringsynthese,
- 2) Einführung von Substituenten in den Furankern,
- 3) Gegenseitige Umwandlung von Substituenten.

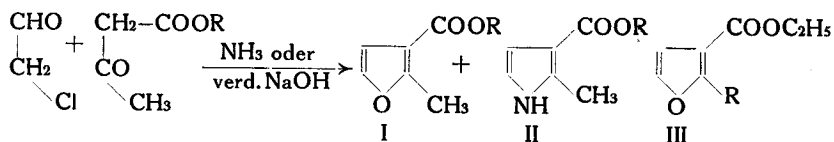
I. Herstellung von Furankörpern durch Ringsynthese:

Auf die bekannten alten Synthesen z. B. aus γ -Diketoverbindungen, Zuckerderivaten etc. wird nicht weiter eingegangen da diese in den einschlägigen Lehrbüchern einzusehen sind. Ihr Anwendungsbereich ist meist auch sehr beschränkt. Ferner wird auch auf die verschiedenen Reaktionen nicht eingegangen, die zu Dihydro- und Tetrahydro-furanen führen, obgleich diese nach anschliessender Dehydrierung (z. B. mit Phosphorpentachlorid od. katalytisch) sehr wohl die Möglichkeit bieten konnten auf einfachem Wege zu sonst schwer zugänglichen Körpern zu gelangen. Wir begnügen uns mit der Andeutung, weil von dieser Möglichkeit bisher nur ganz vereinzelt Gebrauch gemacht wurde.

Reaktion von Benary.

*E. Benary*¹⁾ zeigte, dass durch Kondensation von Dichloräther mit Acetessigester und wässrigem Ammoniak neben dem entsprechenden Pyrrolderivat (II) der 2-Methyl-furan-3-carbonsäure-ester (I) entsteht. Der Dichloräther wird zunächst in Chloracetaldehyd gespalten, welcher als das wirksame Agens anzusehen ist.

(Schema A)



Die Reaktion lässt sich in zweierlei Weise verallgemeinern:

Durch Anwendung von anderen β -Ketoestern kommt man zu weiteren Derivaten der allgemeinen Formel (III). So führt Acetondicarbonester zu Furan-3-carbonsäure-2-essigsäurediäthylester²⁾*, (III, R = —CH₂COOC₂H₅), Isobutyroylessigester zu 2-Isopropyl-furan-3-carbonsäure-ester³⁾ (III, R = —CH(CH₃)₂), Furoylessigester zu 2-Furyl-furan-3-carbonsäure-ester⁴⁾ (III, R = Furyl) und Benzoylessigester zu 2-Phenyl-furan-3-carbonsäure-ester⁵⁾ (III, R = Phenyl).

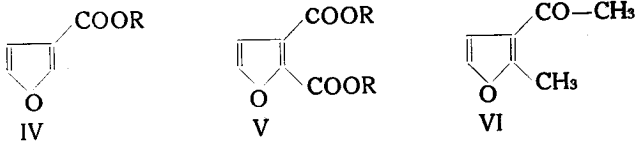
Nach Versuchen von *Gilman*⁶⁾ verläuft diese Reaktion am besten, wenn man statt wässrigem Ammoniak verd. Natronlauge

*) Abbau vgl. S. 12.

verwendet, was wir bestätigen könnten. Die Ausbeuten betragen, wenn bei 0° gearbeitet wird, ca. 20—30% der Theorie.

Die Reaktion ist praktisch zur Bereitung solcher α -monosubstituierter Furane zu verwerten, die auf anderem Wege schwer zugänglich wären.

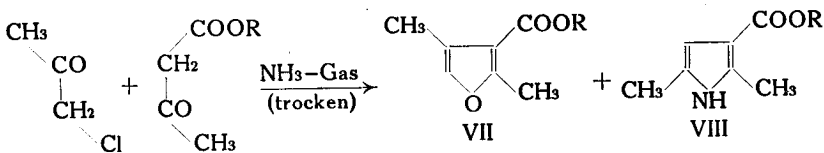
Versuche zur analogen Umsetzung mit Formylsäureester und Oxalessigester (als Na-Salze) gaben nur mit dem ersteren sehr geringe Ausbeuten an (IV), und (V) konnte so (durch Anwendung von Na-Oxalessigester) gar nicht erhalten werden.



Mit Acetylaceton wurde wenig eines Ketons erhalten, dessen Analysenwert auf das erwartete 2-Methyl-3-acetylfuran (VI) stimmte.

Reaktion von Feist.

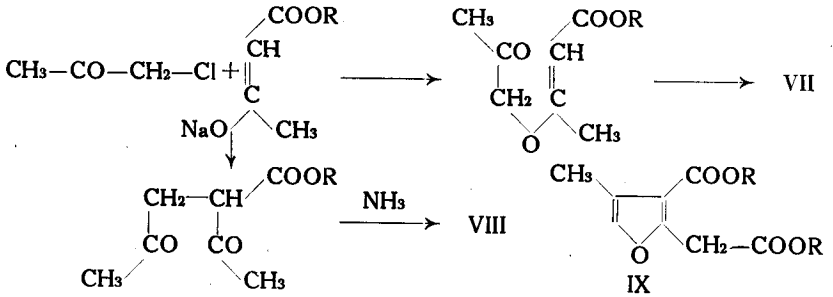
Verwendet man statt Dichloräther α -Halogenketone zur Reaktion, so erhält, man mono- und dialkylierte Furane. *Feist*⁷⁾ zeigte, dass durch Behandlung eines Gemisches von Chloraceton und Acetessigester mit Ammoniak-Gas sich folgende Reaktion vollzieht:



Daneben entsteht noch 2,5-Dimethyl-pyrrol-3-carbonsäureester (VIII).

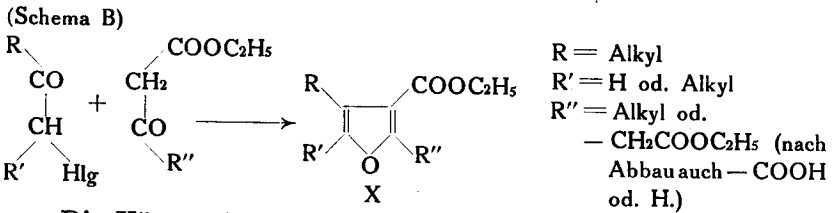
Es bilden sich nebeneinander Furan- und Pyrrol-derivate, bei denen aber die durch das Chlorketon eingeführten Seitenketten nicht dieselbe Stellung haben.

Der verschiedene Verlauf der Reaktion dürfte so erklärbar sein, dass sich gleichzeitig das C- und O-Derivat des Acetessigesters bildet, wobei nur der erstere mit Ammoniak weiter zum Pyrrolderivat reagieren kann.

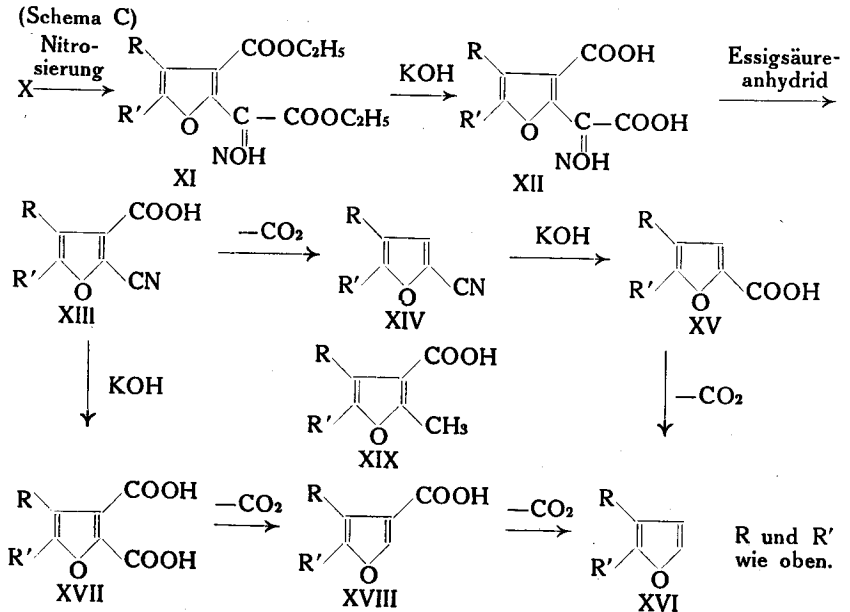


Mit Acetondicarbonester entsteht analog der Ester (IX)⁸⁾, die anderen β -Ketoester dürften sich analog verhalten. Statt Chloracetone lassen sich auch andere α -halogenierte Ketone verwenden.

Die Feist'sche Reaktion ist also im allgemeinen Fall geeignet, um Furane der folgenden Zusammensetzung (X) aufzubauen.



Die Körper der Formel (X) mit $\text{R}'' = -\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ lassen sich durch folgenden Abbau noch besonders für weitere Synthesen benützen.



Ihre direkte Verseifung und partielle Decarboxylierung führt zu (XIX), also zu demselben Körper, der aus Acetessigester direkt gewonnen werden kann.

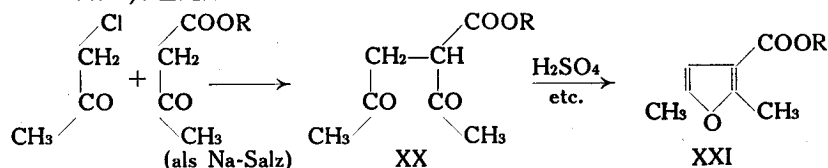
Es lassen sich somit 3-monosubstituierte und 2, 3-disubstituierte Furane und die zugehörigen 4- oder 5-Carbonsäuren und 4, 5-Dicarbonsäuren auf diesem Wege bereiten.

Die folgenden Körper wurden hergestellt: 2,4-Dimethyl-furan-3-carbonsäure⁷⁾, 4-Methyl-furan-3-carbonsäure-2-essigsäure⁹⁾, 4-Methyl-furan-2,3-dicarbonsäure, 4-Methyl-furan-2-carbonsäure, 4-Methyl-furan⁸⁾, 4-Methyl-furan-3-carbonsäure¹⁰⁾, 4-Aethyl-furan-3-carbonsäure-2-essigsäure, 2-Methyl-4-äthyl-furan-3-carbonsäure¹¹⁾, 4, 5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-2-essigsäure, 2, 4, 5-Trimethyl-furan-3-carbonsäure¹³⁾, 4, 5-Dimethyl-furan-2, 3-dicarbonsäure, 4, 5-Dimethyl-furan-2-carbonsäure, 4, 5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure und 2, 3-Dimethyl-furan¹²⁾.

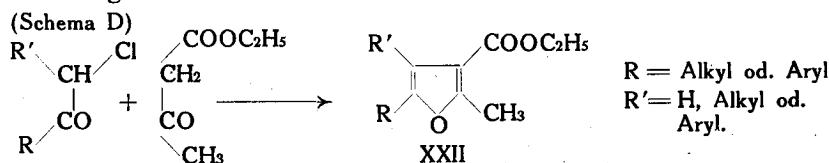
Bei der *Feist*'schen Reaktion konnte, entgegen einer Angabe von *Gilman* beim Arbeiten mit verdünnter Lauge keine Verbesserung, sondern eine erhebliche Verschlechterung der Ausbeute beobachtet werden. Auch Pyridin hatte vor dem trockenen Ammoniakgas nichts voraus.

Ueber γ -Diketoverbindungen*).

Bemerkenswerter Weise erhält man aus denselben Ausgangskörpern wie bei der *Feist*'schen Reaktion isomere Furane, wo R und R' umgetauscht ist, wenn bei abweichenden Reaktionsbedingungen gearbeitet wird. Vergleiche dazu *Paal*¹⁵⁾, *Knorr*¹⁶⁾ und *Harrow*¹⁷⁾. Z. B.



Allgemein formuliert:



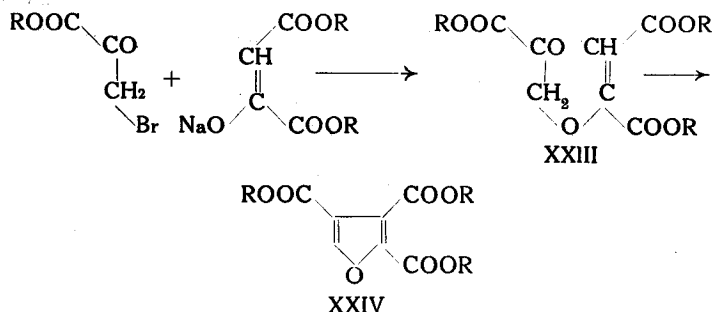
*) Die altbekannten Furanringschlüsse aus anders zugänglichen γ -Diketoverbindungen befinden sich z. B. in *Meyer-Jacobson*, Lehrb. d. org. Ch. II, 3, weitgehend zusammengestellt. Vgl. auch *Marquis*¹⁴⁾.

Die Reaktion wird also in zwei Stufen durchgeführt, wovon sich die erste in alkalischem, die zweite in saurem Medium vollzieht. Sie liefert im allgemeinen bessere Ausbeuten als die *Feist'sche* und ist diesem in jenen Fällen vorzuziehen, wo dieselben Produkte auf gleichem Wege gewonnen werden können (wenn $R = R'$). Bisher ist dagegen ihr Anwendungsbereich noch wenig geprüft worden, so fehlt auch der Versuch, ob mit Acetondicarbonester die analoge Umsetzung eintritt. Eventuell würde sich dann diese Reaktion noch weiter verallgemeinern lassen.

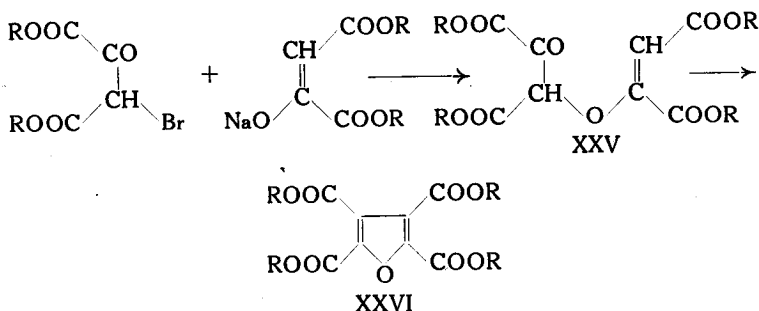
Herrgestellt wurden die 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure^{15, 16, 17}), die 2-Methyl-5-äthyl-furan-3-carbonsäure¹¹) und die 2,4,5-Trimethyl-furan-3-carbonsäure¹³).

Der Ringschluss wird bei der Bildung von Monocarbonsäureestern zweckmässig durch Kochen mit verd. Schwefelsäure¹⁷), bei der von Di- und Poly-carbonestern durch kurzes Erwärmen mit konz. Schwefelsäure¹⁶) durchgeführt.

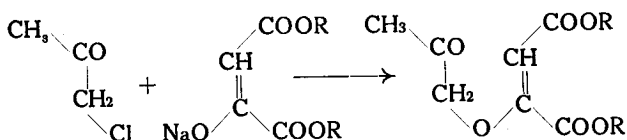
Anders scheint bei denselben Reaktionsbedingungen (Na-äthylat) der Oxalessigester zu reagieren: der Eingriff des Halogenketons erfolgt wieder in der Art, wie bei der Reaktion von *Feist* und *Benary*, nur dass der Ringschluss zum Furan in einer zweiten Stufe mit Säure durchgeführt werden muss. Wenigstens konnte für die Einwirkung von Brom-brenztraubensäure-ester nach *H. Sutter*¹⁸) die Konstitution¹⁹) des entstehenden Produktes (XXIII) mit Sicherheit festgelegt werden.



Für dem nach *Sutter* aus Na-oxalessigester und Brom entstehenden Tetracarbonsäureester wurde die Konstitution (XXV) bis zu einem hohen Grade wahrscheinlich gemacht^{19, 20}); seine Bildung liesse sich leicht erklären, wenn man annimmt, dass zuerst Bromoxalessigester entsteht, der nach dem erwähnten Schema mit Na-oxalessigester reagiert.



Ob einfachere Halogenketone analog reagieren, z. B.



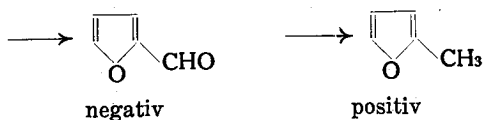
ist noch nicht festgestellt worden. Möglicherweise verhält sich auch Formylessigester analog wie Oxalessigester. (Versuche sind noch nicht abgeschlossen.)

II. Einführung von Substituenten in den fertigen Furankern.

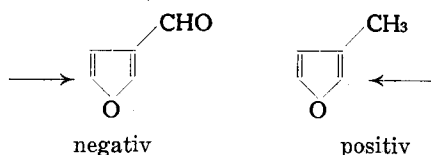
Beim Furan sind die α -Stellen weitgehend bevorzugt, sodass, wenn solche frei sind, neu eintretende Substituenten, bis auf wenige Ausnahmen (—HgCl in besonderen Fällen) stets zunächst in diese treten. Manche Reaktionen vollziehen sich nur bei freier α -Stellung. Ueber diese Gesetzmässigkeiten beim Eintritt von neuen Substituenten und den orientierenden Einfluss von bereits vorhandenen vergl. besonders bei *Gilman*²¹).

Eine Regel kann für monosubstituierte Furane gegeben werden:

- a) Bei einem α -ständigen Substituenten erfolgt Neueintritt unabhängig von der Art des ersten in 5-Stellung (Ausnahme: Merkurierung in besonderen Fällen. \longrightarrow = Eintritt des neuen Subst.),



- b) bei einem β -ständigen, je nach Klasse des ersten entweder in 2- oder in 5-Stellung



Bei Furanen, die mindestens eine freie α -Stelle enthalten und keine negativen Substituenten ($-\text{COOH}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{NO}_2$ etc.) tragen, lässt sich mit Blausäure die Aldehydgruppe, mit Säurechloriden bei Gegenwart von Aluminiumchlorid, Zinkchlorid, Zinntetrachlorid etc. die Acyl-(Keto-)Gruppe einführen. Die erste Reaktion geht relativ glatt und hat bisher nie versagt*).

Auf diese Weise wurden hergestellt: Furfurol²²), 2-Methyl-furan-5-aldehyd²²), 2-Aethyl-furan-5-aldehyd²²), 2-Isopropyl-furan-5-aldehyd³), 4-Methyl-furan-5-aldehyd²³), 2, 4-Dimethyl-furan-5-aldehyd²⁴), 2, 3-Dimethyl-furan-5-aldehyd¹²), 3, 4-Dimethyl-furan-5-aldehyd¹²), 2, 3, 4-Trimethyl-furan-5-aldehyd¹³), 2, 2'-Difuryl-5-aldehyd²⁵), Difuryl-methan-dialdehyd²⁵) und Difuryl-äthan-dialdehyd.

Ketone: 2-Acetyl-furan, 2-Acetyl-5-methyl-furan und Difuryl-keton²⁶).

Sind beide α -Stellen besetzt, so findet keine Reaktion oder Aufspaltung des Kernes statt, so dass der Eintritt eine freie α -Stelle voraussetzt.

Da die Aldehydgruppe leicht nach *Wolff-Kishner* zur Methylgruppe reduzierbar ist, lassen sich so die entsprechenden Methylfurane erhalten.

H a l o g e n i e r u n g .

Wichtig ist die Einführung von Halogen in den Furankern, die sehr glatt erfolgt und auch bei negativ substituierten Furanen durchführbar ist²⁷). Nicht negativ substituierte Furane reagieren mit Halogen (Chlor, Brom) zu heftig, und zu wenig eindeutig, als dass diese Reaktion für die präparative Gewinnung von Halogenfuranen mit definierter Stellung zu gebrauchen wäre. Diese er-

*) Beim Difuryl reagiert nur ein Furankern, beim Difurylmethan und dem höheren reagieren beide Kerne unter Bildung von Dialdehyden.

folgt zweckmässiger auf indirektem Wege, z. B. durch Decarboxylierung von Halogen-furan-carbonsäuren²⁸⁾ oder durch Verdrängen der —HgCl Gruppe²⁹⁾. Auch die Carboxylgruppe kann durch Halogen verdrängt werden.

Bei kernhalogenierten Furanen ist das Halogen sehr fest gebunden und wenig zur Umsetzung geneigt. In manchen Fällen ist die Umsetzung mit Magnesium zu einer *Grignard*'schen Verbindung möglich. 2-Brom-furan²⁸⁾ reagiert mit Cu-Mg-Legierung, 2-Jod-furan³⁰⁾, 2, 5-Dijod-furan, etc. schon mit gewöhnlichem Magnesium. 3-Jod-furan³¹⁾ konnte unter keinen Umständen zur Umsetzung gebracht werden (mit K-Na konnte eine K(Na)-Verbindung³²⁾ erhalten werden), dagegen reagiert 2, 4-Dimethyl-3-Jodfuran mit Magnesium³¹⁾.

Die Furfurylhalogenide mit der Gruppe —CH₂—Hlg enthalten dagegen ein ausserordentlich bewegliches Halogen, sind sehr empfindliche und unbeständige Körper, die sich zu den mannigfaltigsten³³⁾, teils anomalen³⁴⁾ Umsetzungen benutzen lassen. Bisher sind nur die α -(Halogen-methyl)-Derivate bekannt, am längsten das Brom- und Chlor-methyl-furfuro³⁵⁾.

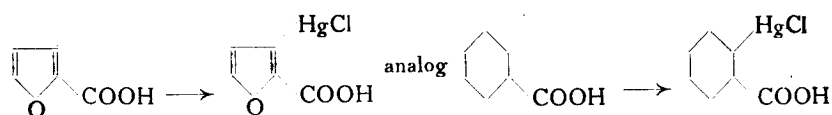
Nitrierung, Sulfurierung.

Ueber die Nitrierung wurde in letzter Zeit besonders von *Rinkes*³⁶⁾, *Gilman*³⁷⁾ und *Johnson*³⁸⁾ gearbeitet. Sie ist ebenfalls auch bei Carbonsäuren, Estern, etc. möglich.

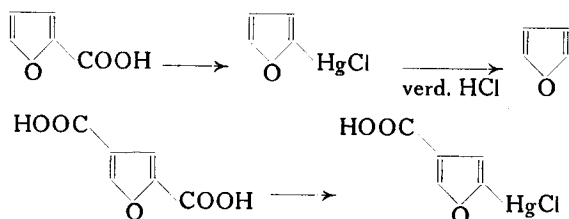
Ueber die Sulfurierung vergleiche besonders die Arbeiten von *Hill* und Mitarbeitern³⁹⁾.

Merkurierung.

Die Reaktion mit Mercurichlorid wurde besonders von *Gilman* und Mitarbeitern⁴⁰⁾ benutzt und hat sich als sehr nützlich erwiesen. Sie scheint besondere Regeln zu befolgen, analog wie auch sonst —HgCl meist in o-Stellung zum vorhandenen Substituenten (besonders bei sauerstoffhaltigem), ohne Rücksicht auf seine dirigierende Wirkung eintritt⁴¹⁾. So gibt



Die Merkurierung kann einerseits als einfache Hilfsmethode benutzt werden, um Furane als krystallisierte Derivate zu charakterisieren⁴²⁾, ferner ergibt sich die Möglichkeit die —HgCl-Gruppe durch eine andere, so z. B. durch Halogen, besonders Jod, auszutauschen²⁹⁾. Auch die Umwandlung in Ketone^{42a)}, z. B. mit Acetylchlorid etc., ist möglich, jedoch nicht in allen Fällen: Furfurylchlorid reagiert z. B. nicht, auch die β -Stellung ist für diese Reaktion nicht zugänglich. Die Eliminierung^{42a, 43)} gelingt z. B. mit verdünnter Salzsäure.



Wichtig ist bei dieser Reaktion, dass bei Anwesenheit von mehreren —HgCl-Gruppen dieselben sich auch partiell entfernen lassen, die α -ständigen lassen sich ihrer geringeren Haftfestigkeit halber leichter abspalten.

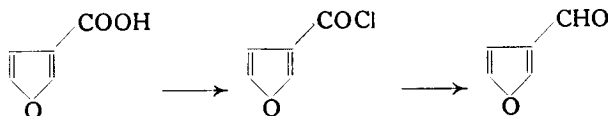
Umwandlung einer Carboxylgruppe in eine Aldehydgruppe.

Die Umwandlung der Carboxylgruppe in die Aldehydgruppe kann nach dem in der aromatischen Reihe erprobten Verfahren durchgeführt werden, am besten über das Chlorid durch katalytische Reduktion. Diese Reaktion ist besonders wichtig für die Herstellung von β -substituierten Furanen, da die Carboxylgruppe diejenige Gruppe ist, die sich am leichtesten in β -Stellung einführen lässt. Die so erhaltene Aldehydgruppe kann leicht zur Methylgruppe reduziert werden.

Höhere Alkylgruppen könnten ebenfalls leicht aus der Carboxylgruppe erhalten werden, so z. B. indem man sie in ein Keton umwandelt und dieses nach *Wolff-Kishner* reduziert.

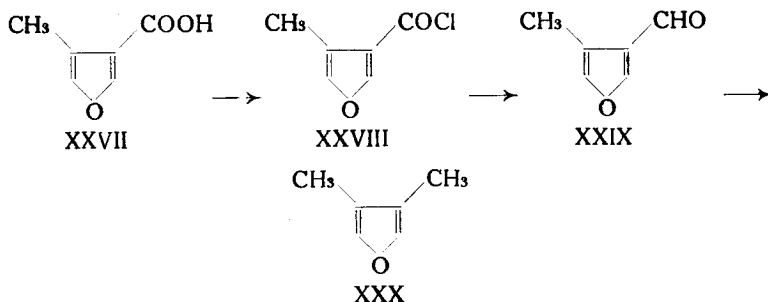
Ausser der katalytischen Reduktion der Chloride wurden noch zwei Methoden⁴⁴⁾ an dem Beispiel der 2,4-Dimethyl-furan-3-carbonsäure erprobt, die aber weniger günstige Resultate gaben. Auch dürften sie, da Anilin angewendet wurde, nur für β -Aldehyde in Frage kommen.

Die katalytische Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden wurde in der Furanreihe zuerst von *Gilman* und Mitarbeiter⁴³⁾ bei der Bereitung von β -Furan-aldehyd aus der β -Furan-carbonsäure angewendet.



Ebenfalls von *Gilman* wurde der 2,4-Dimethyl-furan-3-aldehyd⁴³⁾, der Furan-4-carbonsäure-2-aldehyd^{44a)}, der Furan-5-carbonsäureester-2-aldehyd⁴⁵⁾ und der 2,5-Dimethyl-4-carbonsäureester-3-aldehyd⁴⁵⁾ auf dem gleichen Wege hergestellt.

Ich habe sie insbesondere zur Herstellung des 3,4-Dimethylfurans¹²⁾ auf folgendem Wege benutzt.



β -Substituierte Furane*).

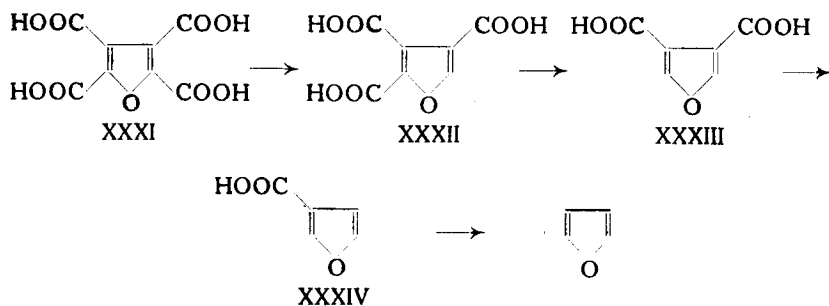
Einführung von Substituenten direkt in β -Stellung, besonders wenn daneben α -Stellen frei bleiben sollen, gelingt nur in Ausnahmefällen. Lassen sich β -Substituenten nicht gleich durch eine der eingangs erwähnten Ringschlussreaktionen von Anfang an einführen, so ist man meist zu Umwegen gezwungen, nämlich der partiellen Abspaltung von solchen. Es zeigte sich nämlich, dass die α -ständigen im allgemeinen auch leichter eliminiert werden.

Carbonsäuren.

Die Beobachtung, dass sich die α -ständigen Carboxylgruppen vor den β -ständigen abspalten, hat sich bisher in allen Fällen als

*) Durch partielle Abspaltung von Substituenten bereitet.

gültig erwiesen. Dies ist für die Bereitung von β -Carbonsäuren und für die daraus bereiteten Derivate wichtig. Die Furantetracarbonsäure¹⁹⁾ spaltet z. B. die Carboxylgruppen in folgender Reihenfolge ab.



Furylessigsäuren spalten noch leichter als die α -Furan-carbonsäuren Kohlensäure ab, die Furylpropionsäuren dagegen lassen sich sehr schwer decarboxylieren⁴⁶⁾.

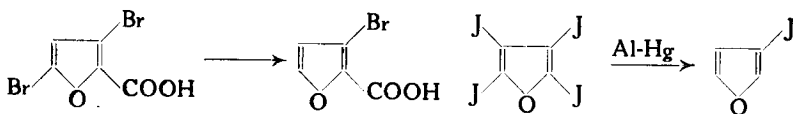
Es lassen sich somit die rein β -ständig substituierten Carbonsäuren bereiten, die sonst nicht oder nur sehr schwer zugänglich sind. Z. B.



Die beste Methode zur Decarboxylierung ist Kochen mit Chinolin (resp. Rohbasen-Gemischen), mit Spuren von Cu^{28}), Cu-Chromit⁴⁷⁾ oder CuO , Cu-Sulfat⁴⁸⁾. In speziellen Fällen ist Decarboxylierung mit Mercurichlorid auch möglich, eventuell in zwei Stufen^{43a)}.

Halogenfurane.

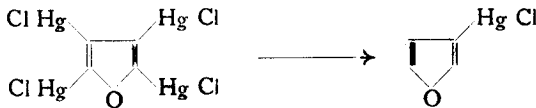
Für diese wurden von Hill und Mitarbeitern²⁷⁾ ähnliche Gesetzmässigkeiten beobachtet. Bei Gilman ist die partielle Abspaltung des Jodes von Tetrajodfuran erwähnt⁴⁹⁾. Z. B.



β -Halogenfurane konnten wegen des ausserordentlich reaktionsträgen Halogenatoms bisher noch sehr wenig zu weiteren Umsetzungen benutzt werden.

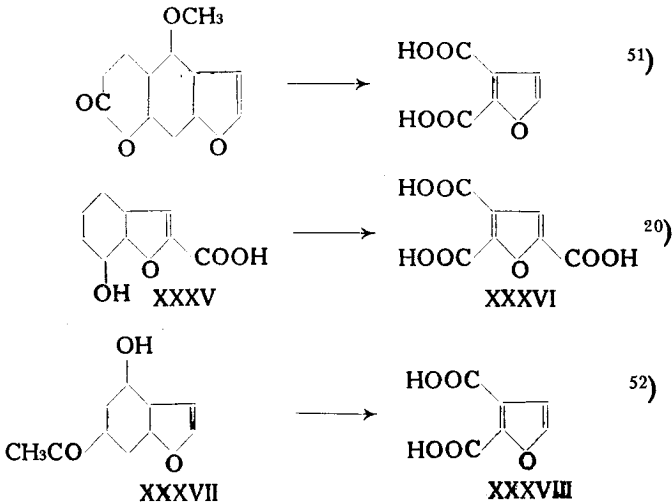
Quecksilber-furane.

Das Tetra-chlormercuri-furan⁵⁰⁾ verhält sich ebenfalls gleich, was die Abspaltung der —HgCl Gruppe angeht wie die Carbonsäuren und die Halogenfurane, was besonders für die Herstellung von β -Jodfuranen²⁹⁾ wichtig ist.

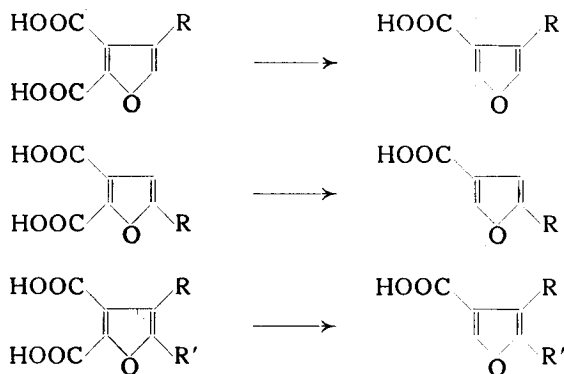


III. Herstellung von Furan-2,3-dicarbonsäuren aus Oxy-cumaronen.

Die Oxydation der Oxy-cumarone mit Wasserstoffsperoxyd wurde bisher an wenigen Beispielen erprobt. Die Methode wurde zuerst von *Wessely* und *Kallab*⁵¹⁾ an Bergapten, Pimpinellin, Xanthoxyn und ähnlichen Cumaronderivaten angewendet; sie dürfte allgemeine Gültigkeit haben. Im Benzolkern muss mindestens eine Oxy-Gruppe sein, sonst findet keine Reaktion statt. Eventuell würde auch eine andere ähnlich wirkende Gruppe wie z. B. —NH₂ genügen.



Wahrscheinlich wäre diese Methode für die Herstellung folgender Körper gut brauchbar:



IV. Butadieneigenschaften des Furans.

Die verschiedenen oben erwähnten Substitutionsreaktionen des Furankerns können alle als Ausdruck der „aromatischen“ Natur des Furans aufgefasst werden, wobei das Furan im Vergleich zum Benzol, entsprechend seiner stark hervortretenden ungesättigten Natur, ausserordentlich leichter substituiert wird. Sieht man diese ungesättigten Eigenschaften, resp. Leichtigkeit der Substitution (bei Halogenierung, Nitrierung, etc.) als Mass für die aromatischen Eigenschaften eines Körpers an, wie das vielfach geschieht, so können dem Furan starke super-aromatische Eigenschaften zugesprochen werden⁵³), worin es den Thiophenkern noch erheblich übertrifft und den Pyrrolkern nicht ganz erreicht⁵⁴).

Bei einigen Reaktionen verhält sich der Furankern wie ein richtiger Butadien-kohlenwasserstoff, so besonders bei der „Diensynthese“ mit Maleinsäureanhydrid etc. nach *Diels* und *Alder*⁵⁵). Die Reaktion kann zum Aufbau weiterer Verbindungen (z. B. des Cantharidin-skeletts⁵⁶), sowie als einfaches Mittel zur Ueberführung von Furanhomologen in krystallisierte Derivate zwecks Charakterisierung⁵⁷) verwendet werden.

Auch die eigenartigen anomalen Umsetzungen der Furfurylhalogenide lassen sich am einfachsten erklären, wenn man sie als Butadienyl-methyl-halogenide auffasst⁵⁸). Auch die Umsetzung von 2-Methyl-furan-Natrium⁵⁹) ist ähnlich gedeutet worden.

Experimenteller Teil.

I. Synthese von 2-Methyl-3-acetyl-furan (VI).

Es sollte festgestellt werden, ob die Anwendung der Reaktion von *Benary* sich auch auf β -Diketone erweitern lässt, ferner auf Formylessigester und Oxalessigester. In der Tat konnten in den ersten zwei Fällen geringe Mengen der erwarteten Körper erhalten werden. Die Ausbeuten waren aber so schlecht, dass diese Methode für präparative Zwecke in dieser Form keine Anwendung finden kann.

2-Methyl-3-acetyl-furan (VI).

9 g Acetylaceton*) (1 Mol) und 28,4 g Dichloräther (2 Mol) wurden im gleichen Volumen Aether gelöst, mit Eis-Kochsalz gekühlt und unter gutem Schütteln mit einer Lösung von 16 g NaOH in 80 cm³ Wasser im Laufe einer Stunde portionsweise versetzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch eine Stunde an der Maschine geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Aether verdünnt, mit verd. Natronlauge gründlich gewaschen, getrocknet und der Aetherrückstand im Vakuum destilliert. Die Hauptmenge, ca. 1,5 g, sott bei 58—67°/11 mm, bestand aber nur zum geringen Teil aus Keton. Zur Reinigung wurde mit einer Lösung von 3 g Semicarbazidchlorhydrat und 2 g Na-Acetat in wenig Wasser versetzt, und die flüchtigen Anteile im Hochvakuum bei 100° vollständig abdestilliert. Der Rückstand (Gemisch) wurde mit Oxalsäure durch Wasserdampfdestillation gespalten, das Dampfllüchtige mit Aether gesammelt. Die Ausbeute betrug nur ca. 0,1 g Keton, Sdp._{11 mm} ca. 62°. Daraus Semicarbazon, Krystalle aus abs. Alkohol, Smp. korr. 195—196°.

1,994 mg Substanz gaben 0,416 cm³ N₂ (21°, 732 mm)

C₈H₁₁O₂N₃ Ber. N 23,20 Gef. N 23,33%

Eine Lösung von Na-Formylessigester in Eiswasser wurde analog mit Dichloräther und verd. Natronlauge umgesetzt, das erhaltene Produkt mit alkoholischer Lauge verseift, der Alkohol durch Destillation im Vakuum entfernt, angesäuert und mit

*) Sdp._{11 mm} 32°, *Claisen*, A. 277, 168 (1893).

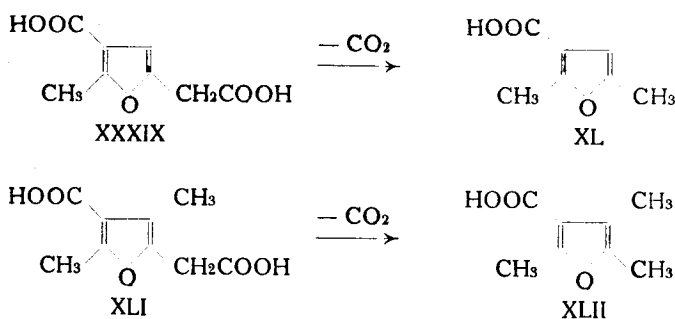
Aether ausgeschüttelt. Im Vakuum sublimiert und aus Benzol umkrystallisiert Smp. 121°, Mischprobe ebenso.

II. Die Konstitution der Methyluvinsäure.

Die folgenden Reaktionen wurden unternommen, um ein weiteres Beispiel zu dem verschiedenen Verlauf der Ringsynthese aus demselben Halogenketon einerseits nach *Feist* (vergl. Schema (B)) andererseits über die γ -Diketoverbindung (Schema (D)) aufzustellen.

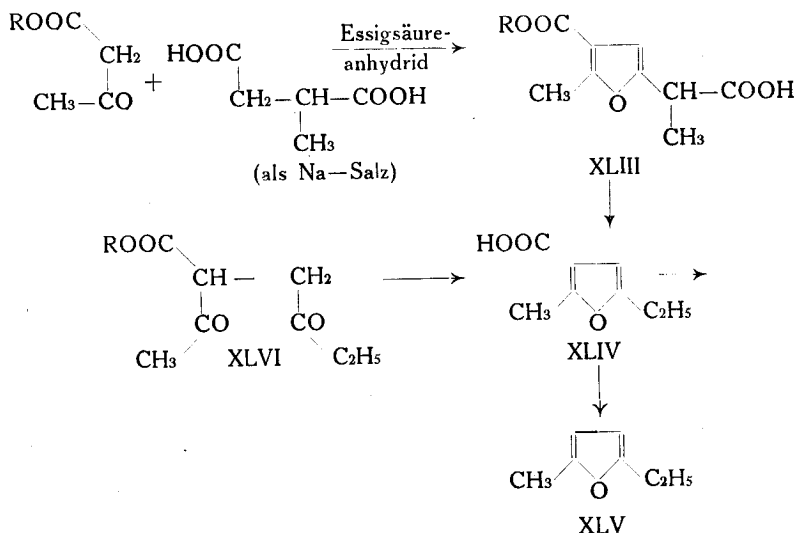
Ausserdem konnte dadurch die Konstitution der Methyluvinsäure und Methylmethronsäure aufgeklärt werden.

*Fittig*⁶⁰⁾ zeigte, dass beim Erhitzen von bernsteinsäurem Natrium mit Acetessigester und Essigsäureanhydrid der Monoester der Methronsäure entsteht, deren Konstitution später im Sinne von (XXXIX) erkannt wurde. Beim Erhitzen geht sie nämlich in Pyrotitarsäure (Uvinsäure) (XL) über. Wird bei dieser merkwürdigen Reaktion statt Bernsteinsäure die Methylbernsteinsäure (Brenzweinsäure) angewandt, so entsteht Methylmethronsäure⁶¹⁾, die durch Erhitzen Methyluvinsäure liefert. Aus



Analogiegründen wurden diesen häufig die Formeln (XLI) und (XLII) zugeschrieben. Das dies nicht richtig sein kann, wurde anlässlich der Synthese von (XLII) kürzlich bemerkt¹³⁾.

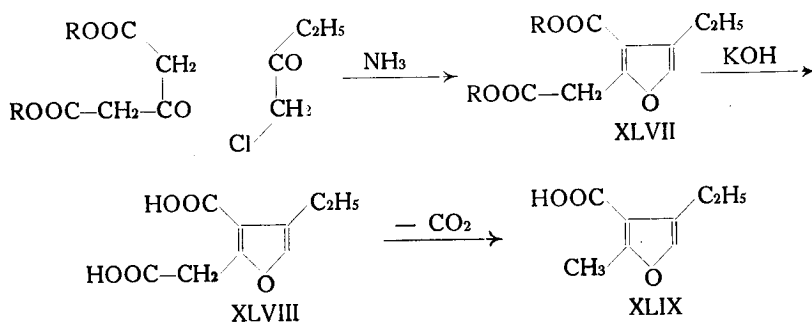
Durch vorliegende Synthese wird gezeigt, dass der Methyluvinsäure Formel (XLIV) zukommt, der Methylmethronsäure somit Formel (XLIII) (R = H). Das „Dimethyl-ketopenten“ von *Fittig* ist daher 2-Methyl-5-äthyl-furan (XLV). Die eigenartige Bildungsreaktion ist summarisch wie folgt zu formulieren:



(Mit Monocarbonsäuren scheint eine analoge Reaktion nicht einzutreten. Aus Natriumacetat, Acetessigester und Essigsäureanhydrid bildeten sich kaum Spuren von 2-Methylfuran-3-carbonester.)

Die Synthese der 2-Methyl-5-äthyl-3-carbonsäure (XLIV) wurde über die γ -Diketoverbindung (XLVI) ausgehend von Methylchlorformylketon und Acetessigester (als Na-Salz durchgeführt*). Sie erwies sich als identisch mit einer nach *Fittig* und *Dietzel* hergestellten Probe von Methyluvinsäure.

Dagegen wird, wie erwartet, aus demselben Chlorketon nach der Reaktion vom *Feist* eine andere isomere Säure (XLIX) in folgender Stufenfolge erhalten.



*) Analog der Bildung der Pyrotritorsäure, S. 13.

α-Acetyl-β-propionyl-propionsäure-ester (XLVI).

Zu der erkalteten Lösung von 5,75 g Natrium in ca. 60 cm³ absoluten Alkohol wurden 32,5 g Acetessigester und 27,5 g Chlor-methyl-äthyl-keton**) gegeben und bis zur neutralen Reaktion unter Rückfluss gekocht (ca. 4 Stunden). Das abgeschiedene Natriumchlorid wurde durch Filtration entfernt und mit Aether ausgewaschen. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurde der Rückstand im *Widmer*-Kolben fraktioniert.

Hauptanteil 28,3 g roher Ester, Spd._{0,2 mm} 83—98°. (Das Produkt dürfte analog dem niederen Homologen*) etwas Cyklopentenonderivate enthalten.)

2-Aethyl-5-methyl-furan-4-carbonsäure
(*Methyluvinsäure*) (XLIV).

10 g des rohen Esters (XLVI) wurden 6 Stunden mit 70 cm³ 10-proz. Schwefelsäure unter Rückfluss gekocht. Am Anfang trat geringe Kohlendioxyd-Entwicklung auf. Es wurde mit Aether ausgeschüttelt, die Auszüge mit verdünnter Lauge gewaschen und getrocknet. Die Vakuumdestillation gab 7,1 g rohen 2-Aethyl-5-methyl-furan-4-carbonsäureester. Sdp._{11 mm} 98—104°.

3,7 g des Esters wurden mit methylalkoholischem Kali (3 g KOH enthaltend) kurz gekocht und der Alkohol nach Zusatz von Wasser vollständig entfernt. Der Rückstand wurde mit Salzsäure übersättigt und die ausfallende Säure mit Wasserdampf überdestilliert. Die weissen Krystalle wurden mit Aether gesammelt und aus Benzin umkrystallisiert. Smp. korr. 98,5—99°. Ausbeute 1,6 g.

Die Mischprobe mit der nach *Fittig* hergestellten Methyluvinsäure gab keine Depression. Zur Analyse wurde im Vakuum sublimiert.

3,713 mg Subst. gaben	8,515 mg CO ₂	und	2,23 mg H ₂ O
C ₈ H ₁₀ O ₃	Ber. C 62,32	H 6,54%	
	Gef. „ 62,55	„ 6,72%	

**) Nach *Kolshorn* (B. 37, 2474 (1904), vgl. *Forster* u. *Fierz*, Soc. 93, 675 (1908)) in geringer Menge nebst viel Isomeren bereitet und mehrmals mit grosser *Widmer*-Kolonnen fraktioniert. Spd._{12 mm} 34—37°. Das Semicarbazon schmolz sofort bei 121°, entsprechend *Behal* u. *Detoeuf*, C. r. 153, 1230 (1911).

*) Vgl. bes. *Willstätter*, B. 47, 307 (1914).

Methylwvinsäure nach Fittig.

Die umständliche Aufarbeitung wurde wie folgt vereinfacht: 20 g Methylbersteinsäure*) wurden in Methylalkahol gelöst und mit der Lösung von 6,96 g Natrium in Methylalkohol versetzt. Der entstandene dicke Brei wurde im Hochvakuum bei 70° vollständig getrocknet, und der verriebene Rückstand mit 20 g Acetessigester und 30 g Essigsäure-anhydrid 4 Stunden auf 130—140° erhitzt.

Das Reaktionsprodukt wurde durch Evakuieren bei 100° von Essigsäure und Ester möglichst befreit, mit verdünnter Salzsäure in grossem Ueberschuss versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherlösung wurde die Estersäure mit verdünnter Sodalösung entzogen und daraus mit Salzsäure und Aether gewonnen, und mit überschüssiger wässriger Kalilauge verseift. Nach Entfernung aller flüchtigen Reste im Vakuum wurde die alkalische Lösung angesäuert, die freie Dicarbonsäure mit Aether ausgeschüttelt. Der nach dem Verdampfen der getrockneten Aetherlösung hinterbleibende braune Syrup krystallisierte beim Aufkochen mit Benzol. Die Krystalle wurden abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Ausbeute 4 g fast reine Methyl-methronsäure. Aus Wasser-Alkohol (4:1) fast farblos, Smp. korr. 200—201°.

0,5 g Methylmethronsäure (rohe) wurden auf 240—250° erhitzt, bis fast die berechnete Menge Gas abgespalten war. Der dunkle Rückstand wurde mit Dampf destilliert und die übergehenden weissen Krystalle aus wenig Benzin umgelöst. Smp. korr. 98°. Mischprobe mit obiger Säure (XLIV) ebenso.

Diäthylester der 4-Aethyl-furan-3-carbonsäure-2-essigsäure
(XLVII).

Die Mischung von 50 g Acetondicarbonester, 29 g Chlormethyläthyl-keton (vgl. oben) und 410 cm³ absoluten Aether wurden bei —15° mit Ammoniak gesättigt (2 Stunden). Die von einem dichten weissen Krystallbrei erfüllte Masse wurde 2 Stunden bei 0°, dan noch mehrere Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Aether wurde langsam abdestilliert und, da

*) Aus Na-Malonester mit Brompropionester, alkalische Verseifung des in 88% Ausbeute erhaltenen Tricarbonesters und 2-tägiges Verkochen nach zusatz von Säure. Ausbeute 95% der Theorie aus Tribarnonester.

der Rückstand noch etwas nach Chlorketon roch, nochmals zurückgegossen und wieder langsam abdestilliert; dies wurde noch zweimal wiederholt, worauf der Geruch nach Chlorketon verschwunden war. Der Rückstand wurde eine Stunde auf 100°, dann noch 15 Minuten auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Aether und Wasser getrennt, die Aetherlösung mit verdünnter Lauge gut ausgewaschen, mit Sulfat getrocknet. Die Fraktionierung ergab

I. 36 g, Sdp._{0,25 mm} 110—125°,

II. 10,4 g, Sdp._{0,25 mm} 160—165°. (Pyrrolderivat, wahrscheinlich 2-Aethyl-pyrrol-4-carbonester-5-essigsäure-ester.)

Fraktion I wurde nochmals in Aether gelöst und gründlich mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Die Vakuumdestillation gab 33 g reines Produkt, Sdp._{0,25 mm} 110—116°.

4-Aethyl-furan-3-carbonsäure-2-essigsäure (XLVIII).

3 g Ester wurden mit methylalkoholischer Kalilauge (3 g KOH enthaltend) 15 Minuten am Wasserbade gekocht, der Alkohol nach Zusatz von Wasser vollständig abdestilliert und die Dicarbonsäure mit Salzsäure ausgefällt, abgesaugt und aus heissem Wasser umkrystallisiert. Farblose Körner, Smp. 192—193° Zersetzung. Ausbeute 2,1 g.

2-Methyl-4-äthyl-furan-3-carbonsäure (XLIX).

1,8 g obiger Dicarbonsäure (XLVIII) wurden in einem Jenaer Glasrohr in einem Oelbad über den Schmelzpunkt erhitzt, bis fast die berechnete Menge Kohlendioxyd abgespalten war. Dann wurde mit Wasserdampf destilliert, die farblosen Krystalle mit Aether gesammelt und aus wenig Benzin umkrystallisiert. Smp. korr. 105—106°. Mischprobe mit der isomeren Säure (XLIV) gibt eine starke Depression. Ausbeute 8 g.

Zur Analyse wurde im Vakuum sublimiert.

3,230 mg Subst. gaben 7,39 mg CO₂ und 1,945 mg H₂O

C ₈ H ₁₀ O ₃	Ber. C 62,32	H 5,54%
Gef. „	62,40	„ 5,74%

III. Synthese von 2,3- und 3,4-Dimethyl-furan.

Für die Bereitung des 2,3-Dimethyl-furans diente als Ausgangsmaterial der von *T. Reichstein* und Mitarbeitern¹³⁾ hergestellte 2,3-Dimethyl-furan-4-carbonsäure-5-essigsäure-diäthyl-

ester ((X) R und R' = —CH₃, R'' = —CH₂COOC₂H₅). Derselbe wurde nach der Reaktion von *Feist* aus Methyl-chloräthyl-keton und Acetondicarbonester (nach Schema (B), S. 12) gewonnen, wobei die Ausbeuten verhältnissmässig schlecht sind, höchstens 10—14% betragen*).

Der Abbau des Dicarbonesters wurde nach Schema (C), S. 12 (R und R' = —CH₃) ausgeführt, ganz analog dem bei der Synthese des β -Methylfurans angegebenen.

Durch diesen Abbau bestätigt sich wiederum die früher gefundene empirische Regel, dass bei Furancarbonsäuren die α -ständige Carboxylgruppe vor der β -ständigen abgespalten wird.

Das erhaltene 2, 3-Dimethylfuran (XVI) (R und R' = CH₃) gibt eine Fichtenspanreaktion, die im ersten Moment grünlich, dann aber fast sofort rotviolett wird. Mit Blausäure wird der 2, 3-Dimethyl-furan-5-aldehyd gebildet, der durch Oxydation mit Silberoxyd die Säure (XV) (R und R' = —CH₃) zurückliefert, wodurch die Konstitution bestätigt wird.

Das 3, 4-Dimethyl-furan (XXX), das letzte noch unbekanntes Isomere dieser Reihe, war am schwierigsten zugänglich. Es wurde aus der 3-Methyl-furan-4-carbonsäure (XXVII)**) durch katalytische Reduktion des Chlorides (XXVIII) und nachfolgender Reduktion des so erhaltenen Aldehydes (XXIX) mit Hydrazin und Alkali, nach *Wolff-Kishner* erhalten.

Das auf diesem Wege gewonnene 3, 4-Dimethylfuran gibt eine rotviolette Fichtenspanreaktion, die allmählich fast rein blau wird. Mit Blausäure entsteht der 3, 4-Dimethyl-2-aldehyd und daraus durch Silberoxyd die entsprechende Säure, die letzte noch unbekanntes Dimethyl-furan-monocarbonsäure.

Da nun sämtliche methylierten Furane bekannt sind, lässt sich eine einfache Regel für die Fichtenspanreaktion geben.

Regel für Fichtenspanreaktion bei methylierten Furanen.

Blaugrün färben Furan und die monomethylierten Furane, die höher methylierten dagegen rotviolett. Die letztere Färbung

*) Derselbe Körper könnte eventuell auch aus denselben Ausgangskörpern über die entsprechende γ -Diketoverbindung erhalten werden (da R = R', vgl. γ -Diketoverbindungen, S. 13).

***) S. 19.

tritt sofort auf, wenn eine freie α -Stelle vorhanden ist, sonst erst im Laufe von mehreren Minuten bis $\frac{1}{4}$ Stunde. Am undeutlichsten ist die Reaktion beim 2, 5-Dimethyl-furan. Andere Alkylgruppen verhalten sich, soweit bekannt, analog wie Methylgruppen. Bei Carbonsäuren ist dagegen die Färbung, falls überhaupt eine solche eintritt, bisher stets nur grün ausgefallen, unabhängig von der Anzahl der Alkylsubstituenten.

Diäthylester der 4, 5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure-2-essigsäure
(X), (R und R' = $-\text{CH}_3$, R'' = $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$).

Dieser Ester wurde, genau entsprechend früherer Angabe¹³), bei Anwendung grösserer Mengen aber in etwas besserer Ausbeute erhalten. Nämlich 150 g Acetondicarbonester und 87 g Methyl-chloräthyl-keton ($\text{CH}_3\text{COCHClCH}_3$) gaben 29 g rohen Furanester (Sdp._{0,3 mm} 129—131°), sowie 10 g des entsprechenden Pyrrolderivates (Sdp._{0,3 mm} 165—168°, erstarrt krystallinisch, Smp. roh 63—67°). Der Furanester gab nach der Reinigung mit verdünnter Natronlauge 26 g reines Produkt, Sdp. _{0,25 mm} 124°, Ausbeute 14% der Theorie.

Oxim des 4, 5-Dimethyl-3-carbäthoxy-furyl-2-glyoxylsäure-äthylester (XI), (R und R' = $-\text{CH}_3$).

Eine Lösung von 2 g Natrium in 20 cm³ absoluten Alkohol wurde auf 0° abgekühlt und die Mischung von 22 g obigen Esters mit 7,2 g Aethylnitrit und 130 cm³ absoluten Aether zulaufen gelassen. Da nach 20 stündigem Stehen keine Krystallisation stattfand, wurden Aether und Alkohol abdestilliert, der Rückstand kurz auf dem Wasserbad erwärmt, mit Aether und verdünnter Natronlauge bei ständiger Gegenwart von Eis getrennt und die alkalische Schicht mit Kohlendioxyd gesättigt. Mit Aether wurden daraus nur 2—3 g Oximester gewonnen, welcher nicht krystallisierte. Die hinterbleibende Carbonatlösung wurde daher angesäuert und gab nun an Aether 14 g einer Säure ab, die sich als stickstoffhaltig erwies. Beide Teile wurden separat weiterbehandelt, gaben aber nach Verseifung und Verkochen mit Essigsäureanhydrid identische Nitril-säuren, sodass die Beschreibung für beide gilt. (Die carbonatlöslichen Teile waren somit bereits freie Oximsäure, die Verseifung war zu früh, offenbar durch ungenügende Kühlung vor der Kohlendioxyd-Behandlung eingetreten.)

Oxim der 4, 5-Dimethyl-3-carboxy-furyl-2-glyoxylsäure (XII),
(R und R' = —CH₃).

Beide obengenannten Teile wurden mit überschüssiger wässriger Kalilauge $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, der entstandene Alkohol im Vakuum abgesaugt, die freie Oximsäure mit Salzsäure ausgefällt und erschöpfend mit Aether ausgeschüttelt.

4, 5-Dimethyl-furan-2, 3-dicarbonssäure-mononitril-2 (XIII),
(R und R' = —CH₃).

Die obigen Oximsäuren wurden mit dem 3-fachen Gewicht an Essigsäure-anhydrid versetzt und vorsichtig erhitzt. Die Gasabspaltung setzte ziemlich heftig schon von Erreichen des Siedepunktes ein und war so lebhaft, dass Kühlung notwendig war. Nachdem fast die theoretische Menge Gas (über Wasser aufgefangen) abgespalten war, wurde kurz zum Sieden erhitzt, das Essigsäure-anhydrid und der Eisessig im Vakuum möglichst abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgekocht und nach dem Erkalten mit Aether erschöpft. Die Nitrilsäure wurde zur Reinigung dem Aether mit verdünnter Sodalösung vollständig entzogen, mit Salzsäure freigemacht und mit Aether erschöpfend ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Aethers wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. $0,8 \text{ mm}$ ca. 159° . Das Destillat erstarrte rasch und schmolz roh bei ca $145\text{—}149^\circ$ korr. Aus Toluol 6,1 g fast weisse Krystalle, Smp korr. $155\text{—}157^\circ$. Zur Analyse wurde nochmals aus Toluol umkrystallisiert. Smp. korr. $156\text{—}157^\circ$.

1,483 mg Subst. gaben	0,114 cm ³ N ₂	(23°, 719 mm)
4,509 „ „	verbr. 2,675 cm ³	0,01-n. Lauge
C ₈ H ₈ O ₃ N	Ber. N 8,49%	Aequiv.-Gew. 165,1
Gef. „	8,39%	„ „ 168,5

4, 5-Dimethyl-furan-2-carbonsäure-nitril (XIV),
(R und R' = —CH₃).

3 g reine Nitril-carbonsäure (XIII) wurden in einem *Ladenburg*-Kölbchen mit 0,7 g Kupferbronze und 7 cm³ Chinolin gekocht²⁸). Nach 20—30 Minuten waren 80% der theoretischen Menge Kohlendioxyd abgespalten (über Wasser aufgefangen) und die Gasentwicklung hörte auf. Die Temperatur des Metallbades wurde dann so gesteigert, dass das entstandene Nitril zu-

sammen mit Chinolin bei ca. 200—215° überdestillierte, bis schliesslich nur noch reines Chinolin übergang. Das Destillat wurde in Aether gelöst und mit verdünnter Säure, dann mit Lauge gründlich neutral gewaschen und mit Sulfat getrocknet. Die Vakuumdestillation gab 1,5 g Nitril, Sdp._{11 mm} 77—78° (Ausbeute 68% der Theorie). Farbloss Oel von intensivem Nitrilgeruch, erstarrt in Kohlendioxyd-Aether krystallinisch.

4, 5-Dimethyl-furan-2-carbonsäure (XV),
(R und R' = —CH₃).

1,25 g obigen Nitrils wurden mit 2,5 g Kaliumhydroxyd in 3 cm³ Wasser gelöst und 10 cm³ Alkohol 4 Stunden unter Rückfluss gekocht (bis kein Ammoniak mehr entwich). Nach Zusatz von etwas Wasser wurde der Alkohol vollständig abdestilliert, der Rückstand mit Salzsäure übersättigt und die ausfallende Säure mit Aether gesammelt. Smp. roh 157—158° korr. Aus Benzol oder Toluol-Benzin zweimal umkrystallisiert rein weiss, Smp. korr. 158,5—159°. Fichtenspanreaktion langsam grün werdend. Die gesättigte wässrige Lösung gibt mit Eisen (III) chlorid eine orange-braune Fällung, stärker tritt diese mit der Lösung der Säure in verdünntem Alkohol auf. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. Ausbeute 0,8 g.

5,090 mg Subst. gaben 11,205 mg CO ₂ und 2,610 mg H ₂ O
C ₇ H ₈ O ₃ Ber. C 59,98 H 5,76%
Gef. „ 60,04 „ 5,74%

4, 5-Dimethyl-furan-2, 3-dicarbonsäure (XVII),
(R und R' = —CH₃).

3 g reine Nitrilsäure (XIII) wurden mit 10 cm³ 50%-iger Kalilauge bis zum Aufhören der Ammoniak-Entwicklung im Oelbad auf 140—150° erhitzt (2 Stunden). Nach dem Abkühlen wurde mit etwas Wasser versetzt, mit Salzsäure übersättigt und die ausfallende Dicarbonsäure erschöpfend mit Aether ausgeschüttelt. Ausbeute etwas über 3 g. Smp. roh ca. 218° korr. unter Zersetzung. Ein Teil wurde zur Analyse aus Wasser umkrystallisiert, Smp. korr. 252°, Zers., und im Hochvakuum sublimiert.

5,011 mg Subst. gaben 9,605 mg CO ₂ und 1,990 mg H ₂ O
C ₇ H ₈ O ₃ Ber. C 52,16 H 4,38%
Gef. „ 52,28 „ 4,44%

4, 5-Dimethyl-furan-3-carbonsäure (XVIII),
(R und R' = —CH₃).

3 g obiger Dicarbonsäure (XVII) wurden in einem Glasrohr von ca. 50 cm Länge und ca. 15 mm Weite in einem Metallbad von ca. 250° erhitzt, bis fast die berechnete Menge Kohlendioxyd abgespalten war und die Gasentwicklung nachliess. Der Rohrinhalt wurde einer Destillation mit Wasserdampf unterworfen, wobei die Monocarbonsäure in weissen Krystallen überging, die mit Aether gesammelt wurden. Smp. korr. 130—131°. Umkrystallisieren aus Benzin änderte ihn nicht weiter. Ausbeute 1,7 g = 74% der Theorie. Fichtenspanreaktion langsam schwach grün. Mit Eisen- (III) chlorid tritt, wenn eine Lösung der Säure in verdünntem Alkohol verwendet wird, eine hellgelbe Fällung auf, trotzdem es sich hier einwandfrei um eine β -Carbonsäure handelt, die gesättigte wässrige Lösung dagegen zeigt keine deutliche Reaktion. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,480 mg Subst.	gaben	7,60 mg CO ₂	und	1,835 mg H ₂ O
C ₇ H ₈ O ₃	Ber.	C 59,98	H	5,76%
	Gef.	„ 59,56	„	5,90%

2, 3-Dimethyl-furan (XVI), (R und R' = —CH₃).

Sämtliche noch vorhandenen reinen Teile der Monocarbonsäuren (XV) und (XVIII) sowie die Dicarbonsäure (XVII), zusammen 2,1 g wurden mit 0,6 g Kupferbronze und 6 g Chinolin decarboxyliert. 220—280° Badtemperatur. Das in einem kleinen Kölbchen aufgefangene leichtflüchtige Destillat wurde zunächst einmal über Calciumchlorid destilliert (bei 120 mm), hierauf so lange mit Kalium-Natrium-Legierung gekocht, bis diese vollständig blank blieb (Sdp. _{720 mm} ca. 87°) und hierauf im Vakuum bei 115 mm davon abdestilliert, Sdp. 42° scharf. Ausbeute 0,9 g. Fichtenspanreaktion ist im ersten Moment grünlich, wird dann sofort rotviolett.

4, 5-Dimethyl-furan-2-aldehyd (4, 5-Dimethyl-furfurol).

0,7 g 2, 3-Dimethyl-furan, 3 cm³ wasserfreie Blausäure und 20 cm³ absoluter Aether wurden bei —15° mit trockenem Chlorwasserstoff-Gas gesättigt. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde 3 Stunden bei —10°, dann 20 Stunden bei +20° stehengelassen, mit Sodalösung vorsichtig neutralisiert (bis Kongo rot, aber

Lakmus auch noch rot färbte) und der gesamte Inhalt mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Aether ausgeschüttelt, und die Auszüge mit verdünnter Natronlauge und Eis, dann mit Wasser gewaschen und mit Sulfat getrocknet. Die Vakuumdestillation gab 0,2 g Aldehyd, Sdp._{11 mm} ca. 87°. Anilinacetat färbt intensiv gelb.

Ein Teil wurde mit frisch gefälltem Silberoxyd und verdünnter Natronlauge oxydiert. Die erhaltene Säure wurde aus wenig Benzol-Benzin umkrystallisiert und im Vakuum sublimiert. Smp. korr. 158,5—159,5°. Mischprobe mit 4, 5-Dimethyl-furan-2-carbonsäure (XV) genau gleich.

Semicarbazon: Aus Alkohol farblose Nadeln, Smp. korr. 220,5—221,5°.

4-Methyl-furan-3-carbonsäure (XXVII).

Die Herstellung der Säure geschah nach den früheren Angaben⁸⁾ unter geringen Abweichungen.

60 g 4-Methyl-furan-3-carboxy-2-essigsäure-diäthylester wurden mit 20 g Aethylnitrit und 250 cm³ absoluten Aether bei 0° zu einer Lösung von 5,5 g Natrium in 60 cm³ absolutem Alkohol zulaufen gelassen. Das bald ausfallende Natriumsalz des Oximesters wurde nach 24 Stunden abfiltriert und direkt mit überschüssigem Kali verseift. Erhalten wurden 42 g 4-Methyl-3-carboxy-2-glyoxylsäure-oxim.

52 g dieser Oxim-dicarbonensäure gaben, mit 120 g Essigsäure-anhydrid verkocht, wie bei (XIII) beschrieben, 37 g im Vakuum destilliertes (resp. sublimiertes) 4-Methyl-furan-2, 3-dicarbonensäure-2-nitril. Sdp._{12 mm} ca. 180—200°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Toluol sofort rein, Smp. korr. 203—205° unzersetzt.

35 g dieser reinen Nitrilcarbonsäure gaben durch Verseifung 30 g aus Aceton-Toluol umkrystallisierte 4-Methyl-furan-2, 3-dicarbonensäure. Die partielle Decarboxylierung kann einfach durch Erhitzen ohne Zusatz auf ca. 240° geschehen oder unter Zusatz von etwas Chinolin (ohne Kupfer, dauert sehr lange). Zur Isolierung und Abtrennung lässt sich vorteilhaft die Eigenschaft der Monocarbonsäure benutzen, mit Wasserdampf, allerdings ziemlich schwer, flüchtig zu sein. Auch durch Vakuumsublimation lassen sich nicht zu grosse Mengen gut trennen. 14,5 g Dicarbon-

säure gaben bei direktem Erhitzen 4,8 g reine Monocarbonsäure (XXVII) und ca. 5 g Gemisch von Dicarbonsäure mit wenig Monocarbonsäure zurück. 16,5 g Dicarbonsäure und 30 cm³ Chinolin brauchten mehrere Stunden bei 260° Badtemperatur, bis fast die berechnete Menge Gas abgespalten war, und gaben 6,6 g Monocarbonsäure und ähnlichen Rückstand wie oben. Die gesamten Rückstände nochmals decarboxyliert gaben noch 2 g. Ausbeute insgesamt 13,4 g ganz reine Säure, Smp. korr. 138—139°.

4-Methyl-furan-3-carbonsäure-chlorid (XXVIII).

Für die Hydrierung musste ganz reines Chlorid hergestellt werden. 5 g Säure (XXVII) wurden mit 20 cm³ über Phosphor-pentachlorid destilliertem Kohlenstofftetrachlorid übergossen und portionsweise in der Wärme mit 8,2 g Phosphor-pentachlorid versetzt. Zum Schluss wurde so lange gekocht, bis klare Lösung eintrat und kein Chlorwasserstoff mehr entwich. Tetrachlor-kohlenstoff und Phosphoroxychlorid wurden im Vakuum abgesaugt, der Rückstand im Vakuum destilliert und nochmals im *Widmer*-Kolben scharf ausfraktioniert. Sdp. _{11 mm} 59°. Ausbeute 4,4 g. Bei den Versuchen zeigte es sich, dass man einfacher Thionylchlorid verwenden kann; das so erhaltene Chlorid ist zur Hydrierung ebensogut verwendbar. Zu diesem Zweck wurden 5 g Säure mit 12 g Thionylchlorid (*Kahlbaum* reinst, wasserhell) im schief gestellten *Claisen*-Kolben unter Rückfluss gekocht, bis kein Chlorwasserstoff mehr entwich. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand im Vakuum destilliert und im *Widmer*-Kolben rektifiziert. Ausbeute 5,2 g. Sdp. _{11 mm} 59°. Alle Destillationen wurden unter Vermeidung von Gummistopfen (mit Kork) ausgeführt.

4-Methyl-furan-3-aldehyd (XXIX).

In einem Bromierungskolben mit Rückflusskühler und auf den Boden reichendem Einleitungsrohr wurden 5,2 g Säurechlorid in 25 cm³ gereinigtem Xylol*) und 3 g Palladium-Barium-

*) Zur Reinigung wurde das Xylol zunächst so oft mit kalter konz. Schwefelsäure geschüttelt, bis sich diese nicht mehr färbte, hierauf wurde mit Wasser, verdünnter Lauge und 50-Proz. Kalilauge gewaschen. Mit Natrium unter Rückfluss gekocht und davon abdestilliert, unter Vermeidung von Gummizapfen.

sulfat⁶²⁾ versetzt und bei einer Badtemperatur von 150—155° mit einem gereinigten und scharf getrockneten Wasserstoffstrom von ca. 5 Blasen pro Sek. 10 Stunden lang reduziert. Der einer Bombe entnommene Wasserstoff passierte zunächst eine glühende Kupferspirale, dann eine Spiralgaswaschflasche mit starker Kalilauge, zwei ebensolche mit konz. Schwefelsäure und endlich ein grosses U-Rohr mit Phosphorpentoxyd. Die aus dem Rückflusskühler entweichenden Dämpfe passierten eine Vorlage mit n. Natronlauge, die mit etwas Methylorange versetzt war, hierauf ein kurzes Calciumchlorid-Rohr und wurden schliesslich in einem Kölbchen, das auf —80° gekühlt wurde, von leichtflüchtigen neutralen Bestandteilen befreit. (Alle Verbindungen bis zum Kolben Kork.)

Nach 10 Stunden waren 20 cm³ n. Lauge verbraucht = 58% der Theorie. In dem —80°-Kölbchen hatte sich etwas Flüssigkeit kondensiert, die rein grüne Fichtenspanreaktion gab und sich als Gemisch von β -Methyl-furan und Xylol erwies*).

Zur Aufarbeitung wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Aether nachgewaschen und das Filtrat mit Wasserdampf destilliert, bis nur noch wenig Krystalle der Ausgangssäure übriggingen. Das Destillat wurde mit Aether ausgeschüttelt, die Auszüge mit Sodalösung von Säure befreit und auf der Maschine 3 Stunden mit 20 cm³ 35-proz. Bisulfitlösung geschüttelt. Nach dieser Zeit hatten sich weisse Krystalle abgeschieden. Sie wurden abgesaugt, mit Aether gut ausgewaschen. Die durchgelaufene Bisulfitlösung wurde vom Aether und Xylol getrennt und durch Ausschütteln mit Aether von Resten Xylol usw. befreit. Hierauf wurde der feste Teil in Wasser gelöst, zugefügt und nach Zusatz eines Ueberschusses an konz. Pottaschelösung der in Freiheit gesetzte Aldehyd durch gründliches Ausschütteln mit Aether, unter Zusatz von weiteren Mengen Pottaschelösung, gewonnen, mit Wasser gewaschen und mit Sulfat getrocknet. Die Vakuumdestillation gab 1,35 g = 34% der Theorie. Sdp._{11 mm} 55°. Zur Rückgewinnung der nicht reduzierten Säure wurde sowohl die Sodalösung als auch der Wasserdampfdestillationsrückstand mit Salzsäure versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Erhalten 1,5 g

*) Ueber K-Na destilliert und mit Blausäure wie üblich zum Aldehyd umgesetzt. Dieser mit Ag₂O oxydiert gab eine Säure vom Smp. 134—136° korr. aus Toluol-Benzin. Mischprobe mit Elsholtziasäure 135—137°.

Säure. Berücksichtigt man diese, so beträgt die Ausbeute 52% der Theorie.

Ein zweiter Versuch mit 4,6 g Chlorid wurde 12 Stunden laufen gelassen und gab 1,2 g Aldehyd (= 34,2%) und 0,7 g Säure zurück.

Semicarbazon aus Alkohol, dann nochmals aus Alkohol plus Wasser Smp. korr. 217—218°, Zers. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

1,772 mg Subst. gaben 0,395 cm³ N₂ (21,5°, 733 mm)

C₇H₈O₂N₂ Ber. N 25,14 Gef. N. 24,92%

Um sicher zu sein, dass der Aldehyd wirklich die ihm zugeschriebene Konstitution besitzt, wurden ca. 50 mg mit frisch gefälltem Silberoxyd und verdünnter Natronlauge zur Säure oxydiert. Krystalle aus Benzol-Pentan, in Vakuum sublimiert, Smp. korr. 138—139°. Mischprobe mit Ausgangssäure (XXVII) ebenso.

3,4-Dimethyl-furan (XXX).

3 g Hydrazinhydrat wurden in 3 cm³ Wasser gelöst und unter Kühlung die Lösung von 1,9 g Aldehyd (XXIX) in 2 cm³ Methylalkohol zugetropft. Nach 15 Minuten wurde mit fester Pottasche versetzt und gründlich mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherlösung wurde mit Pottasche getrocknet und gab beim Verdampfen und Evakuieren des Rückstandes 2,2 g Hydrazon. Smp. abgepresst 44—45°.

Das Hydrazon wurde in einem Destillierkölbchen mit trockenem, aus 3 g Natrium bereitetem Natrium-methylat innig vermischt (besser wäre weniger Methylat in Methanol gewesen) und im Metallbad allmählich bis 220° erhitzt. In der auf —80° gekühlten Vorlage hatten sich einige cm³ Flüssigkeit angesammelt. Es wurde mit festem Calciumchlorid versetzt, um den Methylalkohol möglichst zu binden und im Vakuum unter Vorschaltung einer —80°-Vorlage abgesaugt. Da eine glatte Trennung von Methanol so nicht möglich war, wurde der Inhalt in einem kleinen Scheidetrichter mit ges. wässriger Calciumchlorid-Lösung zweimal ausgeschüttelt und die kleine Menge obenaufschwimmender Substanz in einem kleinen *Claisen*-Kölbchen so lange mit K-Na-Legierung gekocht, bis diese blank blieb; das davon bei 120 mm Druck bei

49° abdestillierte wurde nochmals mit K-Na-Legierung gekocht. Sdp. 720 mm ca. 94°; bei der Vakuumdestillation gingen unter 125 mm Druck bei 49° 0,5 g über. Farblose, leichtbewegliche Flüssigkeit.

Die Fichtenspanreaktion ist sofort rot, bald violett, später blau werdend. Mit verdünnter Lösung fast rein blau, besonders nach dem Abwaschen des Spanes mit Wasser.

3, 4-Dimethyl-furan-2-aldehyd (3, 4-Dimethyl-furfurol).

0,5 g 3, 4-Dimethyl-furan wurden, wie bei dem 4, 5-Dimethyl-furan-2-aldehyd beschrieben, mit Blausäure umgesetzt. Erhalten 0,1 g Aldehyd, Sdp. 11 mm ca. 84° (nicht genau bestimmt).

3, 4-Dimethyl-furan-2-carbonsäure.

Zur Charakterisierung wurde der Aldehyd mit Silberoxyd und einer Spur Natronlauge zur Säure oxydiert. Die Säure wurde zur Reinigung im Hochvakuum sublimiert und aus Toluol-Benzin umkrystallisiert. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum sublimiert. Smp. korr. 156—158°. Mischprobe mit der fast gleich hoch schmelzenden Säure (XV) ca. 130°.

3,459 mg Subst. gaben	7,59 mg CO ₂	und	1,80 mg H ₂ O
C ₇ H ₈ O ₃	Ber. C 59,98	H 5,76%	
	Gef. „ 59,85	„ 5,82%	

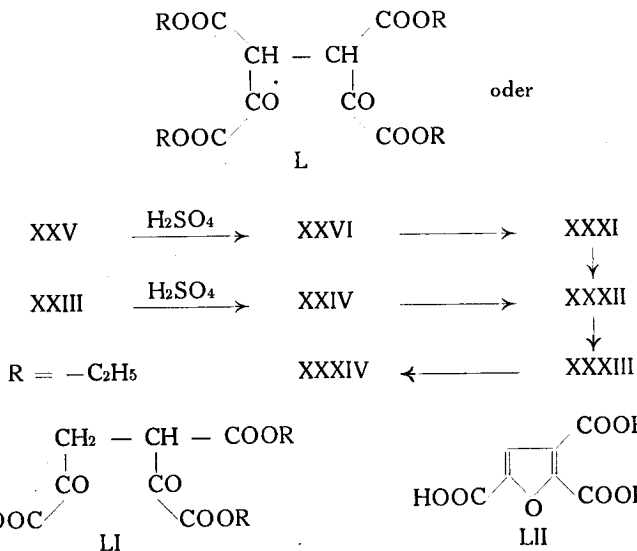
IV. Furanpolycarbonsäuren.

Von Furanpolycarbonsäuren waren bis jetzt drei Dicarbonsäuren*) sowie eine jüngst von *H. Sutter*¹⁸⁾ erhaltene Tricarbonsäure, der er die Formel (LII) zuschrieb, bekannt. Unbekannt waren noch je eine Di-, eine Tri-, sowie die Tetracarbonsäure (XXXI).

Als Ausgangsmaterial zur Synthese der Tetracarbonsäure (XXXI) diente ein krystallisierter Tetracarbonester (L oder XXV), für dessen Herstellung *H. Sutter* in der genannten Arbeit eine elegante Methode angegeben hat, und der von ihm als krystallisierte Form von Dioxal-bernsteinsäure-ester (L) aufgefasst wird. Aus später erwähnten Gründen glauben wir eher, dass dem Körper die Formel (XXV) zukommt. Bei Behandlung dieses

*) Nämlich die 2, 3-, 2, 4-, und 2, 5-Säuren.

Esters mit konzentrierter Schwefelsäure wird fast quantitativ der Tetra-carbonester (XXVI) gebildet (was natürlich mit beiden Formulierungen verträglich ist), aus dem durch Verseifung die freie Tetra-carbonsäure (XXXI) zu gewinnen ist.



Die Tetra-carbonsäure (XXXI) wurde dann der partiellen Decarboxylierung unterworfen*). Es zeigte sich, dass die Carboxyle stufenweise entfernt werden können. Es entsteht zuerst eine Tri-, dann eine Di- und schliesslich die bekannte Furan- β -carbonsäure. Alle wurden einheitlich, ohne Isomere erhalten. Die Konstitution der Dicarbonsäure ergibt sich aus der Tatsache, dass sie mit keiner der drei bekannten Furan-dicarbonsäuren identisch war, mithin das vierte und letzte Isomere, die Furan-3, 4-dicarbonsäure (XXXIII) darstellen muss. Für die Tricarbonsäure folgt daraus 2, 3, 4-Stellung (Formel XXXII), da die isomere 2, 3, 5-Säure (LII) bei der Decarboxylierung natürlich niemals (XXXIII) liefern könnte.

Etwas überraschend war hingegen für uns zunächst die Tatsache, dass sich die Tricarbonsäure von *H. Sutter*, dem dieser die Formel (LII) zuerteilte, als identisch mit unserer erwies, dass ihr somit ebenfalls Formel (XXXII) zukommt. Dies bleibt u. E. nicht ohne Konsequenzen auf die Formeln der zu ihrer Herstel-

*) Vgl. S. 20.

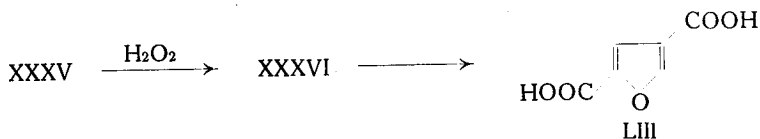
lung benutzten Ausgangsmaterialien. Die Säure wurde von *Sutter* auf den zwei folgenden Wegen bereitet.

1. Aus einem krystallisierten Tricarbonester, dem *Sutter* Formel (LI) zuerteilte, mit kochender wässriger Salzsäure. Dem Tricarbonester, der aus Natrium-oxalessigester mit Brom-brenztraubensäure-ester gewonnen wurde, muss daher wohl die Konstitution (XXIII) zuerteilt werden, da es sonst schwer ersichtlich wäre, wie daraus so glatt (XXXII) entstehen sollte. (Das bei der Cyclisierung die Carboxylgruppen nicht beteiligt sind, konnten wir in der Weise feststellen, dass es gelingt, mit konzentrierter Schwefelsäure daraus fast quantitativ den Ester (XXIV) zu erhalten.)

2. Aus dem krystallisierten „Dioxal-bernsteinsäure-ester“ (L), resp. wie wir vermuten (XXV), wie oben durch kochende Salzsäure, allerdings in ziemlich geringer Ausbeute, was auf der weiter unten genannten Nebenreaktion beruht. Hier liegen die Verhältnisse nicht ganz so eindeutig. Immerhin wäre zu erwarten, dass bei partieller Hydrolyse durch die Salzsäure unter Ketonspaltung aus (L) zunächst etwas (LI) gebildet wird, das beim Ringschluss (LII) liefern sollte. Da die Tetracarbonsäure (XXXI) gegen kochende Salzsäure vollständig beständig ist, so ist nicht einzusehen, wie aus (L) sich in einfacher Weise (XXXII) bilden sollte. Ganz normal zu formulieren wäre jedoch der Vorgang, wenn wir dem Ausgangsester Formel (XXV) erteilen, da er dann mit Salzsäure unter Ketonspaltung leicht über (XXIII) schliesslich (XXXII) geben müsste. (Auch die schlechte Ausbeute bei dieser Reaktion liess sich leicht aufklären, es wird nämlich auch hier neben (XXXII) eine beträchtliche Menge (XXXI) gebildet, die, leichter löslich als (XXXII), aus deren Mutterlaugen gewonnen werden kann. Es konkurrieren somit zwei Reaktionen, Ringbildung und Ketonspaltung, während mit konzentrierter Schwefelsäure praktisch nur die erstere eintritt.)

Zur Stützung dieser Ueberlegungen wurde ein direkter Beweis durch eindeutige Synthese der Furan-2, 3, 5-tricarbonensäure (XXXVI) gebracht, und zwar durch Oxydation der 7-Oxycumaron-2-carbonsäure (XXXV)* mit Wasserstoffperoxyd und Alkali.

*) Die Synthese derselben folgt später in der *Helv. Chim. Acta* in anderem Zusammenhang.



Gegen dieses Oxydationsmittel sind Furan-carbonsäuren weitgehend beständig⁵⁰). Die erhaltene Tricarbonsäure erwies sich erwartungsgemäss verschiedenen von der nach *Sutter* bereiteten, 2, 3, 4-Säure, wodurch die obigen Schlussfolgerungen eine Bestätigung erfahren. Mit der Herstellung der Furan-2, 3, 5-tricarbonsäure sind nunmehr sämtliche Furan-carbonsäuren synthetisch zugänglich.

Weiter interessierte es uns zu erfahren, welches Carboxyl bei der partiellen Decarboxylierung zuerst abgespalten wird. Nach der Erfahrung, dass zuerst immer die α -ständigen Carboxylgruppen abgespalten werden, sind zwei Möglichkeiten zu erwarten, nämlich die Bildung von Furan 2, 3- oder 2, 4-dicarbonsäure. Der Versuch ergab die letztere, welche auch an und für sich gegen Erhitzen beständiger ist als das 2, 3-Isomere²).

Furan-tetracarbonsäure-tetraäthylester (XXVI).

4 g des nach *Sutter*¹⁸) bereiteten Tetracarbonesters (L) resp. (XXV) wurden fein verrieben und in 15 cm³ reine konz. Schwefelsäure eingetragen. Es trat Erwärmung ein, die durch Kühlung gemässigt wurde. Nachdem sich alle Krystalle gelöst hatten, wurde auf 50° erwärmt und 5 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Dann wurde abgekühlt und unter starkem Rühren auf Eis gegossen, wodurch ein zähes Oel ausfiel. Dieses wurde in Aether aufgenommen, mit Wasser, dann mit eisgekühlter Natronlauge gut gewaschen und mit Sulfat getrocknet. Die Hochvakuumdestillation gab 3,5 g farbloses, glycerinartiges Destillat, Sdp. 0,2 mm ca. 175° (Ausbeute = 92,6%). Nach längerem Durchkratzen und Kühlen erstarrte es. Smp. roh 32—33°. Aus Alkohol unter starker Kühlung wurden schöne Krystalle erhalten. Smp. 34,5°. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum destilliert.

3,540 mg Subst.	gaben	7,003 mg CO ₂	und	1,728 mg H ₂ O
4,875 „ „ „	„	12,815 mg AgJ	(<i>Zeisel</i>)	
C ₁₆ H ₂₀ O ₈	Ber.	C 53,93	H 5,62	—OC ₂ H ₅ 50,56%
	Gef.	„ 53,96	„ 5,46	„ 50,61%

Furan-tetra-carbonsäure (XXXI).

3 g des obigen Esters (XXVI) wurden in einem Schliffkolben mit einer Mischung von 12 cm³ Wasser und 12 cm³ konz. Salzsäure 6 Stunden unter Rückfluss gekocht, worauf die Oeltropfen verschwunden waren. Es wurde auf die Hälfte eingeeengt, nochmals 6 cm³ Salzsäure und 6 cm³ Eisessig zugefügt und erneut 6 Stunden unter Rückfluss gekocht und dasselbe (Eindampfen usw.) noch zweimal wiederholt. Hierauf wurde im Vakuum vollständig zur Trockne gedampft und im Hochvakuum gut nachgetrocknet. Der krystallisierte Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit etwas Tierkohle entfärbt, filtriert, im Vakuum eingedampft und bei 0,2 mm und 100° getrocknet. Zum Umkrystallisieren wurde in möglichst wenig Aceton heiss gelöst, mit Benzol versetzt und unter Durchkratzen so viel abgekocht, bis eine reichliche Krystallisation entstand. Diese wurde abgesaugt, mit etwas Aceton-Benzol (1:4), dann mit Benzol und wenig Aether gewaschen und noch zweimal analog umkrystallisiert. Smp. ca. 247° unter Zersetzung. Krystallisiert in reinem Zustand auch aus wenig Eisessig langsam, aber sehr rein aus. Zur Analyse wurde bei 0,2 mm und 150° getrocknet.

3,439 mg Subst.	gaben	4,982 mg CO ₂	und	0,519 mg H ₂ O
1,364 „ „	verbr.	0,2275 cm ³	0,1-n. NaOH	
C ₈ H ₄ O ₆	Ber.	C 39,35	H 1,64%	Aequiv.-Gew. 61
	Gef.	„ 39,50	„ 1,69%	„ 59,8

Der Körper ist sehr leicht löslich in Wasser, Salzsäure, Dioxan, Aceton, Alkohol, ziemlich in Eisessig, schwerer in Aether, sehr schwer in Benzol usw. fast unlöslich in Benzin usw. Die wässrige Lösung bläut Kongo sofort und zeigt mit Eisen(III)-chlorid keine Reaktion.

Saures Kaliumsalz. Versetzt man die Lösung der Säure in wenig Wasser oder Salzsäure mit einer konz. Lösung von Kaliumchlorid, so krystallisieren bald schöne Nadeln aus. Eine grössere Menge des Körpers wurde beim Versuch erhalten, die Säure (XXXI) durch Verseifung des Esters (XXVI) mit Kalilauge zu gewinnen. Die beim Ansäuern mit Salzsäure erhaltenen Krystalle wurden noch dreimal aus verd. Salzsäure umkrystallisiert, die ersten beiden Male unter Zusatz von Eisessig

und unter Nachwaschen mit Eisessig. Nach der Analyse handelt es sich um ein Monokaliumsalz. Bei 0,2 mm und 130° getrocknet.

3,800 mg Subst. gaben 4,748 mg CO₂ und 0,400 mg H₂O (mit K₂Cr₂O₇ verbr.)

C ₈ H ₃ O ₆ K	Ber. C 33,98	H 1,06%
	Gef. „ 34,08	„ 1,18%

Der Körper ist in den meisten organischen Lösungsmitteln fast unlöslich, in Wasser ziemlich leicht löslich.

Tetramethylester. Zur Identifizierung der Säure sehr geeignet. Aus der freien Säure oder aus dem sauren Kaliumsalz mit 10 Teilen Methylalkohol und ½ Teil Schwefelsäure durch 6- resp. 10-stündiges Kochen. Zur Aufarbeitung wird mit viel Aether und Eiswasser getrennt, gut mit verdünnter Natronlauge und Eis ausgewaschen, mit Sulfat getrocknet und der Aether abdestilliert. Aus wenig Methanol schöne Nadeln, Smp. korr. 107—108°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert, wobei der Körper bei einer Blocktemperatur von ca. 175° bei 0,2 mm leicht übergeht. Die Mischprobe mit dem gleich hoch schmelzenden Trimethylester der 2, 3, 4-Triarbonsäure (XXXII) gab eine starke Depression.

2,459 mg Subst. gaben 7,528 mg AgJ (*Zeisel*)

C ₁₂ H ₁₂ O ₆	Ber. —OCH ₃ 40,4%
	Gef. „ 39,53%

Nachweis von (XXXI) in den Mutterlaugen von (XXXII) die nach Sutter aus (L) resp. (XXV) mit kochender Salzsäure gewonnen wurde. Es wurde (L) resp. (XXV) nach Sutter mit kochender Salzsäure behandelt. Die nach 2-tägigem Stehen in der Kälte ausgefallene Tricarbonsäure (XXXII) wurde abgesaugt, die Mutterlauge im Vakuum vollständig zur Trockne gedampft und der hinterbleibende, langsam krystallisierende Honig mit Methylalkohol und Schwefelsäure durch 8-stündiges Kochen verestert. Der erhaltene Methylester wurde fraktioniert sublimiert. Bis 160° Blocktemperatur ging unter 0,3 mm Druck ein sehr geringer Vorlauf (Tricarbonester) über, die Hauptmenge destillierte bei 170—180° Blocktemperatur. Aus wenig Methylalkohol farblose Nadeln, Smp. korr. 106—107°. Mischprobe mit Tetramethylester ebenso, mit Trimethylester starke Depression.

Furan-2, 3, 4-tricarbonsäure (XXXII) aus (XXXI).

Die Tetracarbonsäure wurde in kleinen Portionen im Hochvakuum bei einer Heiztemperatur von ca. 270° zur Zersetzung gebracht, wobei die Tricarbonsäure mit etwas Dicarbonsäure (XXXIII) gemischt absublimierte. Das Sublimat wurde mit Methylalkohol und Schwefelsäure verestert und die wie oben aufgearbeiteten Ester im Hochvakuum sublimiert. Ein kleiner Vorlauf ging bei ca. 80° Blocktemperatur über und erwies sich nach Reinigung durch nochmalige langsame Sublimation als der Dimethylester von (XXXIII), Smp. 46° und Mischprobe (siehe weiter unten). Die Hauptmenge ging unter 0,3 mm bei ca. 140° Blocktemperatur über und zeigte roh einen Smp. von ca 150°; nach Umkrystallisieren aus wenig Methanol wurden schöne Nadeln erhalten. Smp. korr. 107,5—108,5°. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert.

3,394 mg Subst.	gaben	6,16 mg CO ₂	und	1,32 mg H ₂ O
5,403 „ „ „		15,288 mg AgJ	(Zeisel)	
C ₁₀ H ₁₀ O ₇	Ber. C	49,59	H	4,13 —OCH ₃ 37,4%
	Gef. „	49,50	„	4,35 „ 37,36%

Nachweis der Identität dieser Tricarbonsäure mit der Tricarbonsäure von *Sutter*. Es wurde je eine Probe der Tricarbonsäure nach den zwei von *Sutter* angegebenen Wegen aus (L) resp. (XXV) und aus reinem (XXIII) bereitet. Beide gaben nach Methylierung mit Diazomethan oder Methylalkohol und Schwefelsäure identische Methylester von gleichem Siedepunkt und Schmelzpunkt wie unserer Ester, die Mischprobe war ebenfalls gleich.

Triäthylester der Furan-2, 3, 4-tricarbonsäure. Der Körper lässt sich aus dem nach *Sutter* bereiteten Ester (XXIII), von ihm als (LI) bezeichnet, leicht durch konz. Schwefelsäure bereiten. Ganz genau wie bei der Umsetzung von (XXV) zu (XXVI) beschrieben. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Sdp. 0,3 mm ca. 140°, Smp. 37°. Aus sehr wenig Alkohol unter starker Kühlung schöne Krystalle.

3,285 mg Subst.	gaben	6,626 mg CO ₂	und	1,652 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₆ O ₇	Ber. C	54,93	H	5,63%
	Gef. „	55,01	„	5,63%

Furan-3, 4-dicarbonsäure (XXXIII) aus (XXXII).

1 g Furantricarbonsäure (XXXII) wurde in einer Jenaerglasröhre im Metallbad auf 180° erhitzt, bis ca. 1 Mol Gas abgespalten waren (100 cm³ über Wasser aufgefangen, berechnet 112 cm³), dann wurde bei einer Blocktemperatur bis 270° im Hochvakuum alles aussublimiert, bis nur noch ein kohligter Rückstand übrigblieb. Aus dem Sublimat wurde durch erneute fraktionierte Hochvakuumsublimation ein geringer leichtflüchtiger Teil bis ca. 130° Blocktemperatur abgetrennt, der sich nach Reinigung durch nochmalige vorsichtige Sublimation und Umkrystallisieren aus Benzin als Furan- β -carbonsäure erwies. Smp. 121°, Mischprobe ebenso. Die Hauptmenge ging bei einer Blocktemperatur von 180° über und zeigte einen Smp. roh ca. 209°. Zur Charakterisierung und vollständigen Reinigung wurde der Dimethylester mit Methylalkohol und Schwefelsäure daraus hergestellt. Dieser ging im Hochvakuum bei einer Blocktemperatur von ca. 80° über und erstarrte rasch. Smp. roh 43—45°. Aus wenig Methylalkohol unter Eiskühlung schöne Krystalle, Smp. 46°. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum sublimiert.

3,404 mg Subst.	gaben	6,529 mg CO ₂	und	1,280 mg H ₂ O
2,763 „ „ „	„	6,958 mg AgJ	(Zeisel)	
C ₈ H ₈ O ₅	Ber. C	52,16	H	4,38 —OCH ₃ 33,7%
	Gef. „	52,31	„	4,21 „ 33,3%

Der einzige Dimethylester einer Furan-dicarbonsäure, dessen Schmelzpunkt in der Nähe liegt, ist der von *Asahina* und *Kuwada* beschriebene⁶³⁾ Furan-2, 3-dicarbonsäure-dimethylester, für den die Autoren 34° angeben. Durch Reinigung (Hochvakuumsublimation und Umkrystallisieren aus wenig Methylalkohol bei —20°) konnte der Schmelzpunkt auf 37° erhöht werden, die Mischprobe mit unserem obigen 3, 4-Ester zeigte aber eine starke Depression (Smp. 18—23°). Es handelt sich somit sicher um eine unbekannte Säure, der somit die Struktur (XXXIII) zukommen muss.

Freie Dicarbonsäure (XXXIII). Zur Herstellung ganz reiner Dicarbonsäure wurde reiner Dimethylester (Smp. 46°) durch kurzes Kochen mit überschüssiger alkoholischer Kalilauge verseift. Nach Zusatz von Wasser und vollständiger Entfernung des Alkohols wurde mit Salzsäure stark angesäuert, die

ausfallende Diarbonsäure mit Aether gesammelt, mit Sulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Aethers aus Anisol umkrystallisiert. Smp. korr. 217—218°. Die Mischprobe mit Furan-2, 3-dicarbonsäure zeigt eine deutliche Depression. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

3,851 mg Subst. gaben 6,610 mg CO₂ und 0,885 mg H₂O

C₆H₄O₅ Ber. C 46,15 H 2,58%

Gef. „ 46,81 „ 2,57%

Furan-β-carbonsäure (XXXIV) aus (XXXIII).

0,2 g reine Dicarbonsäure (XXXIII) wurden mit 1 cm³ Chinolin und einer Spur Kupferpulver gekocht, bis ca. 1 Mol Gas abgespalten war. Der Rückstand wurde in Aether gelöst, filtriert, mit etwas Natronlauge ausgeschüttelt und dieser Auszug mit viel Salzsäure versetzt und mit Aether ausgezogen. Die mit Sulfat getrocknete Aetherlösung hinterliess beim Abdampfen einen krystallisierten Rückstand, der im Hochvakuum sublimiert wurde. Die bei ca. 80° Blocktemperatur und 0,3 mm Druck übergehenden Anteile wurden nach nochmaliger Sublimation aus wenig Wasser umkrystallisiert. Smp. korr. 122—123°, Mischprobe mit Furan-β-carbonsäure ebenso.

Furan-2, 3, 5-tricarbonsäure (XXXVI).

4,7 g reine 7-Oxy-cumaron-2-carbonsäure wurden in 120 cm³ 10-proz. Kalilauge gelöst und vorsichtig unter leichter Kühlung mit 60 cm³ 20-proz. Perhydrol versetzt. Nach je 24-stündigem Stehen wurden noch zweimal 20 cm³ Perhydrol zugesetzt. Nach insgesamt drei Tagen wurde zum Sieden erhitzt, bis alles Perhydrol zerstört war, abgekühlt, mit Salzsäure stark angesäuert und dreimal mit Aether ausgeschüttelt, welcher die nicht angegriffene Oxy-cumaroncarbonsäure aufnimmt. Daraus wurden 3,6 g zurückerhalten, so dass maximal 1,1 g Furan-tricarbonsäure in der wässrigen Lösung zu erwarten sind. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum bei 60° vollständig zur Trockne gedampft und der zurückbleibende, viel Salz enthaltende Rückstand zwecks Veresterung mit 10 cm³ Methanol und 1 g konz. Schwefelsäure 4 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Eiswasser verdünnt, mehrmals mit Aether ausgezogen und dieser Auszug mit Eis und Sodalösung

gewaschen, mit Sulfat getrocknet und der Aether durch Destillation entfernt. Das zurückbleibende Oel krystallisierte beim Evakuieren und Kratzen allmählich. Es wurde im Vakuum destilliert, Sdp. $0,3$ mm 130 — 131° , und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Smp. korr. 76° . Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert. Blocktemperatur 140° .

3,806 mg Subst. gaben	6,957 mg CO ₂	und	1,445 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₀ O ₇	Ber. C 49,57	H	4,16%
	Gef. „ 49,85	„	4,25%

Die Ausbeute betrug 1,1 g Ester.

Zur Verseifung wurde 1 g Ester mit 10 cm³ Wasser und ebensoviel konz. Salzsäure über Nacht unter Rückfluss gekocht (Schliffkolben). Dann wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und die Behandlung des festen Rückstandes mit Säure wiederholt. Der jetzt erhaltene Rückstand wurde in heissem Wasser mit wenig Tierkohle entfärbt, im Vakuum zur Trockne gebracht und aus Eisessig umkrystallisiert. Erhalten wurden 0,75 g (90,7%). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 140° getrocknet.

4,682 mg Subst. gaben	7,18 mg CO ₂	und	0,88 mg H ₂ O
C ₇ H ₄ O ₇	Ber. C 41,99	H	2,02%
	Gef. „ 41,82	„	2,10%

Partielle Decarboxylierung.

Ca. 0,1 g der Tricarbonsäure wurde durch Erhitzen auf 250° decarboxyliert, bis knapp 1 Mol Gas abgespalten war, dann wurde im Hochvakuum das gesamte Säuregemisch heraussublimiert. Ein erheblicher kohligter Rückstand blieb zurück. Die reinen Säuren wurden mit methylalkoholischer Schwefelsäure (2 cm³ Methanol, 0,2 g Schwefelsäure) verestert und die nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Methylester fraktioniert sublimiert. Die tiefste Fraktion ging bei 0,2 mm Druck und 80 — 90° über. Smp. roh 86 — 98° . Nach einmaligem Umkrystallisieren aus wenig Methanol waren die farblosen Krystalle rein. Smp. korr. 106° (*Reichert*-Mikroskop). Der Dimethylester der Furan-2,4-dicarbonsäure und Mischprobe schmolzen genau gleich.

Die höher, besonders bei 135° Blocktemperatur übergelenden Sublimate erwiesen sich als Trimethylester der unangegriffenen Furan-2,3,5-tricarbonsäure.

V. Weiteres Beispiel der Oxydation eines Oxy-cumarons zur Furan-2, 3-carbonsäure*).

Nachfolgend beschriebene Oxydation des 4-Oxy-6-acetocumarons⁶⁴) (XXXVII) zur Furan-2, 3-dicarbonsäure (XXXVIII) wurde als Vorversuch für die weiter oben erwähnte Herstellung der Furan-2, 3, 5-tricarbonsäure durchgeführt.

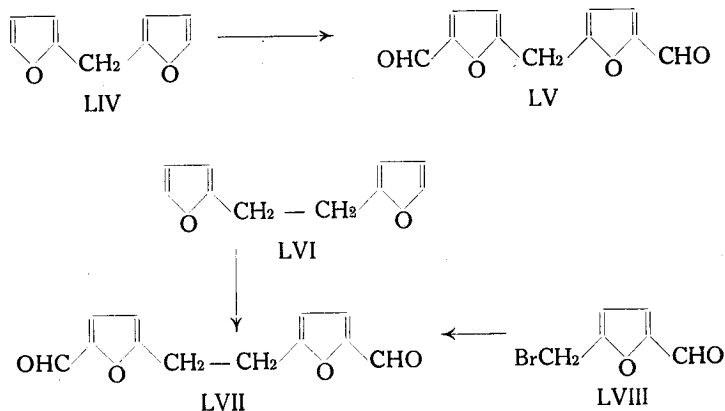
1 g (XXXVII) wurde in 20 cm³ 10%-iger warmer Natronlauge gelöst, abgekühlt und mit 10 cm³ Wasserstoffsperoxyd (ca. 18—20%-ig) versetzt und 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 6 stündigem darauf folgendem Erhitzen am Wasserbad war das Peroxyd völlig zerstört. Die Lösung wurde mit Kohlensäure gesättigt und gründlich ausgeäthert. Die Sodalösung wurde nach Ansäuern mit konz. Salzsäure ausgeäthert und getrocknet. Der Aetherrückstand krystallisiert nicht, wurde im Hochvakuum bei ca. 170° sublimiert. Die erhaltenen braunen Krystalle, die rohe Furan-2, 3-dicarbonsäure wurde in einem dreimal verengtem Rohr decarboxyliert, und zuletzt sublimiert. Blocktemperatur 90—100°. Die so elhaltene Säure hatte den Smp. roh 110—119°. Die Mischprobe mit der Furan- β -carbonsäure gab keine Depression.

VI. Aldehydsynthesen in der Furanreihe. Das Difuryl-methan.

Von zweikernigen Furankörpern ist bisher lediglich das Difuryläthan (LVI) der Aldehydsynthese unterzogen worden²²). Es zeigte sich, dass beide Kerne reagieren und der Aldehyd (LVII) erhalten wird, der auch aus Brommethyl-furfuroi (LVIII) und Silberpulver entsteht⁶⁵). Analog werden offenbar ähnliche Verbindungen reagieren, bei denen zwei Furankerne durch eine längere Kette miteinander verbunden sind.

Dagegen war es interessant zu sehen, wie sich die zwei niederen Homologen, das Difuryl-methan (LIV) und das Difuryl verhalten würden. Letzteres ist inzwischen geprüft worden, es liefert nur einen Mono-aldehyd⁶⁶).

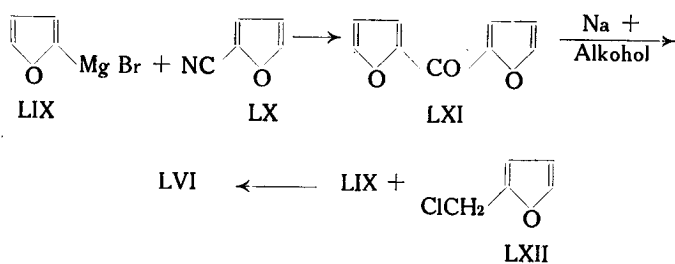
*) Vgl. S. 21.



(LIV) gibt als einzig fassbares Produkt einen schön kristallisierten Dialdehyd, dessen abnorme Eigenschaften uns zwar zunächst daran zweifeln liessen, dass ihm tatsächlich die Formel (LV) zukommt. Besonders auffällig ist die sehr empfindliche Farbreaktion mit sehr verdünnten Alkali, die unter Autoxydation verläuft und die täuschend an das Verhalten des Benzoin's usw. erinnert. Da jedoch ein Disemicarbazon und ein Di-oxim erhältlich sind, so kommt doch in erster Linie (LV) in Betracht. Der zum Vergleich hinangezogene analoge Benzolkörper, der Diphenylmethan-4,4'-dialdehyd⁶⁷⁾ gibt diese Reaktion nicht.

Das Difurylmethan (LIV), welches inzwischen auch von *Gilman* und Mitarbeitern⁶⁸⁾ beschrieben wurde, habe ich durch Reduktion von Difurylketon (LXI) mit Natrium und Alkohol erhalten. Versuche zur Reduktion nach *Wolff-Kishner* misslangen bisher*), da zur Umsetzung des sehr reaktionsträgen Ketons mit Hydrazin hohe Temperaturen erforderlich sind, bei denen der Furankern offenbar schon aufgespalten wird⁶⁹⁾. Das Difurylketon wurde früher²⁶⁾ aus Brenzschleimsäure-chlorid und Furan erhalten, da die Ausbeuten nach diesem Verfahren sehr schlecht sind, bereiteten wir es uns neuerdings aus Furyl-magnesiumbromid (LIX)²⁸⁾ mit Brenzschleimsäure-nitril (LX).

*) Diese negativen Resultate wurden erhalten bei Versuchen das Hydrazon des Difurylketons in Substanz zunächst zu isolieren. Inzwischen ist von *Gilman* gezeigt worden, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrazin und methylalkoholischem Kali schon unter sehr gelinden Bedingungen die Reaktion sich glatt vollzieht.



Das Difuryl-methan (LIV) ist auch aus (LIX) mit Furfurylchlorid (LXII) erhältlich, jedoch ist die Ausbeute sehr schlecht und die Reinigung schwieriger. Der Kuriosität halber mag erwähnt werden, dass der Körper in sehr geringen Mengen im gerösteten Kaffee enthalten ist.

Difuryl-keton (LXI)

aus Furylmagnesiumbromid und Brenzschleimsäurenitril.

Die Bereitung des α -Bromfurans geschah nach den Angaben von *J. R. Johnson* und Mitarbeitern²⁸), die für die *Grignardsche* Umsetzung desselben nötige Kupfer-Magnesiumlegierung, die in Europa nicht käuflich ist, stellten wir uns nach einem Vorschlage von Prof. *W. D. Treadwell*, dem wir deshalb zu Danke verpflichtet sind, folgendermassen her:

Ein Gemisch von Lithiumchlorid (ca. 3 Teile) und Kaliumchlorid (ca. 1 Teil) wurde in einem unglasierten Porzellantiegel geschmolzen und auf 700—800° erhitzt. In die Schmelze wurde Magnesium in grossen Stücken eingetragen; nachdem dieses zu einer Kugel zusammengeschmolzen war, wurde die nötige Menge Kupfer (12% des Mg-Gewichtes) als dickes Drahtstück zugegeben, welches sich bald im flüssigen Magnesium löste. Mit einem Tonstäbchen wurde umgerührt, erkalten gelassen und der erhaltene Regulus mit Wasser gewaschen und gründlich mechanisch gesäubert. Durch Abdrehen auf der Drehbank wurden möglichst feine Späne hergestellt.

Brenzschleimsäurenitril wurde in üblicher Weise⁷⁰) aus Furfur-aldoxim mit Essigsäure-anhydrid bereitet. Das so gewonnene Produkt enthält immer geringe Mengen Furfurol, die durch mehrstündiges Schütteln mit ca. demselben Volumen 35-proz. Bisulfitlösung auf der Maschine entfernt werden müssen, bis das Oel auf Filterpapier, das mit einer wässrigen Lösung von Anilin-

acetat getränkt ist, keine Rotfärbung mehr zeigt. Es wird dann mit Aether ausgeschüttelt, zunächst im Scheidetrichter nochmals mit Bisulfit und Wasser, dann mit Sodalösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum destilliert.

1,5 g Kupfer-Magnesium-Legierung (mit 12% Kupfer, in Form von Drehspänen) wurde vorsichtig mit Jod erhitzt, in einem mit Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen Bromierungskolben mit 30 cm³ absolutem Aether gedeckt und zur Einleitung der Reaktion 2 Tropfen Methyljodid zugegeben. In wenigen Sekunden trat Aufhellung ein, dann wurde eine Lösung von 5 g α -Bromfuran in 40 cm³ absolutem Aether zutropfen gelassen, die ohne äussere Wärmezufuhr gut reagierte; zum Schluss wurde 15 Minuten gekocht, dann 5 g reinstes Brenzschleimsäurenitril mit 5 cm³ absolutem Aether rasch zugegeben. Der Aether wurde abdestilliert und der Rückstand 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der dicke Rückstand wurde vorsichtig mit Eis und Essigsäure zerlegt, 15 Minuten zum beginnenden Kochen erhitzt (zur Zerlegung des Ketimins). Nach dem Erkalten wurde mit Aether ausgeschüttelt, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und der Aetherrückstand im Hochvakuum destilliert. In drei Versuchen wurden als Ausbeuten erhalten 2,8 g, 2,1 g und 2,3 g. Sdp. _{0,5 mm} ca. 110°. Aus den Vorläufer kann Nitril zurückgewonnen werden. Der Körper erstarrt beim Impfen sofort, beim Kühlen und Kratzen allmählich zu gelblichen Krystallen, die sich mit den früher erhaltenen²⁶⁾ als identisch erwiesen. Durch Abpressen auf Ton und Umkrystallisieren aus Aether-Pentan können sie farblos erhalten werden, Smp. 34°. Unterlässt man es, nach Zugabe des Nitrils zur *Grignard'schen* Lösung den Aether abzudampfen und den Rückstand auf 100° zu erhitzen, so werden auch nach langem Kochen der ätherischen Lösung bei der Aufarbeitung nur sehr geringe Mengen Keton erhalten.

Das Keton wird nach 6-stündigem Erhitzen mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung auf 150° im Bombenrohr nicht verändert, bei 12-stündigem Erhitzen auf 180° war es vollständig zersetzt, ohne dass sich ein Hydrazon hätte isolieren lassen. Die Semicarbazonbildung gelingt, wie früher beschrieben, durch sehr langes Stehenlassen bei Zimmertemperatur; in der Wärme (ca. 60—70°) wird fast nur Hydrazo-dicarbonamid gebildet.

Difuryl-methan (LIV).

In einen Bromierungskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 3 g Natrium gegeben und eine Lösung von 1,6 g Difuryl-ke-ton in 40 cm³ Alkohol zutropfen gelassen. Zum Schluss wurde auf dem Wasserbad erhitzt und ganz wenig Wasser zuge-tropft, bis das Natrium in Lösung gegangen war. Die braune Lösung wurde mit Dampf destilliert, bis nur noch reines Wasser überging. Das gesamte Destillat (Difuryl-methan erwies sich als mit Alkoholdampf flüchtig) wurde 5-mal mit Pentan ausgeschüttelt, die Lösungen mit Wasser gut ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, das Pentan mit kleiner Kolonne abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp._{12 mm} 78° Der Körper erstarrt in der Kälte und schmilzt dann bei ca. —30°, an der Luft wird er bald braun und verharzt. Die Fich-tenspanreaktion ist stark blaugrün, besonders mit verdünnten ätherischen Lösungen. Mit starken Säuren tritt momentan Verharzung ein. Zur Analyse und für die Umsetzung mit Blausäure wurde über Kalium-Natrium-Legierung im Vakuum destilliert.

Aus drei Versuchen mit zusammen 5,6 g Keton wurden nur 1,4 g Difuryl-methan erhalten.

3,501 mg Subst.	gaben	9,36 mg CO ₂	und	1,71 mg H ₂ O
C ₈ H ₈ O ₃	Ber.	C 72,94	H	5,44%
	Gef.	„ 72,92	„	5,47%

Durch Umsetzung von Furyl-magnesium-bromid aus 5 g Bromfuran mit 3 g Furfuryl-chlorid⁷¹⁾ unter nachträglichem Abdestillieren des Aethers (wegen starker Dunkelfärbung wurde ein weiteres Erhitzen unterlassen) wurden bei der Aufarbeitung nur ca. 0,2 g Difuryl-methan erhalten.

2, 2'-Difuryl-methan-5, 5'-dialdehyd (LV).

0,8 g Difuryl-methan und 3,0 g wasserfreie Blausäure wurden in 20 cm³ absolutem Aether gelöst und bei —15° mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach Stehen über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss und äusserer Wasserkühlung hatte sich ein dunkler, von Krystallen durchsetzter Kuchen abgeschieden. Die überstehende Lösung wurde abgegossen und der Rückstand mit Wasser und soviel Sodalösung versetzt, dass Kongo nicht mehr gebläut, Lakmus aber noch gerötet wurde, dann wurde einige

Minuten zum Kochen erhitzt und nach Abkühlen die abgesehenen Klumpen im Mörser verrieben und alles sehr gründlich mit Aether ausgezogen (ca. 10-mal). Die mit Wasser gewaschenen und mit Sulfat getrockneten Aetherlösungen hinterliessen beim Abdampfen einen festen Rückstand, der im Hochvakuum bei ca. 165° unter 0,5 mm Druck übergang. Das zu einer gelben Krystallmasse erstarrte Destillat wurde aus Toluol oder aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Smp. 118—119° korr. Ausbeute 0,2 g.

3,257 mg Subst. gaben 7,745 mg CO₂ und 1,13 mg H₂O

C ₁₁ H ₅ O ₄	Ber. C 64,69	H 3,95%
	Gef. „ 64,85	„ 3,88%

Löst man eine Spur der Substanz in Alkohol und versetzt mit einem Tropfen verdünnter Natronlauge, so erhält man im ersten Moment eine rote Lösung, die dort, wo Luft dazu kommt, das folgende Farbenspiel erkennen lässt: rot, violett, blau, grün, schliesslich gelb. Offenbar wird die rote Lösung zunächst zu einem blauen Körper autoxydiert, der schliesslich in einen gelben übergeht; die Zwischenfarben entstehen durch die Mischung. Dasselbe Farbenspiel wird mit Lösungen von Benzoin oder Furoin erhalten, doch kommt eine solche Konstitution für unseren Körper nicht in Frage. Wegen diesen Umwandlungen durch verdünntes Alkali war es auch nicht möglich, durch Oxydation mit Silberoxyd und Alkali zu einer Diarbonsäure zu gelangen, es resultierten nur Harze; für den Umweg über Dioxim, Dinitril war nicht genügend Material vorhanden.

Disemicarbazon. 0,5 g Semicarbazid-chlorhydrat und 0,75 g Natrium-acetat (kryst.) wurden in einer Reibschale verrieben und die verflüssigte Masse gut mit 5 cm³ Methylalkohol vermischt und von Kochsalz abfiltriert. Um gleich möglichst aschefreies Semicarbazon zu erhalten, wurde zu der klaren Lösung zunächst 1 cm³ destilliertes Wasser und dann die Lösung von 50 mg Dialdehyd in 3 cm³ Methylalkohol von 40° zugegeben. Das bald ausfallende Disemicarbazon wurde abgesaugt. In Wasser sowie in absolutem Alkohol ist es sehr schwer löslich, etwas leichter in 50-proz. Alkohol, es wurde aus diesem umkrystallisiert, mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen und im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Es zersetzt sich bei ca. 260°.

2,352 mg Subst. gaben 0,551 cm³ N₂ (22°, 733 mm)

C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₆	Ber. N 26,42	Gef. N 26,14%
---	--------------	---------------

D i o x i m. Etwas Dialdehyd wurde in Methylalkohol gelöst, je 4 Mol Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat in möglichst wenig Wasser gelöst zugegeben und 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt, gut mit Aether ausgeschüttelt, die Auszüge mit Wasser und etwas Bicarbonat gewaschen, über Sulfat getrocknet und durch Destillation von Aether befreit. Der Rückstand wurde zunächst aus verdünntem Alkohol, dann durch Lösen in ca. 2 Tropfen heissem Alkohol und Zugabe von 0,5 cm³ kochendem Toluol umkrystallisiert, mit etwas Benzol gewaschen und im Hockvakuum getrocknet. Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, ziemlich in Aether, schwer in Benzol, Toluol und Wasser, fast unlöslich in Benzin. Smp. ca. 185—187° unter Zersetzung.

2,460 mg Subst. gaben 0,263 cm³ N₂ (22°, 724 mm)
 C₁₁H₁₀O₄N₂ Ber. N 11,68 Gef. N 11,79%

Die Mikroanalysen wurden von den Herren Dr. *M. Furter*, Dr. *A. Brack* und *H. Hösl* im Laboratorium für Mikro-Chemie der Eidg. Techn. Hochschule und von Dr. *A. Schöller* (Berlin) ausgeführt.

Literaturverzeichnis.

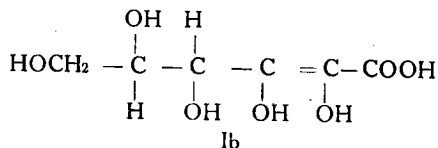
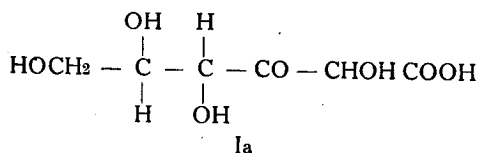
- 1) *E. Benary*, B. 44, 459 (1911).
- 2) *T. Reichstein* und *H. Zschokke*, Helv. 15, 268 (1932).
- 3) *T. Reichstein*, *H. Zschokke*, *R. Gehring* und *G. Róna*, Helv. 15, 1118 (1932).
- 4) *H. Kondo* und *H. Suzuki*, Journ. Pharmac. Soc. Japan 1927, No. 544, p. 70; C. 1927, II, 1029.
- 5) *A. Fujita*, Journ. Pharmac. Soc. Japan 1925, No. 519, p. 4; C. 1925, II, 1753.
- 6) *H. Gilman* und *R. R. Burtner*, Iowa State College Journ. Sci. 5, 189 (1931); C. 1931, II, 3209.
- 7) *Feist*, B. 35, 1548 (1902).
- 8) *I. J. Rinkes*, Rec. 50, 1127 (1931); *T. Reichstein* und *H. Zschokke*, Helv. 14, 1270 (1931).
- 9) *Feist*, B. 35, 1548 (1902); *Widmer*, Diss. Zürich 1901; und die in ^{s)} Angeführten.
- 10) *T. Reichstein* und *H. Zschokke*, Helv. 14, 1270 (1931).
- 11) Diese Arbeit, S. 24. und Helv. 16, 6 (1933).
- 12) Diese Arbeit, S. 28. und Helv. 16, 28 (1933).
- 13) *T. Reichstein*, *H. Zschokke* und *W. Syz*, Helv. 15, 1112 (1932).
- 14) *Marquis*, A. ch. [8] 4, 200 (1905).
- 15) *Paal*, B. 17, 2765 (1884).
- 16) *Knorr*, B. 17, 2863 (1884).
- 17) *Harrow*, A. 201, 141 (1880).
- 18) *H. Sutter*, A. 499, 47 (1932).
- 19) Diese Arbeit, S. 38. und Helv. 16, 276 (1933).
- 20) Diese Arbeit, S. 38. und Helv. 16, 555 (1933).
- 21) *H. Gilman* und *R. R. Burtner*, Am. Soc. 55, 2903 (1933).
- 22) *T. Reichstein*, Helv. 13, 345 (1930).
- 23) *T. Reichstein* und *H. Zschokke*, Helv. 14, 1270 (1931).
- 24) *T. Reichstein*, *H. Zschokke* und *A. Goerg*, Helv. 15, 1277 (1932).
- 25) Diese Arbeit, S. 48. und Helv. 15, 1066 (1932).
- 26) *T. Reichstein*, Helv. 13, 356 (1930).
- 27) *Hill* und Mitarbeiter, B. 16, 1132 (1883); 18, 448 (1885); 27, 1569 (1894); A. 232, 42 (1885); Proc. Am. Acad. Arts Sci. 21, 135 (1885); 24, 320 (1889); Am. Chem. J. 12, 22, 112 (1890); C. 1890, I, 674, 856; Am. Chem. J. 25, 439 (1901); C. 1901, II, 271.
- 28) *Sheppard*, *Winslow* und *Johnson*, Am. Soc. 52, 2083 (1930).

- 29) *R. Ciusa*, Gazz. chim. ital. 55, 385 (1925); C. 1926, I, 90;
Ciusa und Grillio, Gazz. chim. ital. 57, 323 (1927); C. 1927, II, 931;
Gilman, Burtner und Wright, Am. Soc. 54, 1696 (1932);
Gilman und Burtner, Am. Soc. 55, 2903 (1933);
Gilman und Wright, Am. Soc. 55, 3302 (1933);
Scheibler und Mitarbeiter, J. pr. chem. [2] 136, 232 (1933).
- 30) *Gilman, Mallory und Wright*, Am. Soc. 54, 733 (1932);
Gilman und Towne, Rec. 51, 1058 (1932) und *Johnson und Mitarbeiter*, Am. Soc. 52, 2083 (1930).
- 31) *Gilman, Burtner und Wright*, Am. Soc. 54, 1696 (1933).
- 32) *Gilman und Wright*, Am. Soc. 55, 2893 (1933).
- 33) *Kirner*, Am. Soc. 50, 1955 (1928); 51, 3131 (1929); 52, 3251 (1930);
T. Reichstein und H. Zschokke, Helv. 15, 249 (1932).
- 34) *M. M. Runde, E. W. Scott und J. R. Johnson*, Am. Soc. 52, 1284 (1930);
T. Reichstein, B. 63, 749 (1930); *T. Reichstein und H. Zschokke*, Helv. 15, 249 (1932); *Scott und Johnson*, Am. Soc. 54, 2549 (1932); *Gilman und Wright*, Am. Soc. 54, 2549 (1932).
- 35) *Fenton und Gostling*, Soc. 73, 556 (1898); 75, 423 (1899); 79, 361, 807 (1901); *Fenton*, Soc. 83, 187 (1903); *Fenton und Robinson*, Soc. 95, 1339 (1909).
- 36) *Rinkes*, Rec. 49, 1118 (1930); 50, 981 (1931); 51, 349 (1932).
- 37) *Gilman und Mitarbeiter*, Rec. 51, 407 (1932); Am. Soc. 52, 2550, 4165 (1930); 53, 923 (1931); Iowa State College Journ. Sci. 6, 389 (1932).
- 38) *Johnson und Mitarbeiter*, Am. Soc. 53, 1142 (1931); 54, 4385 (1932).
- 39) *Hill und Mitarbeiter*, Am. Chem. J. 10, 373 (1888); C. 1888, 1408;
Am. Chem. J. 10, 409 (1888); C. 1889, I, 153;
Am. Chem. J. 15, 145 (1893); C. 1893, I, 821.
- 40) *Gilman und Mitarbeiter*, Chem. Rev. 11, 357 (1932); Am. Soc. 54, 1696 (1932); 55, 2903, 3302 (1933); Rec. 52, 267 (1933).
- 41) Vgl. die Merkurierung von Benzoesäure: *Dimroth*, B. 35, 2032 (1902).
- 42) *Gilman und Mitarbeiter*, Am. Soc. 55, 403, 2903, 3302 (1933);
Rec. 52, 267 (1933).
- 43) *Gilman und Burtner*, Am. Soc. 55, 2903 (1933).
- 43a) *Gilman und Wright*, Am. Soc. 55, 3302 (1933).
- 44) *T. Reichstein und H. Zschokke*, Helv. 15, 1105, 1112 (1932).
- 44a) *Gilman, Burtner und Smith*, Am. Soc. 55, 403 (1933).
- 45) *Gilman, Burtner und Vanderwal*, Rec. 52, 151 (1933).
- 46) *T. Reichstein und Mitarbeiter*, Helv. 15, 1123 (1932).
- 47) *T. Reichstein, A. Grüssner und H. Zschokke*, Helv. 15, 1066 (1932);
Vgl. *R. Kinney und D. P. Langlois*, Am. Soc. 53, 2189 (1931).
- 48) *H. Gilman*, Rec. 52, 156 (1933).
- 49) *Gilman und Wright*, Chem. Rev. 11, 357 (1932).
- 50) *R. Ciusa*, Gazz. chim. ital. 55, 385 (1925); *Ciusa und Grillio* ibid 57, 323 (1927).
- 51) *F. Wessely und F. Kallab*, M. 59, 161 (1932); 60, 141 (1932).
- 52) Diese Arbeit S. 48.
- 53) *Gilman und Towne*, Rec. 51, 1054 (1932).

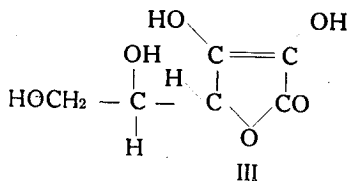
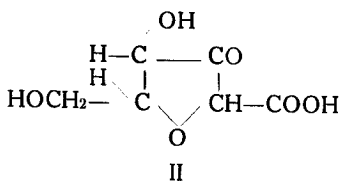
- 54) *T. Reichstein*, *Helv.* **13**, 349 (1930).
 - 55) *Diels* und *Alder*, *B.* **62**, 554 (1929).
 - 56) *F. von Bruchhausen* und *H. W. Bersch*, *Arch. Pharm.* **266**, 697 (1928).
 - 57) *M. G. Campen* und *J. R. Johnson*, *Am. Soc.* **55**, 430 (1933).
 - 58) Vergl. „Ueber Sorbylchlorid“ *T. Reichstein* und *G. Trivelli*, *Helv.* **16**, 968 (1933).
 - 59) *Gilman* und *Wright*, *Chem. Rev.* **11**, 338 (1932).
 - 60) *Fittig*, *B.* **18**, 2526 (1885); *A.* **250**, 166 (1888).
 - 61) *Fittig* und *Dietzel*, *A.* **250**, 197 (1888).
 - 62) *E. Schmidt*, *B.* **52**, 409 (1919); D.R.P. 252, 136 *Houben-Weyl*, **II**, 500.
 - 63) *Y. Asahina* und *S. Kuwada*, *Journ. Pharmac. Soc. Japan* **1922**, 485, 1; *C.* **1922**, **III**, 913.
 - 64) *Kehrer* und *Kleberg*, *B.* **26**, 345 (1893); *Reichstein* und *Hirt*, *Helv.* **16**, 121 (1933).
 - 65) *Fenton* und *Gostling*, *Soc.* **79**, 812 (1901).
 - 66) *T. Reichstein*, *A. Grüssner* und *H. Zschokke*, *Helv.* **15**, 1066 (1932) und *Diss. H. Zschokke*, Zürich 1932, p. 28.
 - 67) *E. Connerade*, *Bull. Soc. Chim. de Belgique* **41**, 337 (1932); *C.* **1933**, **I**, 55 und die demnächst erscheinende Dissertation, *R. Oppenauer*.
 - 68) *Gilman* und *Wright*, *Am. Soc.* **55**, 3307 (1933).
 - 69) *Seka* und *Preissecker*, *M.* **57**, 81 (1931).
 - 70) *Douglas*, *B.* **25**, 1313 (1892) und *Pinner*, *B.* **25**, 1415 (1892).
 - 71) *Kirner*, *Am. Soc.* **50**, 1955 (1928).
-

Die Synthese der l-Ascorbinsäure und verwandter Verbindungen.

Nach den Abbauresultaten verschiedener Forscher¹⁾ kommt der Ascorbinsäure (C-Vitamin) das folgende Skelett zu:



Der krystallisierte Körper enthält nach *Micheel* und *Kraft*²⁾ einen Anhydroring, den diese Autoren zuerst in folgender Art formulierten (II), während nach *Hirst*, *Percival* und *Smith*³⁾ ein Lakton (III) vorliegt.

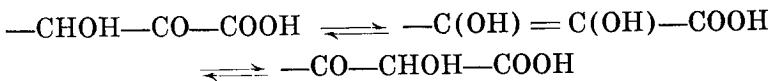


Die sauren Eigenschaften werden von der „Endiol“-Gruppierung hervorgerufen. Die letzte Formulierung (III) ist heute von den meisten Forschern anerkannt.

Die Ascorbinsäure enthält als besonderes Charakteristikum die „Endiol“-Gruppe $-\text{C}(\text{OH}) = \text{C}(\text{OH})-\text{CO}-$, die sowohl

für die stark reduzierenden Eigenschaften*) wie für die Säurenatur verantwortlich ist. Einfache Modelle mit Endiol waren allerdings bis zur Aufstellung dieser Formel nur wenige bekannt (z. B. Dioxy-malein- resp. -fumar-säure, 3,4-Dioxyfuran-dicarbonester), die alle eine mehr oder weniger weitgehend belastete Endiol-Gruppe enthalten. Inzwischen sind aber einfache Körper mit dieser Gruppierung aufgefunden worden z. B. das Redukton von *Euler* und *Martius*⁴⁾, die Reduktinsäure von *Reichstein* und *Oppenauer*⁵⁾ und die Oxy-tetronsäure von *Micheel*⁶⁾, welche zeigten, dass diese Gruppe tatsächlich die chemisch so charakteristischen Eigenschaften besitzt.

Ein weiterer Punkt ist ferner bei Betrachtung des Ascorbinsäuregerüsts überraschend. Es sind zwei Vertreter von 2-Ketohexonsäuren bekannt, die d-2-Keto-gluconsäure⁷⁾ (IV) sowie die d-2-Keto-galaktonsäure⁸⁾ (VI). Vergleicht man besonders letztere mit dem Hydrat der Ascorbinsäure (VII) so wäre zu erwarten, dass sie als Keto-enol-tautomere leicht ineinander übergehen, dass sich also in Lösung ein Gleichgewicht folgender Art



einstellen würde, dass somit ein wahres Gleichgewicht z. B. in wässriger Lösung zwischen der 2-Keto- und der 3-Keto-reihe besteht.

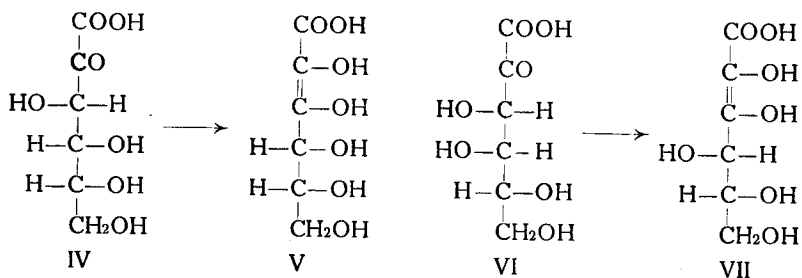
In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse anders. Die d-2-Ketogalaktonsäure ist ein ganz beständiger Körper und gibt nicht spurenweise die Reaktionen der Ascorbinsäure (sie sollte, wenn sie enolisiert, die d-Ascorbinsäure liefern). Umgekehrt ist die Ascorbinsäure, wenn Oxydationsmöglichkeiten ausgeschlossen werden, ebenfalls völlig beständig und geht, soweit bisher bekannt, nie in die 2-Ketosäure über. Es liegt hier somit ein bisher unbekannter Fall vor, wo die Keto- und zugehörige Enol-form in Lösung beide durchaus beständig sind und nicht freiwillig ineinander übergehen. (Die Tatsache, dass Ascorbinsäure als Laktol, die Ketosäure dagegen als freie Säure resp. Laktol vor-

*) Als solche, besonders Reduktion von *Fehlingscher* Lösung in der Kälte, von Silbernitrat in wässriger oder essigsauer Lösung, von Jod in mineralsauer Lösung etc. und von Phenol-indophenolderivaten.

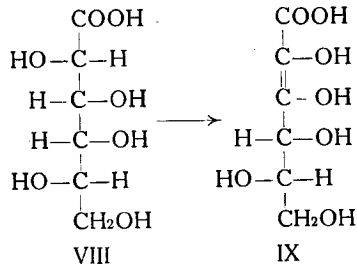
liegt, dürfte prinzipiell nicht viel ändern, denn sowohl das Lakton, wie das Laktol ist in wässriger Lösung mit der offenkettigen Form im Gleichgewicht.) Diese Verhältnisse scheinen eine Besonderheit der Endiol-Gruppe zu sein, bei der zwischen der 2-Keto- und der Endiol-form ein besonders hohes Energieniveau zu liegen scheint, das sogar in Lösung nicht überschritten wird. Eine analoge Isomerie ist bei den oben genannten einfachsten Vertretern zu erwarten, aber bisher noch nicht aufgefunden worden. Dagegen spricht, soweit uns bekannt, bis heute nichts gegen, vieles aber für die Annahme, dass zwischen Endiol- und 3-Keto-form in Lösung ein wahres Tautomeriegleichgewicht besteht, zum mindesten geht die 3-Keto-form sehr leicht freiwillig in Endiol über.

Um zu einer Synthese der Ascorbinsäure oder ähnlichen 3-Keto-hexonsäure-anhydriden (resp. 2, 3-Endiol-hexonsäure-anhydriden) zu gelangen stellten wir uns zunächst die Aufgabe, das charakteristische Skelett (Ia) resp. (Ib) aufzubauen, in der Hoffnung, dass die Anhydridisierung dann weiter selbständig erfolgt. Die Annahme hat sich in der Folge als durchaus richtig erwiesen, wenn wir uns ursprünglich bezüglich der Lage des Anhydroringses — entsprechend dem damaligen Stande der Forschung — ein wahrscheinlich unrichtiges Bild machten und zur Erklärung eine etwas willkürliche Formulierung zur Hilfe nahmen, auf die nicht nochmals eingegangen werden soll⁹⁾.

Am aussichtsreichsten schien uns zunächst die vorstehend erwähnte Enolisierung von 2-Keto-hexonsäuren, die sich nicht freiwillig vollzieht, durch schwach alkalische Mittel*) zu erzwingen, ein Vorgang der wie folgt zu formulieren wäre:



*) Gegen starke Alkalien ist Ascorbinsäure nicht beständig, vergl. *Karrer* und Mitarbeiter, *Bioch. Z.* 258, 4 (1933).



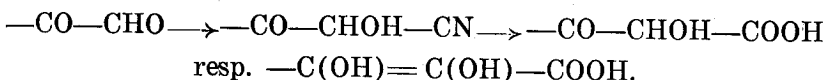
Wir versuchten zuerst die Umlagerung der d-2-Keto-galakturonsäure, sowie ihres Ca-Salzes durch Erhitzen mit wasserfreiem Pyridin, sowie mit Na-methylat und Al-isopropylat. Einer analogen Behandlung wurde auch der Galakturonsäure-methylester unterzogen, bei dem allerdings nur durch eine weitergehende Sauerstoffverschiebung sich Ascorbinsäure hätte bilden können. In allen Fällen zeigten die Reaktionsprodukte etwas reduzierende Substanz. Die Bestimmung durch Titration mit Jod in saurer Lösung ergab jedoch so geringe Mengen, dass wir vorzogen für die Durchführung der Synthese die Methode von *R. Oppenauer*¹⁰⁾ zu benutzen die inzwischen bessere Resultate geliefert hat, und die auf der Anlagerung von Blausäure an Osone beruht*).

Ueber die Einwirkung von Blausäure auf Osone liegen in der Literatur, soweit uns bekannt, keine Mitteilungen vor, ausser einer Notiz von *E. Fischer*¹¹⁾, dass beim Erhitzen von Glucoson mit wässriger Blausäure in konzentrierter Lösung ein Körper erhalten wurde, der in Nadeln krystallisiert und dessen weitere Untersuchung lohnend wäre. Diese ist offenbar unterblieben. Wir konnten den Körper nicht erhalten**), jedoch zeigten die Lösungen, die durch Einwirkung von Blausäure auf d-Glucoson, d-Xyloson und l-Arabinoson (bes. unter Zusatz von etwas Alkali) erhalten waren starke Reduktionswirkungen. Wir vermuteten, dass von zwei Carbonylgruppen des Osone die reaktionsfähige Aldehydgruppe mit der Blausäure reagiert, wodurch das entsprechende Nitril gebildet wird, das bereits die Endiolgruppierung

*) Inzwischen ist von *Ohle*¹²⁾ sowie von *Maurer* und *Schiedt*¹³⁾ gezeigt worden, dass die Reaktion beim d-2-Keto-gluconsäure-methylester glatt durchführbar ist; ob auf analogem Wege die l-Ascorbinsäure zugänglich ist, ist allerdings noch nicht geprüft.

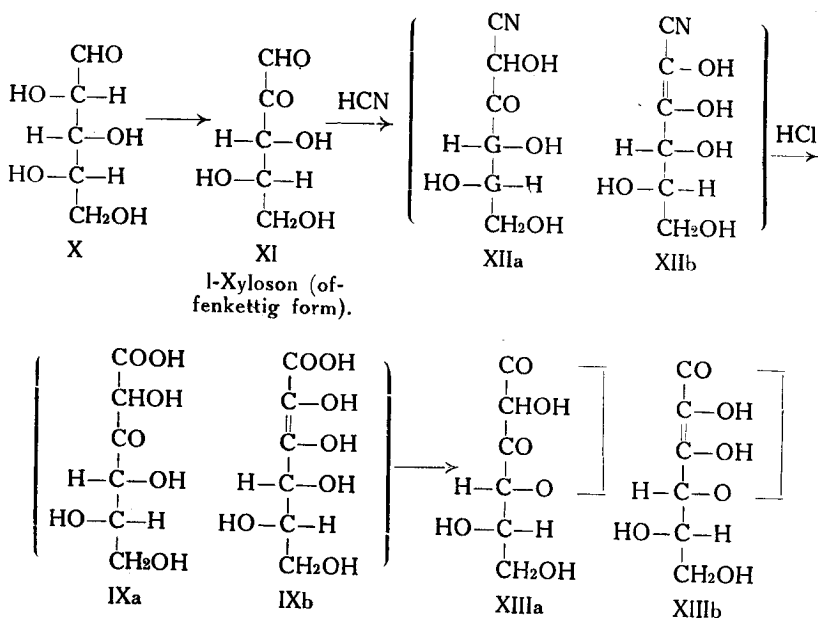
**) Vergl. Diss. *R. Oppenauer*. Die diesbezügl. Versuche sind teilweise mit *R. Oppenauer* gemeinsam ausgeführt worden.

zung und die reduzierenden Eigenschaften besitzen muss. Die Verseifung muss es in die freie Carbonsäure, resp. in das Anhydrid überführen:



Nachdem es sich bei weiteren Versuchen gezeigt hat, dass aus d-Xyloson ein Körper mit den Eigenschaften der Ascorbinsäure aber umgekehrter Drehung zu erhalten ist, war der Weg zur Synthese der l-Ascorbinsäure gegeben.

Inzwischen war von anderer Seite¹⁴⁾ auf analytischem Wege auch die Konfiguration (entspr. l-Threose) der Ascorbinsäure aufgeklärt und die Lage des Anhydrorings als γ -Lakton weitgehend wahrscheinlich gemacht worden. Die Synthese wird somit heute unter Zugrundelung der Laktonformel wie folgt formuliert:



Zunächst galt es, das als Ausgangsmaterial benötigte l-Xyloson zu bereiten, dass sich prinzipiell besonders auf zwei Wegen, nämlich aus l-Lyxose¹⁵⁾ sowie aus l-Xylose¹⁶⁾ bereiten lässt.

Der zur l-Lyxose führende Weg (d-Galakturonsäure \rightarrow l-Galaktonsäure \rightarrow l-Lyxose) ist aus äusseren Gründen verzögert worden. Das in dieser Arbeit verwendete l-Xyloson wurde aus l-Xylose gewonnen, die nach *E. Fischer* und *Ruff*¹⁶⁾ wie folgt bereitet wurde: d-Glucose (resp. Stärke) \rightarrow d-Zuckersäure¹⁷⁾ \rightarrow l-Gulonsäure*)¹⁸⁾ \rightarrow l-Xylose¹⁶⁾.

Um das wertvolle Material möglichst gut auszunützen, wurden ferner an d-Xylose die Bedingungen so weit festgestellt als nötig war, um mit Sicherheit zu krystallisierten Präparaten zu gelangen, was nach einigen Misserfolgen schliesslich auch gelang. Am wenigsten befriedigend bei dem ganzen Weg ist die Ueberführung der Xylose in das Oson. Die Hauptversuche wurden mit Oson durchgeführt, welches durch Spaltung des Xylosazons mit Benzaldehyd¹⁹⁾ erhalten worden war. Die Ausbeuten sind zwar schlecht, aber ziemlich reproduzierbar; die Methode mühsam, doch ist das so hergestellte Oson relativ rein. In einem Einzelversuch überzeugten wir uns ferner, dass auch Xyloson, das durch direkte Oxydation von Xylose mit Wasserstoffsuperoxyd und Ferri-Salz²⁰⁾ gewonnen wurde, nach entsprechender Reinigung krystallisierte Ascorbinsäure liefert. Die Ausbeuten nach diesem sonst einfacheren Verfahren waren noch schlechter als die über das Osazon, doch dürfte diese Methode ihrer Einfachheit halber bei genügender Ausarbeitung dem letzteren überlegen sein. Insbesondere, da es uns gelang, einen Weg zu finden, um Xyloson von unverändert gebliebener Xylose rein abzutrennen. Die Trennung kann mit alkoholischem Bleiacetat bewerkstelligt werden, bei welcher das Xyloson, nicht jedoch die Xylose, langsam als unlösliches Bleisalz gefällt wird. Eine solche Trennung ist für die Weiterverarbeitung sehr wichtig, da unveränderte Xylose bei der Anlagerung von Blausäure und anschliessender Verseifung in Gulon- und Idon-säure übergeht und so die ohnehin schwierige Abscheidung der Ascorbinsäure noch mehr kompliziert.

Unter den im experimentellen Teil dargelegten Bedingungen gelang es so, schliesslich d-Xylose in krystallisierte d-Ascorbinsäure überzuführen. Die Bereitung der ersten Impfkristalle erforderte besonders reines Material, welches zuerst durch Spal-

*) d-Gulonsäure von *Fischer* und *Piloty*.

tung der Acetonverbindung²¹⁾ hergestellt werden konnte. Die ist zwar leichter löslich als Ascorbinsäure, krystallisiert aber schneller, spontan. Später fanden wir noch einen einfacheren Weg in der Reinigung über das Brucinsalz, während mit Chinin, Cinchonin, Atropin keine krystallisierten Salze und mit Strichnia nur eines mit wenig angenehmen Eigenschaften erhalten werden konnten. Die aus l-Xylose auf dem angedeuteten Weg erhaltene l-Ascorbinsäure erwies sich in allen Punkten, insbesondere auch in Schmelzpunkt und Mischprobe mit der natürlichen Ascorbinsäure*) als identisch. Im Tierversuch**) zeigte sie dieselbe antiscorbutische Wirksamkeit. Die d-Form verhielt sich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften gleich wie die l-Form, zeigte aber $[\alpha]_D^{23} = -48^\circ$, während die l-Form $+48^\circ$ drehte. Die Mischprobe gab eine starke Depression. Gleiche Mengen d- und l-Form gemeinsam umkrystallisiert lieferten einheitliche Krystalle von d,l-Ascorbinsäure, die inaktiv waren. Im Tierversuch erwies sich die d-Form in Mengen bis zum 4-fachen der von l-Ascorbinsäure nötigen Dosis an Meerschweinchen kaum wirksam. Ob noch höhere Dosen wirksam sind wird noch geprüft.

Durch diese Versuche wird einerseits die von *Szent-Györgyi*, *Tillmans* und anderen Forschern nachgewiesene Vitaminnatur der l-Ascorbinsäure endgültig bestätigt, und gleichzeitig gezeigt, dass diese Wirkung wenigstens quantitativ weitgehend spezifisch ist. In dieser Richtung sollen die Versuche noch weiter ergänzt werden durch Prüfung von Isomeren und Homologen. Zu diesem Zwecke wurde die Einwirkung von Blausäure auf l-Arabinoson, d-Glucoson bereits durchgeführt. Die Versuche konnten aus Zeitmangel jedoch noch nicht beendet werden. Das vierte und letzte Isomere der C₆-Reihe, welches aus d-Arabinoson entstehen müsste, ist inzwischen auf anderem Wege von *H. Ohle*¹²⁾ sowie von *Maurer* und *Schiedt*¹³⁾ bereitet worden. Nach Versuchen von *Euler* soll ihm antiscorbutische Wirkung zukommen, jedoch in weniger hohem Grade als der l-Ascorbinsäure.

*) Die in dieser Arbeit zu Vergleichszwecken benötigte nat. l-Ascorbinsäure verdanken wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. *Szent-Györgyi*.

**) Die Tierversuche wurden von Herrn Dr. *Demole* im Laboratorium der *Fa. Hoffmann La Roche* in Basel ausgeführt.

Experimenteller Teil.

I. Versuche zur Umlagerung von

d-2-Keto-galaktonsäure (VI).

1. 0,1 g d-2-Keto-galaktonsäures-Ca⁸) wurden mit 2 cm³ absolutem Pyridin in Vakuum eingeschmolzen und 1 Stunde auf 125° erhitzt und der Gehalt an reduzierender Substanz mit *Tillmans*-Reagens ermittelt. Verbrauch an 2, 6-Dichlor-phenol-indophenollösung 0,6 cm³, entsprechend ca. 1—2 mg Ascorbinsäure.

2. 0,15 g d-2-Keto-galaktonsäure (rohe, aus dem Ca-Salz mit Oxalsäure) wurden in 4 cm³ Methylalkohol gelöst und mit 0,9 cm³ 2-n. Na-methylatlösung kochend versetzt. Nach 5 Minuten stehen lassen wurde mit Wasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert (Kongo blau) und mit 0,1-n. Jodlösung titriert. 0,3 cm³ 0,1-n. Jodlösung entsprechen 2,64 mg Ascorbinsäure.

II. Versuche zur Umlagerung von

d-Galakturonsäure-methylester.

d-Galakturonsäure-methylester.

4 g β -d-Galaktonsäure (VIII)²²) Smp. 110—112° wurden in 140 cm³ Methanol kochend gelöst mit Kältemischung abgekühlt und in die Lösung gasförmiges trockenes Diazomethan²³) eingeleitet, bis sie sich etwas gelb färbte, wozu 42 g (!) Nitrosomethyl-harnstoff nötig waren.

Das Methanol wurde abdestilliert und der hinterbleibende Syrup zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet, wobei er sich in eine spröde, leicht pulverisierbare weisse Masse verwandelte, die äusserst hygroskopisch war und unter entsprechenden Vorsichtsmassregeln zur Verbrennung gelangte.

Analyse (amorph)

1,533 mg Subst.	gaben 9,67 mg CO ₂ und 3,72 mg H ₂ O	
5,067 „ „ „	9,071 mg AgJ (<i>Zeisel</i>)	
C ₇ H ₁₂ O ₇	Ber. C 40,40	H 5,81 —OCH ₃ 14,81%
Gef. „	40,37	„ 6,37 „ 13,22%

(Die Substanz enthält höchstens Spuren von Stickstoff.)

Eine krystallisierte Form lässt sich zu 50% daraus gewinnen, wenn man den Ester mit ganz wenig Methanol versetzt und den dicken Syrup einige Tage stehen lässt. Beim Impfen beginnt die Krystallisation sehr bald. Die halbfeste Masse wird zuerst mit

wenig einer Mischung von gleichen Teilen Methanol und Aceton angerieben, dann gründlich mit viel Aceton gewaschen in welchem der Körper fast unlöslich ist.

Zur Analyse wurde in Methanol kochend gelöst, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit Aceton zur beginnenden Trübung versetzt, die durch einige Tropfen Methanol wieder in Lösung gebracht wurden. Nach Impfen setzt die Krystallisation bald ein. Nach mehrstündigem Stehen wurde abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Äusserst feines Krystallpulver, Smp. Mikro 134—135,5°. $[\alpha]_D^{18} = +39-40^\circ$ in Methanol $c = 1,05$. In Wasser $[\alpha]_D^{18} = +75,8^\circ \rightarrow +44^\circ$ (24 Stunden $c = 1,98$).

5,720 mg Subst.	gaben	8,43 mg CO ₂	und	3,03 mg H ₂ O
3,250 " "	" "	" "	3,688 mg AgJ	(Zeisel)
C ₇ H ₁₂ O ₇	Ber. C	40,40	H	5,81
			—OCH ₃	14,81%
Gef. "		40,20	"	5,93
			"	14,99%

Reagiert in wässriger Lösung neutral, reduziert *Fehlingsche* Lösung beim Kochen. Nach dem Verlauf der Mutarotation dürfte es sich um die α -Form handeln.

1. 0,1 g krystallisierter d-Galakturonsäure-methylester wurden in 0,9 cm³ abs. Pyridin gelöst und mit 0,3 cm³ Na-methylatlösung (0,012 g Na enthaltend) versetzt und eingeschmolzen 20 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Titration in mineralsaurer Lösung mit Jod ergab: 0,2 cm³ 0,1-n. Jodlösung, entsprechend 1,7 mg Ascorbinsäure.

2. 0,08 g d-Galakturonsäure-methylester wurden in 0,2 cm³ Pyridin gelöst und mit 0,05 g frisch im Hochvakuum destilliertem Al-isopropylat eingeschmolzen 3 Stunden auf 100° erhitzt. Verbrauch an 0,1-n. Jodlösung 0,2 cm³ = 1,7 mg Ascorbinsäure.

3. 0,1 g d-Galakturonsäure-methylester gaben unter denselben Bedingungen mit 0,3 g Al-isopropylat dasselbe Resultat.

III. Versuche zur Herstellung von Xylosen auf verschiedene Art.

1. Durch Spaltung von Osazonen.

Die Spaltung der Osazone wurde auf verschiedene Weise am Beispiel des d-Xylosazons versucht.

a) Mit Formaldehyd²⁴) beim Kochen in wässriger Lösung konnte eine geringe Menge Xylosen erhalten werden, dessen Reinigung aber sehr grosse Mühe beansprucht.

b) Mit Acetaldehyd²⁵⁾ bei 80° im Autoklav konnte fast kein Oson nachgewiesen werden.

c) Die Methode mit Benzaldehyd¹⁹⁾ lieferte noch die besten Ausbeuten und die reinsten Osone. Es wurde wie folgt verfahren:

In einem 4-Liter Rundkolben mit Rührer, Quecksilberverschluss und Rückflusskühler wurden 20 g d-Xylosazon in 2 Liter heissem destilliertem Wasser aufgeschwemmt, 400 cm³ Alkohol, 32 cm³ Benzaldehyd und 20 cm³ Eisessig zugefügt und unter energischem Rühren 1½ Stunden gekocht. Dann wurde unter Rühren Erkalten gelassen, mit Aether 5-mal ausgeschüttelt, die hellbraune Lösung im Vakuum auf ca. 1 Liter eingengt, und mit bester Blutkohle soweit aufgehellt, dass ein blass strohfarbiges Filtrat erhalten wurde. Dies wurde im Vakuum vollständig zur Trockne gebracht, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen, von ungelösten Verunreinigungen abfiltriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand im Hochvakuum bei 60—70° ca. 20—30 Minuten gründlich getrocknet, zur Entfernung von Resten Essigsäure etc.

Das so erhaltene rohe Xyloson stellt eine schaumige Masse dar, die sich bei gelungener Operation in Wasser klar auflöst. Die leicht braun gefärbte Lösung soll neutral reagieren (Lakmus). Die vollständige Entfärbung gelingt zwar leicht durch Kohle, es ist aber schwer eine Kohle zu erhalten, die nicht so viel wasserlösliche Bestandteile abgibt, dass diese Reinigung nur nachteilig wäre. Da eine leichte Braunfärbung für die Weiterverarbeitung nichts schadet, ist es daher meist vorteilhafter darauf zu verzichten. Ausbeute 2 g = 22,3% der Theorie. Zur Prüfung des Reinheitsgrades wurde 0,1 g in 3 cm³ Wasser gelöst, mit 0,3 g Phenylhydrazin und 3 Tropfen Eisessig versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bald begann die Abscheidung von Osazon als wollige Krystallmasse. Nach 3 Stunden wurde abgesaugt, mit Wasser und Benzol gewaschen und im Exiccator getrocknet. Ausbeute 0,165 g. Das Oson ist demnach mindestens 75%-ig, da das Osazon nicht ganz quantitativ erhalten wird.

2. Durch direkte Oxydation von Xylose und Xylosen.

Die direkte Oxydation von Xylose mit

a) Wasserstoffsperoxyd²⁰⁾ und Ferrisalz wurde folgendermassen ausgeführt.

Eine Lösung von 20 g d-Xylose und 2 g kryst. Ferrosulfat in 400 cm³ Wasser wurden bei 27° mit 30,7 cm³ 15-proz. Wasserstoffsperoxydlösung in 10 Portion versetzt. Die Steigung der Temperatur wurde durch Kühlung mit Wasser verhindert. Nach 12 Stunden wurde durch Erwärmen mit Barium-carbonat neutralisiert. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum bei 50° zum dicken Syrup eingeeengt, in absolutem Alkohol aufgenommen, von den Ba-Salzen abfiltriert und die Lösung vom Alkohol durch Destillation im Vakuum befreit. Der mit wenig abs. Alkohol verflüssigte Syrup kristallisiert beim Animpfen mit Xylose teilweise. Nach 24 Stunden wurde abgesaugt, mit wenig absolutem Alkohol nachgewaschen, das Filtrat eingedampft und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute an rohem Oson 4,8 g. Die Gehaltbestimmung mit Phenylhydrazin wie oben ergab darin 1,5 g reines Oson. (0,48 g = 0,15 g Oson als Osazon best.)

Die Reinigung des Osons kann über das Pb-Salz ausgeführt werden.

0,48 g rohes Oson wurden in absolutem Alkohol gelöst und mit alkoholischer Blei-acetatlösung versetzt. Nach einigem Stunden wird das ausgefallene Pb-Salz abzentrifugiert, mit Alkohol gewaschen, in wenig Wasser aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert; dann mit überschüssigem Ba-carbonat behandelt und filtriert. Der Gehalt an Oson wurde mittels Phenylhydrazin und Eisessig bestimmt. Ausbeute 0,12 g Oson. Da die angewandten 0,48 g Rohoson nach der analogen Bestimmung 0,15 g Reinoson enthielten, so betrug der Verlust durch die Reinigung 0,03 g = 13,3%.

b) Die direkte Oxydation von Xylose mit Selendioxyd vergl. in der demnächst erscheinenden Diss. von *R. Oppenauer*.

IV. Versuche zur Feststellung der günstigsten Bedingungen der Blausäureanlagerung an Osone.

Zur Feststellung des Verlaufs der Blausäureanlagerung wurden Proben von 0,1 g Oson in 1 cm³ Wasser mit gemessenen Mengen wasserfreier Blausäure und event. Zusätzen, in kleinen Ampullen eingeschmolzen, unter verschiedenen Bedingungen zur Einwirkung gebracht. Die erhaltenen Ausbeuten wurden durch Jodtitration nach Zusatz von 0,75 cm³ 2-fach normaler Salzsäure,

3 cm³ Wasser und etwas Stärkelösung ermittelt. Blausäure verbraucht an und für sich schon Jod, wenn keine Salzsäure zugesetzt wird; bei der genannten Salzsäurekonzentration reduziert aber nur noch die Ascorbinsäure (resp. eines der zu erwartenden Zwischenprodukte: Nitril oder Amid etc.), nicht aber die Blausäure.

Aus den Ergebnissen dieser Serienversuche*) lässt sich feststellen, dass die Geschwindigkeit der Blausäureanlagerung etwa von derselben Grössenordnung ist wie bei gewöhnlichen Zuckern und das wie bei diesen geringe Mengen alkalisch wirkender Zusätze als Katalysatoren wirken. Die für eine aliphatische α -Dicarbonylverbindung erstaunlich langsame Anlagerung lässt vermuten, dass wahrscheinlich beide Carbonylgruppen weitgehend laktolisiert sind, dementsprechend ist es auch ungünstig in konzentrierter Lösung zu arbeiten. Für die präparative Herstellung wurde unter Verwertung dieser Resultate wie folgt gearbeitet.

Synthese der d-Ascorbinsäure.

12,9 g rohes d-Xyloson wurden in 4 Ansätzen in insgesamt 129 cm³ mit Stickstoff ausgekochtem Wasser der in Stickstoffstrom auf 0° abgekühlt wurde, gelöst, insgesamt 6,8 cm³ wasserfreie Blausäure und 258 mg Kaliumcyanid zugefügt und in Stickstoffatmosphäre eingeschmolzen 6 Tage bei 20° oder 2 Tage bei 36—40° stehen gelassen. Hierauf wurde abgekühlt, geöffnet, mit insgesamt 15,6 cm³ konz. Salzsäure versetzt und bei 40° so lange Kohlendioxyd durchgeleitet, bis die Blausäure vertrieben war. Nach erneuten Zuschmelzen wurde 4 Tage auf 55° erwärmt.

Bei der folgenden Aufarbeitung hat es sich als zweckmässig erwiesen, von jeglicher Verwendung von Entfärbungskohle abzusehen, da gewöhnliche Kohle die Ascorbinsäure stark schädigt und die mit Schwefelwasserstoff vorbehandelte Kohle ihre Entfärbungskraft weitgehend eingebüsst hat. Sämtliche Operationen wurden unter möglichster Vermeidung von Luftzutritt in Kohlendioxydatmosphäre ausgeführt.

Nach dem Abkühlen wurde die event. filtrierte braune Lösung im Vakuum zur Trockene gebracht, wobei zur Vermeidung des Schäumens zweckmässig einige cm³ Butylalkohol zugefügt

*) Vgl. die Tabelle in der Helv. 16, 1026 (1933).

werden. Der teilweise krystallisierte Rückstand wurde in abs. Alkohol aufgenommen, abgesaugt und mit abs. Alkohol nachgewaschen, bis rein weisses Ammoniumchlorid zurückblieb. Das Filtrat wurde gemessen und in einem aliquoten Teil der Gehalt an Ascorbinsäure bestimmt. Der Verbrauch an Jodlösung beträgt insgesamt 337 cm^3 , entsprechend $2,858 \text{ g}$ Ascorbinsäure = $22,2\%$ der Theorie auf rohes Oson berechnet, oder $29,4\%$, wenn dies als 75% -ig angenommen wird. Die Hauptmenge wurde hierauf mit frisch destilliertem Aether versetzt, wodurch eine dicke Fällung entstand. Die sehr helle Aetherlösung wurde durch ein mit Aether benetztes Filter gegossen und die Fällung gut mit Aether ausgewaschen. In der Lösung befanden sich nun ca. 65% der vorher ermittelten Menge an reduzierender Substanz. Die Fällung wurde nun mit 200 cm^3 warmem abs. Alkohol übergossen, wobei ein grosser Teil in Lösung ging und ohne zu filtrieren unter lebhaften Schütteln mit 2000 cm^3 peroxydfreiem Aether versetzt. Nach erneuter Filtration und Nachwaschen mit Aether waren in der Fällung nur noch geringe Mengen von reduzierender Substanz enthalten, die vernachlässigt wurden.

Die klare, gelblich gefärbte Aether-Alkohol-Lösung wurde durch Destillation bei 50° von Aether befreit, hierauf im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand im Hochvakuum ca. 20 Minuten auf 60° erwärmt, um alle flüchtigen Verunreinigungen, insbesondere Salzsäure zu entfernen.

Der hinterbleibende bräunliche Syrup wurde insgesamt in ca. 140 cm^3 abs. Alkohol gelöst (ein Tropfen der Lösung, mit etwas Wasser verdünnt und mit 1 Tropfen Silbernitratlösung versetzt, gab eine kaum merkbare Opaleszens von Silberchlorid, nach wenigen Minuten begann die Abscheidung von schwarzem Silber) und mit einer kalt oder lauwarm gesättigten Lösung von Bleiacetat in 95-proz. Alkohol versetzt, bis eine auszentrifugierte Probe nicht mehr reduzierte. Die voluminöse Fällung wurde abzentrifugiert und durch dreimaliges sorgfältiges Verreiben mit Alkohol gründlich gewaschen. Falls dabei Neigung zu kolloidaler Suspension eintritt, so genügt der Zusatz von etwas alkoholischem Bleiacetat, um eine klare Trennung zu erzielen. Das fast weisse Bleisalz wurde in möglichst wenig, mit Kohlendioxyd ausgekochtem und in Kohlendioxydstrom erkaltetem Wasser aufgeschwemmt und unter energischem Schütteln mit Schwefelwasserstoff behandelt, bis alle Klümpchen zerfallen waren. Hierauf

wurde vom Bleisulfid abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum zur Trockene gebracht. Der gelbliche Honig wurde im Hochvakuum ca. 15 Minuten auf 50° erwärmt und wog dann insgesamt ca. 4,8 g. Es wurde so viel Methylalkohol zugegeben, dass ein noch gut fließender dicker Syrup entstand und mit einer Spur d-Ascorbinsäure geimpft.

Der rohe Syrup kann, wenigstens in kleinen Mengen, oft sehr lange stehen bis spontane Krystallisation eintritt. Die ersten Impfkryrstalle stellten wir uns über die Acetonverbindung wie folgt her*). Der wie oben aus 1,3 g Oson bereitete rohe d-Ascorbinsäure-Syrup wurde in die Acetonverbindung übergeführt²⁶), die leicht spontan krystallisiert, aber wegen ihrer leichten Löslichkeit in schlechter Ausbeute erhalten wird. Es wurden 70 mg Krystalle gewonnen, die nach den Smp. ca. 185° noch nicht ganz rein waren und $[\alpha]_D^{23} = -24,5^\circ$ ($c = 0,901$ in Wasser) zeigten. 50 mg davon wurden in 3 cm³ Wasser im Kohlendioxystrom 5 Minuten gekocht, im Vakuum zur Trockne gebracht und mit 1 Tropfen Methanol vermischt; beim Reiben trat bald vollständige Krystallisation ein. Nach kurzem Evakuieren wurde mit Aceton angerieben, abgesaugt und mit Aceton nachgewaschen. Ausbeute 14 mg fast weisse Krystallblättchen; Smp. 185—189° korr. (*Reichert-Mikroskop.*)

Beim Impfen des obigen Syrups mit einem der so erhaltenen Kryställchen trat bald Krystallisation ein und nach 12 stündigem Stehen war die ganze Masse zu einem mit Oel durchtränkten Kuchen erstarrt. Es wurde mit wenig Aceton angerieben, abgesaugt und mit Aceton gewaschen, bis die Krystalle weiss waren oder höchstens einen Stich ins Gelbliche zeigten. Ausbeute 0,96 g; Smp. 187—189° korr. (Zers.) im *Reichert-Mikroskop*, war somit schon sehr rein. Eine Probe natürlicher Ascorbinsäure zeigte im selben Apparat genau denselben Smp. 187—189°, Zers. Die Mischprobe gab eine starke Depression und schmolz bei ca. 165° unscharf und unzersetzt.

Zur Analyse wurde wie folgt gereinigt: in wenig Methanol gelöst, filtriert, im Vakuum zum Syrup gedampft, geimpft, nach erfolgter Krystallisation mit Aceton angerieben, abgesaugt, mit Aceton und peroxydfreiem Aether nachgewaschen, im Hoch-

*) Die später beschriebene Reinigung über das Brucinsalz ist bedeutend ausgiebiger und ebenso wirksam.

vakuüm bei 70° getrocknet. Schmelzpunkt und Aussehen waren unverändert. Die Drehung wurde zu $[\alpha]_D^{23} = -48,0$ bestimmt. (Gef. „ = $-0,96^\circ$ im 2 dm-Rohr 25,2 mg Substanz zu 2,532 cm³ in käuflichem Methanol.)

	3,421 mg Subst.	gaben 5,00 mg CO ₂ und 1,40 mg H ₂ O		
	4,017 „ „	verbr. 1,140 cm ³ 0,01-n. Jodlösung		
	4,017 „ „	„ 4,597 cm ³ 0,02-n. NaOH		
C ₆ H ₈ O ₆	Ber. C 40,89	H 4,58%	Jodäquiv. 88,0	Alkaliäquiv. 176,1
	Gef. „ 41,06	„ 4,72%	„ 87,4	„ 176,2

Brucinsalz der d-Ascorbinsäure.

28 mg krystallisierte d-Ascorbinsäure wurden in 1 cm³ abs. Alkohol gelöst und mit der Lösung von 68,3 mg Brucin in abs. Alkohol versetzt. Die zunächst etwas flockige Fällung wurde beim kurzen Reiben feinkrystallinisch; um möglichst vollständige Abscheidung zu erzielen, muss mindestens ca. 30 Minuten stehen gelassen werden. Darauf wurde abgesaugt, mit abs. Alkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt zeigte einen Smp. 202° korr. (Zers.) im *Reichert*-Mikroskop und $[\alpha]_D^{23} = \text{ca.} -80^\circ$ ($c = 0,535$ in Wasser). Zur Analyse wurde in einem Minimum von Wasser gelöst, filtriert und mit der 10-fachen Menge abs. Alkohol versetzt; nach kurzem Reiben begann die Abscheidung feiner Kryställchen, die abgesaugt, mit abs. Alkohol gewaschen und im Hochvakuum bei 75° getrocknet wurden. Smp. 209° korr. (Zers.) (*Reichert*-Mikroskop).

	3,292 mg Subst.	gaben 7,47 mg CO ₂ und 1,83 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₃₁ O ₁₀ H ₂	Ber. C 61,02	H 5,98%
	Gef. „ 61,89	„ 6,22%

Aus den Mutterlaugen der d-Ascorbinsäure konnte durch Eindampfen im Vakuum zum Syrup, Impfen und längeres Stehen im Eisschrank noch eine geringe Menge (ca. 40 mg reine Krystalle) erhalten werden. Aus dem nicht mehr krystallisierenden Syrup kann noch ein beträchtlicher Teil über das Brucinsalz gewonnen werden.

Reinigung über das Brucinsalz.

Die aus verschiedenen Herstellungen gesammelten, nicht mehr krystallisierenden Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft und wogen nach vollständigem Trocknen 2,7 g. Sie wur-

den in 30 cm³ abs. Alkohol gelöst und in einem aliquoten Teil der Reduktionswert bestimmt; er entsprach insgesamt 78 cm³ 0,1-n. Jodlösung = 686 mg Ascorbinsäure. Hierauf wurde unter energischem Rühren eine Lösung von Brucin in abs. Alkohol bis zur neutralen Reaktion allmählich zugegeben (Austüpfeln mit feuchtem Lakmus). Die harzig ausgefallenen Salze wurden gehörig mit abs. Alkohol ausgerieben, bis sie pulvrig wurden, und filtriert. In der ca. 100 cm³ betragenden klaren Lösung betrug der Reduktionswert noch 42 cm³ 0,1-n. Jodlösung = 370 mg Ascorbinsäure. Nach Stehen über Nacht fiel ein beträchtlicher, fast weisser Niederschlag mikroskopischer Krystallaggregate, die abgesaugt und mit abs. Alkohol gewaschen und getrocknet 1,1 g wogen und fast rein waren. Einmaliges Umkrystallisieren einer Probe aus abs. Alkohol genügte, um den Smp. auf 200° zu bringen.

In der alkoholischen Lösung verbleiben nach der Titration noch ca. 100 mg Asorbinsäure. Durch Einengen im Vakuum war dementsprechend noch etwas Bruinsalz zu gewinnen (lange stehen lassen).

Zur Spaltung hat sich alkoholisches Bleiacetat bewährt, welches wir den sonst üblichen Mitteln vorzogen, da dabei in keiner Stufe eine alkalische Reaktion auftritt. Die 1,1 g Rohsalz wurden zu diesem Zweck in 3 cm³ Wasser gelöst, mit 30 cm³ abs. Alkohol verdünnt und mit alkoholischem Bleiacetat bis zur vollständigen Fällung versetzt.

Das auszentrifugierte Bleisalz wurde gehörig mit abs. Alkohol gewaschen, bis es frei von Brucin war, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff gespalten. Der beim Eindampfen im Vakuum erhaltene Syrup krystallisierte rasch, spontan und vollständig. Mit Aceton angerieben, abgesaugt und mit Aceton gewaschen war das Produkt rein. Ausbeute 92 mg. Die zuerst ausgefallenen Brucinsalze waren sehr unrein und gaben nach der Spaltung über das Bleisalz noch weitere Mengen Syrup, der aber erst nach dem Impfen sehr unvollständig krystallisierte.

d-Ascorbinsäure

(aus d-Xylosen, welches durch direkte Oxydation von d-Xylose bereitet wurde. Vgl. S. 67.)

4,8 g rohes Xylosen wurden unter denselben Bedingungen wie oben angegeben umgesetzt. Der Reduktionswert beträgt insgesamt 35 cm³ 0,1-n. Jodlösung, entsprechend 257 mg Ascorbin-

säure. Nach der Reinigung über das Bleisalz krystallisierte die d-Ascorbinsäure nicht.

Zur weiteren Reinigung wurde das Brucinazls bereitet, und dies lieferte tatsächlich nach der Spaltung mit einer alkoholischen Bleiacetatlösung geringe Mengen krystallisierter d-Ascorbinsäure. Smp. 185—187° korr. im *Reichert*-Mikroskop.

Synthese der l-Ascorbinsäure (Vitamin C) (XIIIa resp. b).

5 kg Reis-stärke gaben nach *Kiliani*¹⁷⁾ 1,4 kg saures d-Zuckersaures-Kalium und daraus über das quantitativ erhaltene Calciumsalz ca 1 kg syrupöse d-Zucker-laktensäure. Diese wurde nach *Fischer* und *Piloty*¹⁸⁾ reduziert und gab 100 g reines l-Gulonsäure-lakton, wozu ca. 40 kg 2½%-iges Natriumamalgam nötig waren. Aus diesen wurde 20 g reine l-Xylose¹⁶⁾ erhalten und noch eine etwas grössere Menge eines Syrup aus der Mutterlauge, der nicht mehr krystallisierte, aber für die Osazonherstellung noch brauchbar war. 30 g reines Gulonsäure-lakton konnten nach dem Abbau durch Zerlegung der wasserlöslichen Calciumsalze mit Oxalsäure regeneriert werden. Die Bereitung des Osazons lieferte, die Verarbeitung der syrupösen Mutterlaugen der l-Xylose eingerechnet, 30 g reines Osazon; die aus den letzteren gewonnenen Mengen mussten einer besonders sorgfältigen Reinigung unterzogen werden. Die Spaltung mit Benzaldehyd gab 3 g l-Xylosen, aus denen in zwei Ansätzen mit Blausäure und weiterer Verarbeitung genau wie bei der d-Form ein Syrup erhalten wurde, der nach dem Impfen mit einem Kryställchen natürlicher Ascorbinsäure sofort krystallisierte. Die direkt durch Waschen mit Aceton erhaltenen Krystalle wögen 0,3 g (während der Gehalt am Anfang titrimetrisch zu 0,880 g bestimmt wurde) und waren bereits ganz rein. Gelbstichig-weiße Krystallblättchen, Smp. 187—189° korr. (Zers.) *Reichert*-Mikroskop). Eine Probe natürlicher Ascorbinsäure sowie die Mischprobe zeigten denselben Schmelzpunkt (im gleichen Apparat). Zur Analyse wurde wie bei der d-Form gereinigt. Schmelzpunkt und Aussehen unverändert. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +48^{\circ}$ *) ($\alpha = +0,39^{\circ}$ 8,5 mg Substanz in 1,022 cm³ käuflichem Methanol im 1 dm-Rohr).

*) Für natürliche Ascorbinsäure findet *Vargha* (*Nature* 130, 847 (1932)) $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +50^{\circ}$ (c=1 in absolutem Methanol).

	3,116 mg Subst. gaben 4,69 mg CO ₂ und 1,33 mg H ₂ O			
	3,780 „ „ verbr. 1,077 cm ³ 0,02-n. NaOH			
	3,780 „ „ „ 4,340 cm ³ 0,01-n. Jodlösung			
C ₆ H ₈ O ₆	Ber. C 40,89	H 4,58%	Jodäquiv. 88,0	Alkaliäquiv. 176,1
	Gef. „ 41,05	„ 4,77%	„ 87,1	„ 175,5

d, l-Ascorbinsäure.

Je 20 mg d- und l-Ascorbinsäure wurden zusammen in wenig Methanol gelöst und im Vakuum zum Syrup gedampft, der bald krystallisierte. Die Krystalle wurden mit Aceton angerieben abgeseugt und mit Aceton gewaschen. Sie zeigten den scharfen Smp. 168—169° korr. ohne merkbare Zersetzung und erwiesen sich als optisch inaktiv.

Brucinsalz der l-Ascorbinsäure.

Unter analogen Reaktionsbedingungen wie bei der d-Ascorbinsäure wurde das Salz aus natürlicher Ascorbinsäure und Brucin bereitet. Smp. 216—220° korr. (Zers. im Reichert-Mikroskop).

3,707 mg Subst. gaben 8,25 mg CO ₂ und 2,02 mg H ₂ O		
C ₂₉ H ₃₄ O ₁₀ H ₂	Ber. C 61,02	H 5,98%
	Gef. „ 60,70	„ 6,10%

$[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

Der Körper ist inzwischen auch von *Hirst* und Mitarbeitern²⁷⁾ beschrieben worden.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *M. Furter* im mikro-chemischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule ausgeführt.



Literaturverzeichnis.

- 1) Bes. *Karrer, Haworth, Hirst* und *Micheel* und Mitarbeiter; vergl. die Uebersichtsreferate von *Haworth*, *J. Soc. Chem. Ind.* **52**, 482 (1933); *Micheel*, *Z. angew. Ch.* **46**, 533 (1933).
- 2) *Micheel* und *Kraft*, *Z. physiol. Chem.* **215**, 215 (1933). Siehe daselbst die früheren Veröffentlichungen.
- 3) *Hirst, Percival* und *Smith*, *Nature* **131**, 617 (1933).
- 4) *Euler* und *Martius*, *Sv. Vet. Acad. Arkiv f. Kemi* **11 B**, 14 (1933).
- 5) *T. Reichstein* und *R. Oppenauer*, *Helv.* **16**, 988 (1933).
- 6) *Micheel* und *Jung*, *B.* **66**, 1291 (1933).
- 7) *Ohle*, *B.* **58**, 2577 (1925); *Ohle* und *Berend*, *B.* **60**, 1159 (1927); *Ohle* und *Wolter*, *B.* **63**, 843 (1930); *Neuberg* und *Gorr*, *Bioch. Z.* **166**, 442 (1925); *Neuberg* und *Kitasato*, *Bioch. Z.* **183**, 485 (1927). Für diese Säure ist die Laktolstruktur bewiesen. *Anderson, Charlton, Haworth, Nicholson*, *Soc.* **1929**, 1337.
- 8) *Kitasato*, *Bioch. Z.* **207**, 217 (1929); *Kitasato* und *Neuberg*, daselbst. p. 230.
- 9) Vgl. *Helv.* **16**, 1019 (1933).
- 10) Vgl. die demnächst erscheinende Diss. *R. Oppenauer*; ferner *Helv.* **16**, 561 (1933); *Nature* **132**, 280 (1933) und *Helv.* **16**, 1019 (1933).
- 11) *E. Fischer*, *B.* **22**, 89 (1889).
- 12) *H. Ohle*, *Z. angew. Ch.* **46**, 399 (1933).
- 13) *Maurer* und *Schiedt*, *B.* **66**, 1054 (1933).
- 14) *Hirst* und *Reynolds*, *Nature* **129**, 576; **130**, 888 (1932); *Hirst* und *Herbert*, daselbst, **129**, 205 (1932); *Hirst*, *J. Soc. Chem. Ind.* **52**, 221 (1933); *Hirst, Percival* und *Smith*, *Nature* **131**, 617 (1933).
- 15) *v. Ekenstein* und *Blanksmä*, *C.* **1914**, I, 965.
- 16) *d-Xylose* von *E. Fischer* und *O. Ruff*, *B.* **33**, 2145 (1900).
- 17) *Kiliani*, *B.* **56**, 2022 (1923).
- 18) *Fischer* und *Piloty*, *B.* **21**, 521 (1891).
- 19) *Fischer* und *Armstrong*, *B.* **33**, 3141 (1902); *E. Fischer*, *B.* **44**, 1903 (1911). Vergl. auch *Morrel* und *Bellars*, *Soc.* **87**, 285 (1911); *Mayer*, *Bioch. Z.* **40**, 455 (1912).
- 20) *Morrel* und *Crofts*, *Soc.* **75**, 790 (1899).
- 21) *L. von Vargha*, *Nature* **130**, 847 (1932).
- 22) *Ohle* und *Berend*, *B.* **58**, 2585 (1925).
- 23) *Arndt*, *Z. angew. Ch.* **43**, 444 (1930); *Werner*, *Soc.* **115**, 1100 (1919).
- 24) Vgl. *Ruff* und *Ollendorff*, *B.* **32**, 3234 (1899).
- 25) Vgl. *Collatz* und *I. Neuberg*, *Bioch. Z.* **255**, 27 (1932).
- 26) Vgl. *Helv.* **16**, 564 (1933).
- 27) *R. W. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, R. I. W. Reynolds* und *F. Smith*, *Soc.* **1933**, 1270.

Bildungsgang.

Am 1. Juli 1910 wurde ich, Andreas Grüssner, als Sohn des Zoltán Grüssner, Gutsbesitzer, und Ella, geb. Téven, in Gyöngyös (Ungarn) geboren.

Nach Absolvierung der Primarschule in Gyöngyös trat ich im Herbst 1920 in das staatliche Gymnasium in Gyöngyös ein. Vom Herbst 1922 an besuchte ich das evangelische Gymnasium in Budapest und bestand daselbst im Jahre 1928 die Maturitätsprüfung. Vom Oktober desselben Jahres an widmete ich mich dann an der Eidgenössischen Technischen Hochschule dem Studium der Chemie, deren allgemeine Ausbildung ich im Frühjahr 1932 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker abschloss.

Seit dieser Zeit bin ich im organisch-chemischen Laboratorium bei Herrn Prof. Dr. T. Reichstein tätig, unter dessen Leitung ich die vorliegende Arbeit ausführte.

Zürich, den 26. Oktober 1933.
