



УДК 577.164.2.02 : 547.445.2'.751

АСКОРБИГЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ — ДЕПО-ФОРМЫ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Буркин Ю. В., Плихтяк Н. Л., Драудин-Крыленко В. А.,
Ярцева Н. В., Орлова Л. М.*, Преображенская М. И.*

*Всероссийский онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва;*

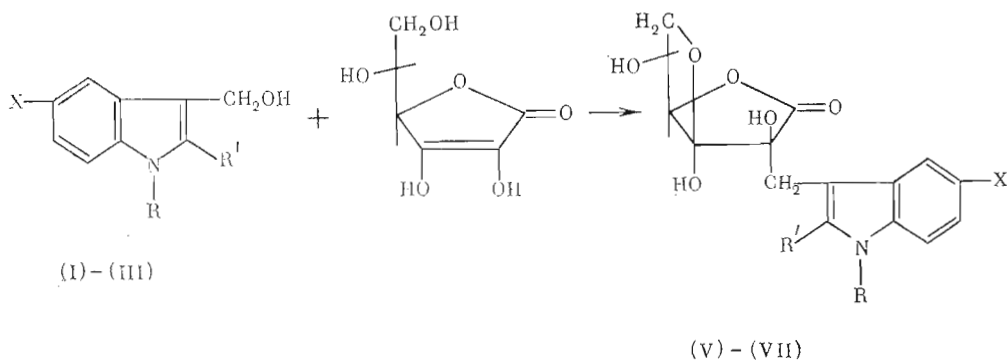
**Московский химико-технологический институт им. Д. И. Менделеева*

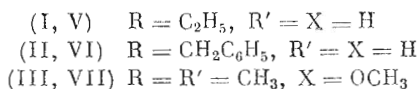
Синтезированы производные 2-С-[индолил-3) метил]- β -L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактона: 1'-этиласкорбиген, 1'-бензиласкорбиген и 1',2'-диметил 5'-метоксiasкорбиген. В водных растворах при физиологических значениях pH и температуры аскорбиген и его производные сравнительно быстро распадаются с освобождением L-аскорбиновой кислоты, динамика образования которой зависит от природы заместителя в индольном кольце. Скорость освобождения L-аскорбиновой кислоты возрастает с ростом температуры и pH среды. При внутривенном введении мышам 1'-метиласкорбигена наблюдалось стойкое повышение содержания L-аскорбиновой кислоты в плазме крови.

Аскорбиген А — 2-С-[индолил-3) метил]- β -L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактон и его 2-эпимер, аскорбиген Б, образуются из аскорбиновой кислоты и 3-оксиметилиндола в листьях некоторых растений при их обработке [1]. Аскорбиген А и его производные были синтезированы из 3-оксиметилиндола [2] или его производных [3] и аскорбиновой кислоты. 1'-Метиласкорбиген обладает противоопухолевой активностью в опытах на животных с перевиваемыми опухолями [3]; кроме того, для него показана выраженная иммуномодулирующая активность [4].

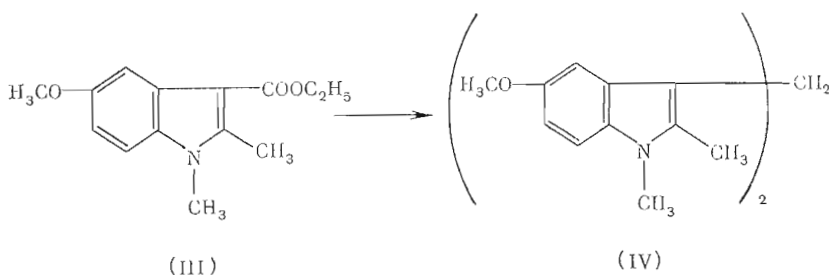
Целью настоящей работы явилось получение новых производных аскорбигена, а также изучение способности соединений этого класса продуцировать аскорбиновую кислоту в различных условиях. В работе изучались ранее полученные аскорбиген А, 1'-метиласкорбиген, 5'-бромаскорбиген, а также новые производные — 1'-этиласкорбиген, 1'-бензиласкорбиген и 1',2'-диметил-5'-метоксiasкорбиген. Все эти соединения имеют конфигурацию аскорбигена А, т. е. относятся к производным β -L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактона; производные аскорбигена Б, получавшиеся в небольших количествах наряду с аскорбигеном А, мы не выделяли.

В качестве исходных веществ в синтезе аскорбигенов мы использовали 1-этил-3-оксиметилиндол (I), 1-бензил-3-оксиметилиндол (II) или 1,2-диметил-5-метокси-3-оксиметилиндол (III), которые были синтезированы восстановлением NaBH_4 соответствующих замещенных 3-индолальдегидов [5, 6].





Исходные 3-оксиметилиндолы нестабильны и превращаются в соответствующие диндолилметаны с отщеплением формальдегида. Способность образовывать диндолилметаны увеличивается при введении в индольное кольцо электронодонорных заместителей. 1,2-Диметил-5-метокси-3-оксиметилиндол (III) превращался в бис(1,2-диметил-5-метоксииндол-3)метан (IV) при хранении в течение суток; в растворе этот процесс проходил еще быстрее. Так, в спектре ¹H-ЯМР соединения (III), снятом сразу после его получения, сигнал оксиметильной группы представлял двухпротонным синглетом при 4,78 м.д. (таблица). В спектре диндолилметана (IV) наблюдается значительное сильнополюное смещение (Δδ — 0,72 м.д.) сигнала метиленовой группы и одновременное уменьшение его интенсивности (однопротонный синглет) из-за образования симметричной молекулы. Спектры ¹H-ЯМР показывают, что соединение (IV) образуется уже в течение первого часа при стоянии метанольного раствора 1,2-диметил-5-метокси-3-оксиметилиндола (III).



Заведомый диндолилметан (IV) был получен при восстановлении 1,2-диметил-5-метокси-3-этоксикарбонилиндола [7] LiAlH₄ в эфире.

Конденсация 3-оксиметилиндолов с *L*-аскорбиновой кислотой в условиях, описанных ранее [2, 3], привела соответственно к 1'-этиласкорбигену (V), 1'-бензиласкорбигену (VI) и 1',2'-диметил-5'-метоксинаскорбигену (VII) с выходами ~50%. Из спектров ¹H-ЯМР соединений (V) — (VII) (см. таблицу) следует, что они обладают такой же бициклической структурой (3.3.0), как и аскорбиген А [3].

Побочными продуктами реакции конденсации 3-оксиметилиндолов (I) — (III) с *L*-аскорбиновой кислотой являются соответствующие диндолилметаны или продукты их полимеризации. В случае 3-оксиметилиндола (III), у которого блокировано положение 2 индольного кольца, в качестве побочного продукта с выходом 36% был выделен диндолилметан (IV).

Данные спектров ¹H-ЯМР полученных соединений

Соединение	Протоны индольного цикла					N-R	2-CH ₃	3-CH ₂	5-OCH ₃
	2-H	4-H	5-H	6-H	7-H				
III *	—	7,09	—	6,81	7,12	3,84	2,38	4,78	3,60
IV *	—	6,90	—	6,72	7,07	3,68	2,33	4,06	3,59
V **	7,17	7,63	7,10	6,98	7,30	4,14	—	3,37	—
VI **	7,21	7,65	—	6,97—7,30	—	1,39	—	3,21	—
VII **	—	7,17	—	6,69	7,11	5,28 (2H) 6,97—7,30	2,33	3,40 3,24	3,80
						3,80		3,29 3,21	

* Спектр снят в CDCl₃.
 ** Спектр снят в CD₃OD.

Для определения микрограммовых количеств аскорбиновой кислоты использовали реактив Фолина-Чокальтеу (РФЧ) [8]. Раствор, содержащий аскорбиновую кислоту, инкубировали с РФЧ при комнатной температуре, интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически. Результаты спектрофотометрического определения аскорбиновой кислоты совпали с данными, полученными титрометрическим методом [9].

Свежеприготовленные растворы аскорбигена и его производных содержат, по данным титрометрического и спектрофотометрического анализа, 1,5–9% свободной аскорбиновой кислоты, что может быть следствием примеси аскорбиновой кислоты в исходных препаратах или же результатом образования аскорбиновой кислоты при распаде аскорбигенов в момент приготовления исходных разбавленных растворов этих соединений. Содержание аскорбиновой кислоты в растворе 1'-метиласкорбигена было также проверено методом ВЭЖХ. По данным ВЭЖХ, в свежеприготовленном растворе 1'-метиласкорбигена (в воде или метаноле) содержится 1,8% свободной аскорбиновой кислоты.

В отличие от титрометрического метода инкубация растворов аскорбигенов с РФЧ в течение 30–60 мин при 80°С позволяла определять 95–98% аскорбиновой кислоты в составе аскорбигенов, что было нами также использовано для определения содержания 1'-метиласкорбигена в плазме крови. Этот микрометод количественного определения аскорбигенов на основе определения содержания в них аскорбиновой кислоты пригоден для всех полученных производных аскорбигена, за исключением 1',2'-диметил-5'-метоксиаскорбигена (VII), который отличается высокой реакционной способностью и образует продукты деградации, выпадающие в осадок.

Из результатов изучения динамики распада аскорбигена и его производных в буферных растворах с освобождением аскорбиновой кислоты спектрофотометрическим методом с использованием РФЧ (рис. 1) следует, что при физиологических значениях pH и температуры (калий-фосфатный буфер, pH 7,2; 37°С) аскорбиген подвергается довольно быстрой химической трансформации, сопровождающейся высвобождением аскорбиновой кислоты, содержание которой в пробах к концу первого часа инкубации достигает 24% от исходного содержания аскорбиновой кислоты в составе аскорбигена (кривая 4 на рис. 1). В указанных условиях 1'-замещенные производные аскорбигена, в частности 1'-метил- и 1'-этиласкорбигены, проявляют значительно большую лабильность и распадаются с освобождением в течение 1 ч ~40% аскорбиновой кислоты. Динамика распада 1'-метил- и 1'-этиласкорбигена различна (кривые 2 и 5 на рис. 1), что может быть связано с различной скоростью вторичных превращений освобождающихся индолных компонентов аскорбигенов. В случае 1'-бензил- и 5'-бромаскорбигенов скорость высвобождения аскорбиновой кислоты значительно нарастает в течение первых 10 мин инкубации (кривые 6 и 7 на рис. 1) и описывается слабо выраженной S-образ-

(б, м. д., J, Гц)

Протоны остатка аскорбиновой кислоты				КССВ			
4-Н	5-Н	6a-Н	6b-Н	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
—	—	—	—				
3,78	4,20	3,98	4,10	0	3,3	5,8	9,6
3,87	4,22	4,00	4,12	0,7	3,4	5,6	9,8
4,08	4,25	4,02	4,13	0,7	3,3	5,6	9,8

ной кривой, а выход аскорбиновой кислоты при часовой инкубации приближается к выходу аскорбиновой кислоты при инкубации 1'-этил-аскорбигена за то же время и составляет 120–127 мкг/проба.

Необходимо подчеркнуть, что скорость распада 1'-замещенных аскорбиенов существенным образом зависит от температуры и pH среды. Скорость освобождения аскорбиновой кислоты при инкубации 1'-метил-аскорбигена в калий-фосфатном буфере, pH 7,2, резко снижалась при понижении температуры с 37 до 25° С (кривые 2 и 1 на рис. 1). В ацетатном буфере при pH 4,0 скорость этой реакции даже при 80° С значительно ниже, чем при 37° С в слабощелочной среде (кривые 2 и 3 на рис. 1). При 6–24 ч инкубации аскорбиенов в буферных растворах (данные не приведены) медленное нарастание в первые часы свободной аскорбиновой кислоты сменяется последующим снижением ее концентрации, по-видимому, из-за ее постепенного окисления.

Далее мы сопоставили динамику изменения содержания аскорбиновой кислоты в крови мышей при внутрибрюшинном введении аскорбиновой кислоты или 1'-метиласкорбигена (рис. 2). При дозе аскорбиновой кислоты 0,5 ммоль/кг ее содержание в плазме крови быстро повышалось (с 7,6 до 40 мкг/мл) к 20-й мин эксперимента, а затем быстро снижалось до 13,1–9,2 мкг/мл (кривая 2). В отличие от этого при внутрибрюшинном введении мышам эквивалентной дозы 1'-метиласкорбигена между 2-м и 6-м ч эксперимента наблюдалось устойчиво высокое содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови, достигающее 2–3-кратного физиологического уровня (кривая 3). Исходный уровень содержания 1'-метиласкорбигена в плазме крови (143 мкг/мл) к 6-у ч эксперимента снижался (кривая 4), но все еще был достаточно высоким (23 мкг/мл), чтобы это соединение могло играть роль резерва аскорбиновой кислоты в более поздние сроки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что 1'-метиласкорбиген, легко диссоциирующий в водных растворах при физиологических условиях с освобождением аскорбиновой кислоты, как и другие замещенные

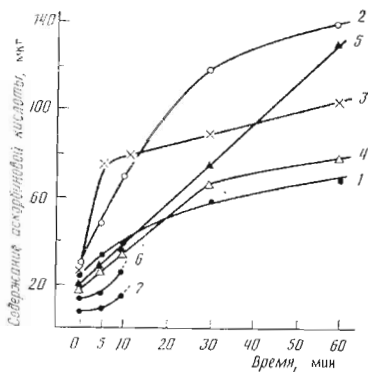


Рис. 1

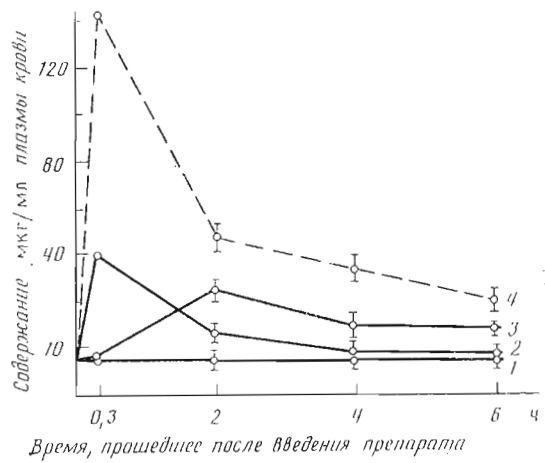


Рис. 2

Рис. 1. Кинетика распада аскорбигена и его производных с освобождением аскорбиновой кислоты (АК) в водно-спиртовых растворах: 1 — 1'-метиласкорбиген в 0,01 М К-фосфатном буфере, pH 7,2; 25° С; 2 — то же при 37° С; 3 — то же в 0,01 М Na-ацетатном буфере, pH 4,0, 80° С; 4, 5, 6 и 7 — соответственно аскорбиген, 1'-этиласкорбиген, 1'-бензиласкорбиген и 5'-бромаскорбиген в 0,01 М К-фосфатном буфере, pH 7,2; 37° С

Рис. 2. Изменение содержания в плазме крови аскорбиновой кислоты (1–3) и 1'-метиласкорбигена (4) после внутрибрюшинного введения мышам аскорбиновой кислоты (2) или 1'-метиласкорбигена (3, 4) в дозе 0,5 ммоль/кг. 1 — содержание аскорбиновой кислоты в плазме крови контрольных животных. Для 0,3 ч указаны средние величины (\bar{x}), полученные при анализе крови трех мышей каждой группы; для остальных сроков кружками указаны средние величины и вертикальными отрезками их доверительные границы ($\pm 1,96\sigma$) при $n=4$ и $p=0,05$

аскорбилены, может служить в организме своеобразной депо-формой витамина С. Это обеспечивает пролонгированный эффект аскорбиновой кислоты и, возможно, отчасти обуславливает относительно высокую противоопухолевую активность 1'-метиласкорбиена в эксперименте по сравнению со свободной аскорбиновой кислотой. Однако биологическая активность 1'-метиласкорбиена, отличающаяся от активности аскорбиновой кислоты (сравнительно высокая токсичность, более выраженная противоопухолевая активность), может быть связана также со специфическим воздействием индольных структур, т. е. самого исходного соединения или образующихся при его химических превращениях индольных производных. Выяснение механизма биологического действия 1'-метиласкорбиена требует дальнейшего изучения.

Экспериментальная часть

Для ТСХ использовали силуфол UV-254 (ЧССР). Вещества на хроматограммах обнаруживали в УФ-свете или с помощью реактива Эрлиха. Использовали следующие системы растворителей: хлороформ-метанол, 25:1 (А), 22:3 (Б), хлороформ (В). Спектры ¹H-ЯМР получены на приборе Bruker WH-360 с рабочей частотой 360 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан; сигналы отнесены с помощью двойного резонанса. ИК-спектры снимали на приборе Perkin — Elmer IR-283 в таблетке KBr, УФ-спектры — на приборе Spereord UV Vis (1'ДР) в этанольном растворе. Анализ методом ВЭЖХ* проводили на колонке (250×4,6 мм), заполненной сорбентом Lichrosorb RP 18, 10 мкм (Merck, ФРГ), элюент — смесь 0,05 М КН₂РO₄, рН 4,5, и метанола (6:4), 2 мл/мин, регистрация при 237 нм.

1-Этил-3-формилиндола. К раствору 1,45 г (0,01 моль) 3-формилиндола в 30 мл DMSO, охлажденному до 0° С, при перемешивании добавляли 10 г ВаО, 10 г Ва(ОН)₂·8Н₂О и 5,35 г (0,037 моль) диэтилсульфата. Реакционную массу перемешивали 5 ч при 60° С, затем добавляли 3 мл конц. NH₄ОН и перемешивали 0,5 ч при 20° С, выливали в воду, экстрагировали хлороформом, растворитель отгоняли в вакууме, остаток кристаллизовали из метанола. Получали 1,47 г (83%) желтых игл с т. пл. 101–102° С. Найдено, %: Н 6,3; N 8,1. С₁₁H₁₁NO. Вычислено, %: Н 6,4; N 8,1. R_f 0,53 в системе А. ИК-спектр: ν_{СО} 1650 см⁻¹. УФ-спектр (λ_{max}, нм (ε)): 213 (24 300), 246 (15 700), 301 (16 300). ¹H-ЯМР-спектр (CDCl₃; δ, м.д.): 9,97 (1H, СНО); 8,30 (1H, м, Н-7); 7,70 (1H, с, Н-2); 7,39–7,26 (3H, м, Н-4+Н-5+Н-6); 4,20 (2H, кв, —СН₂СН₃); 1,52 (3H, т, —СН₂СН₃).

2-С-[(1-Бензилиндолил-3)метил]-β-L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактон (1'-бензиласкорбиен) (VI). К раствору 7,92 г (0,045 моль) L-аскорбиновой кислоты в 181 мл цитратно-фосфатного буфера с рН 4,0 при 20° С и перемешивании прибавляли свежеприготовленный раствор 7,11 г (0,03 моль) 1-бензил-3-оксиметилиндола (II) в 50 мл этанола, перемешивали 3 ч и отфильтровывали от выпавшего диндолилметанового производного. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), экстракт сушили Na₂SO₄ и упаривали. Очищали хроматографией на пластинках с силикагелем в системе Б. Получали 5,36 г (45%) бесцветного аморфного вещества. Найдено, %: С 66,8; Н 5,4; N 3,6. С₂₂H₂₁NO₆. Вычислено, %: С 66,8; Н 5,4; N 3,5. R_f 0,41 в системе Б. ИК-спектр: ν_{СО} 1790 см⁻¹. УФ-спектр (λ_{max}, нм (ε)): 210 пл. (284 000), 220 (316 000), 280 пл. (6200), 285 (6400), 288 пл. (5600).

2-С-[(1-Этилинодолил-3)метил]-β-L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактон (1'-этиласкорбиен) (V). Был получен аналогично соединению (VI) с выходом 50% в виде аморфного вещества розового цвета. Найдено, %: N 4,3. С₁₇H₁₉NO₆. Вычислено, %: N 4,2. R_f 0,33 в системе Б. ИК-спектр: ν_{СО} 1790 см⁻¹. УФ-спектр (λ_{max}, нм (ε)): 223 (30 000), 282 пл. (6000), 286 (6330), 297 пл. (5670).

2-С-[(1,2-Диметил-5-метоксииндолил-3)метил]-β-L-трео-L-глицеро-3-гексулофуранозоно-1,4-лактон (1',2'-диметил-5'-метоксиаскорбиен) (VII). Был получен аналогично соединению (VI) с выходом 62%.

* Авторы благодарны А. М. Шляквичу (Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР) за проведение анализов методом ВЭЖХ.

R_f 0,36 в системе Б. ИК-спектр: ν_{CO} 1790 cm^{-1} . УФ-спектр (λ_{max} , нм (ϵ)): : 224 (200 000), 282 (7200), 297 пл. (6000), 310 пл. (4000).

Из реакционной смеси с выходом 36% выделен замещенный дииндол-дилметан (IV), идентичный продукту алюмогидридного восстановления 1,2-диметил-5-метокси-3-этоксикарбонилиндола (см. ниже).

Бис(1,2-диметил-5-метокси-3-этоксикарбонилиндола-3)метан (IV). Суспензию 5 г (0,02 моль) 1,2-диметил-5-метокси-3-этоксикарбонилиндола и 1 г (0,03 моль) LiAlH_4 в 200 мл безводного эфира перемешивали 48 ч при 20° С. После обработки реакционной смеси этилацетатом и щелочного разложения (1 мл воды, 1 мл 15% раствора NaOH , 3 мл воды, перемешивание 30 мин) получили 2,52 г (70%) бесцветных игл с т. пл. 158–159° С (из этанола). Найдено, %: С 75,9, Н 7,6; N 7,9. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76,4; Н 7,2; N 7,7. R_f 0,52 в системе В. УФ-спектр (λ_{max} , нм (ϵ)): 209 (44 000), 230 (51 000), 288 (17 500), 299 пл. (16 400), 310 пл. (13 000).

Спектрофотометрическое определение аскорбиновой кислоты. К 4 мл исследуемого раствора, содержащего аскорбиновую кислоту, добавляли 1 мл 0,2 н. РФЧ, пробы выдерживали 1 ч при 20° С (при этом развивалась синяя окраска) и спектрофотометрировали при 730 нм. Содержание аскорбиновой кислоты в пробах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной для растворов с известной концентрацией аскорбиновой кислоты.

Спектрофотометрическое определение аскорбиновой кислоты и аскорбиногена в плазме крови. К 0,6–0,7 мл плазмы крови для осаждения белков и стабилизации аскорбиновой кислоты добавляли равный объем смеси 10% раствора CCl_3COOH и 10% раствора HPO_3 (1 : 1). Безбелковый экстракт, полученный центрифугированием, использовали для отдельного определения свободной аскорбиновой кислоты и суммарного содержания свободной аскорбиновой кислоты и 1'-метиласкорбигена. С целью определения свободной аскорбиновой кислоты к 0,5 мл безбелкового экстракта добавляли 0,3 мл дистиллированной воды и 0,2 мл 0,2 н. РФЧ. Пробы инкубировали 1 ч при 20° С и окраску измеряли при 730 нм на спектрофотометре Векман-26 в кварцевой микрокювете с толщиной слоя 1 см (США). Для определения суммарного содержания в плазме крови свободной аскорбиновой кислоты и аскорбиновой кислоты в составе 1'-метиласкорбигена реакцию с РФЧ проводили в течение 30 мин при 80° С. Содержание 1'-метиласкорбигена в плазме крови рассчитывали по разности в содержании суммарной и свободной аскорбиновой кислоты. Точность метода определения свободной аскорбиновой кислоты и аскорбиновой кислоты в составе 1'-метиласкорбигена лежит в пределах 4%.

В опытах *in vivo* при изучении влияния 1'-метиласкорбигена и аскорбиновой кислоты на динамику содержания этих соединений в плазме крови было использовано 60 самцов мышей линии СВВА с массой тела ~30 г. Мыши были разделены на три равные группы; за 20 мин – 6 ч до забоя первой и второй группам мышей внутрибрюшинно вводили соответственно аскорбиновую кислоту или 1'-метиласкорбиген в дозе 0,5 ммоль/кг массы тела в 0,25 мл 0,85% NaCl , содержащего 10% этанола; третьей группе мышей (контроль) внутрибрюшинно вводили 0,25 мл 0,85% NaCl , содержащего 10% этилового спирта. Этиловый спирт в опытах *in vitro* и *in vivo* использовался для повышения растворимости аскорбиногенов в водных растворах.

Кинетика распада аскорбигена и его производных (рис. 1). Смесь 3,6 мл охлажденного буфера и 0,4 мл свежеприготовленного раствора исследуемого соединения в 96% этиловом спирте инкубировали при указанной в подлиннике к рис. 1 температуре 5–60 мин; начальная концентрация аскорбигена и его производных в пробе $4,7 \cdot 10^{-5}$ М, что эквивалентно 331 мкг связанной аскорбиновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prochazka Z., Sanda V., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1957. V. 22. № 2. P. 654–655.
2. Kiss G., Neukon H. // Helv. chim. acta. 1966. B. 49. № 2. S. 989–992.

3. Муханов В. И., Ярцева И. В., Кикоть Б. С., Володин Ю. Ю., Кустова И. Л., Лесная Н. А., Софьина З. П., Ермакова Н. П., Преображенская М. Н. // Биооргани. химия. 1984. Т. 10. № 4. С. 544-559.
4. Плихтяк И. Л., Ефимов С. А., Муханов В. И., Преображенская М. Н. // Матер. I Всесоюз. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола». Тбилиси. 1986. С. 132.
5. Kalir A., Szara S. // J. Med. Chem. 1966. V. 9. № 5. P. 793.
6. Шведов В. И., Чижов А. К., Гринев А. Н. // Химия гетероцикл. соедин. 1971. Т. 7. № 3. С. 339-341.
7. Гринев А. Н., Зайцев И. А., Шведов В. И., Терентьев А. П. // Журн. общ. химии. 1958. Т. 28. № 2. С. 447-452.
8. Shukla V. K. S., Kokate C. K., Srivastava K. S. // Microchem. J. 1979. V. 24. № 1. P. 124-126.
9. Roe J. H. // The Vitamins (Chemistry, Physiology, Pathology, Methods)/Eds. György P., Pearson W. N. N. Y.: Acad. Press, 1967. V. VII. P. 27-32.

Поступила в редакцию
15.VII.1986

ASCORBIGEN AND ITS DERIVATIVES AS DEPOT-FORMS OF ASCORBIC ACID

BUKIN Y. V., PLIKHTYAK I. L., DRAUDIN-KRYLENKO V. A.,
YARTSEVA I. V., ORLOVA L. M.*, PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*All-Union Cancer Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR;
D. I. Mendeleev Institute of Chemical Technology, Moscow

New derivatives of 2-C-(indolyl-3)methyl/ β -L-threo-L-glycero-3-hexulofuranosono-1,4-lactone, viz. 1'-ethylascorbigen, 1'-benzylascorbigen and 1',2'-dimethyl-5'-methoxyascorbigen were obtained. In aqueous solutions at physiological temperature and pH values ascorbigens disintegrate rather rapidly to yield L-ascorbic acid, the rate of the latter's formation depending on the substituent in the indole nucleus and increasing with growth of pH and temperature. Intraperitoneal injection of 1'-methylascorbigen to mice leads to steady rise of L-ascorbic acid level in blood plasma.