

KURT HEYNS und MANFRED BECK

XIII. Mitteil. über katalytische Oxydationen¹⁾**Die Darstellung der L-Gulose**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg

(Eingegangen am 10. Mai 1958)

L-Gulose läßt sich direkt durch katalytische Oxydation von D-Sorbit am Platin-Aktivkohle-Kontakt mit Sauerstoff darstellen. Die Isolierung erfolgt als Benzylphenylhydrazon, nachdem die bei der Oxydation gebildeten Säuren mittels Austauschers und zugleich entstehende Glucose und Fructose durch Vergärung abgetrennt worden sind.

Synthesen der selteneren Hexosen bieten auch heute noch gewisse Schwierigkeiten, da entweder die erzielbaren Ausbeuten sehr gering sind oder die Darstellung langwierig über viele Stufen verläuft. L-Gulose wurde erstmals 1891 von E. FISCHER synthetisiert²⁾. Die Synthese geht aus von D-Glucuronsäure, die mit Natriumamalgam zur L-Gulonsäure reduziert und in einer weiteren Stufe in die L-Gulose übergeführt wird, welche man als Phenylhydrazon in geringen Mengen isoliert. Einen anderen Weg entwickelten J. H. SOWDEN und H. O. L. FISCHER im Jahre 1945³⁾. Diese Synthese führt vom D-Sorbit über 2,4-Benzyliden-sorbit, 2,4-Benzyliden-L-xylose, 2,4-Benzyliden-6-nitro-6-desoxy-D-sorbit zum 6-Nitro-6-desoxy-D-sorbit, bei dessen Umsetzung mit Alkali L-Gulose gebildet wird, die als Benzylphenylhydrazon isolierbar ist.

Bei der im folgenden beschriebenen Darstellung der L-Gulose wird das bereits in vielen Fällen bewährte Verfahren der katalytischen Oxydation⁴⁾ angewendet. Bei der Oxydation des D-Sorbits können, je nachdem, ob die Verbindung an C-1 und C-2 oder an C-5 und C-6 oxydiert wird, D-Fructose und D-Glucose sowie L-Gulose und L-Sorbose entstehen. Durch Oxydation dieser Zucker werden sekundär die entsprechenden Aldon- und Uronsäuren gebildet. Außerdem muß man eine Oxydation an den C-Atomen 3 und 4 in geringem Umfang in Erwägung ziehen, welche zu 3- und 4-Ketozuckern führen müßte.

Nach den bisherigen Erfahrungen führt die katalytische Oxydation primärer Alkohole in alkalischen Lösungen zu Carbonsäuren, während in neutralen bis sauren Lösungen bevorzugt Aldehyde gebildet werden. Bei der katalytischen Oxydation des Pentaerythrits in Eisessig⁵⁾ konnten wir beobachten, daß ausschließlich reduzierende Reaktionsprodukte und keine Säuren entstanden waren. Diese Bedingungen erschienen zunächst zur Synthese der L-Gulose durch katalytische Oxydation des D-Sorbits besonders geeignet.

1) XII. Mitteil.: K. HEYNS und M. BECK, Chem. Ber. 90, 2443 [1957].

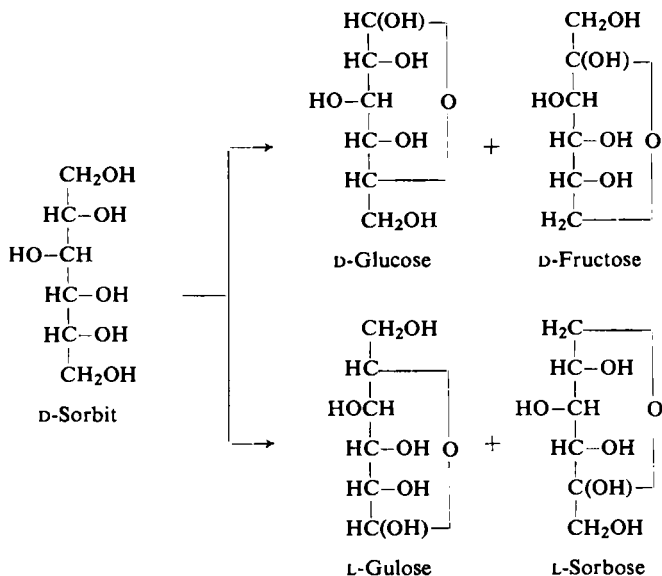
2) E. FISCHER und R. STAHEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 532 [1891].

3) J. Amer. chem. Soc. 67, 1713 [1945].

4) K. HEYNS und H. PAULSEN, Angew. Chem. 69, 600 [1957].

5) K. HEYNS und M. BECK, Chem. Ber. 89, 1648 [1956].

Es zeigte sich, daß in Eisessig als Lösungsmittel die Bildung von Aldosen gegenüber den Ketosen begünstigt ist und tatsächlich carboxylgruppenhaltige Reaktionsprodukte kaum auftreten. Die Ausbeuten an reduzierenden Substanzen liegen jedoch sehr



niedrig. Verwendet man wäßrige Essigsäurelösungen, so steigt der Betrag an reduzierenden Substanzen mit fallendem Gehalt an Eisessig. Gleichzeitig erhöht sich jedoch der Anteil an Ketosen im Verhältnis zu den gebildeten Aldosen. In reinem Wasser trat zwar eine vergleichsweise noch stärkere Bildung von Ketosen auf; andererseits war die Oxydationsgeschwindigkeit beträchtlich größer und die Ausbeute an Aldosen insgesamt höher. Es zeigte sich, daß die besten Ausbeuten an L-Gulose bei einer Oxydationsdauer von 8 Stdn. und einer Temperatur von 40° erzielt wurden.

Folgende Tabelle zeigt den Einfluß des Lösungsmittels und der Temperatur auf den Verlauf der Oxydation des Sorbits:

Tab. 1. Oxydation von D-Sorbit unter verschiedenen Bedingungen

Lösungsmittel	Temp. °C	% Aldosen	% Uronsäuren	Reakt.-Dauer Stdn.	Ketosen chromatographisch
1. Wasser	60	16.9	25.8	15	+++ **)
2. Wasser	40	34.2	12.5	8	+++
3. Wasser	30		21.4 *)	8	+++
4. 5-proz. Essigsäure	40	26.2	5.6	30	++
5. 20-proz. Essigsäure	40	19.4	1.4	30	+
6. 30-proz. Essigsäure	40		13.4 *)	19	+

*) Summe Aldosen + Uronsäuren

***) + = schwach, ++ = mittel, +++ = stark.

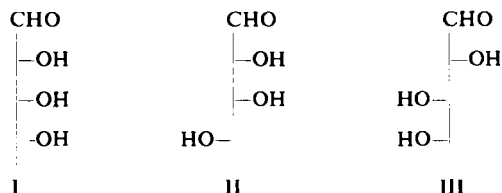
Bei der Oxydation des Mannits mit Platindioxyd nach J. W. E. GLATTFELD und S. GERSHON⁶⁾ waren Oxydationszeiten von 60 Stdn. und mehr bei einer Temperatur von 85° nötig, um zu etwa vergleichbaren Oxydationsraten zu gelangen.

Verlängert man die Oxydationsdauer beim D-Sorbit über 8 Stdn., so nimmt zwar der Gesamtreduktionswert noch weiter zu, steigert sich aber, wie sich zeigen ließ, auf Kosten der Aldoseausbeute unter Bildung von Hexuronsäuren.

Tab. 2. Oxydation des Sorbits, Lösungsmittel Wasser, Temperatur 40°

Zeit (Stdn.)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% Aldosen						33.0		34.2		33.0
% Aldosen + Uronsäuren	9.5	25.8	27.7	33.5	41.9	44.9	47.9	48.2	49.3	50.5 (ber. als Aldose)
% Uronsäuren						12.6		15.1		18.8

Die Oxydation wurde durch Bestimmung der Reduktionswerte der Aldosen und der Uronsäuren nach Willstätter-Schudel verfolgt. Hierbei wurde so verfahren, daß von einer Probe jeweils der Gesamtreduktionswert und außerdem der Reduktionswert der Aldosen nach Entfernung der Säuren mittels Ionenaustauschers bestimmt wurde. Aus der Differenz ließ sich der Gehalt an Uronsäuren ermitteln. Typische Werte für die gebildeten Reaktionsprodukte nach einer Oxydationsdauer von 8 Stdn. waren 35–38% Aldosen und 10–12% Uronsäuren. Zuweilen stieg der Uronsäurewert auch nur bis zu 4%. Aus den Papierchromatogrammen ergab sich, daß die Aldosen D-Glucose und L-Gulose sowie die Ketosen D-Fructose und L-Sorbose vorlagen. In den abgetrennten Säuren ließen sich zwei reduzierende Substanzen nachweisen, von denen die eine als D-Glucuronsäure identifiziert wurde. Die Umsetzung an Sorbit betrug nach Willstätter-Schudel (Aldosen + Uronsäuren) 47%, wozu noch eine den Aldosen vergleichbare Menge an gebildeten Ketosen hinzukommt, so daß nur ein kleiner Teil des Sorbits unangegriffen bleibt. Eine geringe Menge Sorbit wurde aus der Mutterlauge der Hydrazonfällung isoliert. Zuckersäure konnte in keinem Falle in den Oxydationsansätzen nachgewiesen werden. Die Ketosen wurden auf den Papierchromatogrammen mit Harnstoff/Phosphorsäure als Sprühreagenz sichtbar gemacht. Dabei trat neben den blauen Flecken der Fructose und Sorbose noch ein schneller laufender rosa anfärbarer Fleck auf.



Nach H. H. STROH⁷⁾ reagieren Aldosen der Konfigurationstypen I–III (sowohl L- als auch D-Formen) mit Methyl-*p*-tolylhydrazin unter Bildung schwerlöslicher Hydrazone.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **60**, 2013 [1938].

⁷⁾ Chem. Ber. **90**, 352 [1957].

Wir konnten diese Regel für die bisher noch nicht untersuchte L-Gulose bestätigen. Man erhält ein schwerlösliches Hydrazon, jedoch neigt es auch in Lösung rasch zur Braunfärbung und besitzt eine höhere Löslichkeit als die anderen Hydrazone.

Zur Isolierung der L-Gulose wurden zunächst die Säuren über einen basischen Austauscher (Lewatit MN, OH[⊖]-Form) abgetrennt. Anschließend wurden Glucose und Fructose durch Vergärung mit Hefe praktisch vollständig entfernt. Aus dem verbleibenden Gulose/Sorbose-Gemisch wurde die Gulose als Benzylphenylhydrazon isoliert. L-Gulose wird nach E. FISCHER und O. PILOTY⁸⁾ nur wenig oder gar nicht vergoren. Sorbose bildet unter den angegebenen Bedingungen kein Hydrazon. Man erhält das L-Gulosehydrazon in einer Ausbeute von 18–20% d. Th., bez. auf den eingesetzten Sorbit. Das Hydrazon läßt sich nach SOWDEN und FISCHER³⁾ mit Benzaldehyd spalten, wobei die L-Gulose als Sirup anfällt.

Aus dem Gemisch der vom Austauscher eluierten sauren Oxydationsprodukte ließ sich D-Glucuronsäure als Ammonium-*p*-toluidin-glucuronid isolieren. Die Verbindung reagiert mit Naphthoresorcin positiv. Sie erwies sich nach Analyse, IR-Spektrum und Papierchromatogramm mit authentischem Material⁹⁾ als identisch. Aus der Mutterlauge wurde eine Substanz erhalten, die nicht mit Naphthoresorcin reagiert. Es handelt sich um Ammoniumgluconat, wie durch Vergleich der IR-Spektren festgestellt wurde.

Auf dem Papierchromatogramm des Säuregemisches zeigte sich außer der Glucuronsäure noch ein weiterer mit Anilinphthalat anfärbbarer, etwas schneller laufender Fleck, bei dem es sich um L-Guluronsäure handeln dürfte.

Unter verschiedenen Bedingungen durchgeführte Versuche, durch die Anwendung von 1.3;2.4-Diäthyliden-sorbit den Angriff der katalytischen Oxydation auf die C-Atome 5 und 6 zu beschränken, führten nur zu Ausbeuten von etwa 5–6% Aldosewerten; in Gegenwart von Alkali geht die Umsetzung weiter zu Diäthyliden-L-gulonsäure.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung des Katalysators: Siehe K. HEYNS und H. PAULSEN⁴⁾.

Es wird 10-proz. Platin/Kohle-Katalysator verwendet, der durch Reduktion mit Formaldehyd hergestellt wurde. Der Katalysator läßt sich nach der Benutzung durch Waschen mit 2 *n* HCl und dest. Wasser regenerieren und wiederverwenden.

Ausführung der Oxydation: 40 g Sorbit werden in 600 ccm Wasser in einem Dreihalskolben gelöst. Der Kolben ist mit Rührwerk und Gaseinleitungsrohr versehen und wird mittels Thermostaten bei einer Temperatur von 40° gehalten. Man fügt 20 g Platin-Katalysator hinzu und leitet dann unter Zwischenschaltung einer mit Schwefelsäure gefüllten Waschflasche 8½ Stdn. Sauerstoff hindurch. Danach filtriert man den Katalysator von der sauren Lösung ab, die meistens schwach gelb gefärbt ist.

Isolierung der L-Gulose als Benzylphenylhydrazon: Die oxydierte Lösung wird zur Entfernung der entstandenen Säuren über 450 ccm Austauscher vom Typ Lewatit MN (OH[⊖]-Form) gegeben, nachdem sie auf 250 ccm eingengt worden ist. Man wäscht so lange mit dest. Wasser nach, bis im Eluat mit Anilinphthalat keine positive Reaktion auf Filtrierpapier mehr erfolgt.

⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 521 [1891].

⁹⁾ J. N. SMITH und R. T. WILLIAMS, Biochem. J. 44, 250 [1949].

Die erhaltene Lösung wird i. Vak. auf 500 ccm eingeengt, mit 3 g Hefe und 400 mg $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ versetzt und zwei Tage bei 38° im Brutschrank aufbewahrt. Die Hefe wird dann unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle abzentrifugiert und die Gärlösung i. Vak. zu einem dünnen Sirup eingeengt. Man nimmt mit 100 ccm Methanol auf (eventuell Zugabe einiger ccm Wasser), filtriert gegebenenfalls ab und fügt zu der Lösung 14 g *Benzylphenylhydrazinhydrochlorid* und anschließend 9.8 g Natriumacetat hinzu. Es wird leicht erwärmt und dann im Eisschrank bei 4° über Nacht aufbewahrt. Dann setzt man 250 ccm Wasser zu und läßt einige Stunden stehen. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nachdem das Wasser weitgehend abgesaugt ist, wäscht man mit Äther nach, um rotgefärbte Verunreinigungen zu entfernen. Das Produkt ist jetzt nur noch schwach gelb gefärbt. Die Ausbeuten liegen bei etwa 14 g Rohhydrazon, Schmp. 125° , die aus 180 ccm Chloroform und 25 ccm Methanol umkristallisiert werden. Beim Waschen mit Äther erhält man farbloses *Gulosehydrazon* vom Schmp. 131° . $[\alpha]_D^{20}$: $+29.0^\circ$ ($c = 2.5$, in Methanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (360.4) Ber. C 63.32 H 6.71 N 7.78 Gef. C 63.33 H 6.66 N 7.67

Die Spaltung des Hydrazons erfolgt am besten nach H. SOWDEN und H. O. L. FISCHER³⁾.

Isolierung von Glucon- und Glucuronsäure: Die auf dem Austauscher befindlichen Säuren werden mit $2n \text{ NH}_3$ eluiert. Das überschüssige Ammoniak wird i. Vak. entfernt und die Lösung auf 40 ccm eingeengt. Zu dieser Lösung fügt man eine Lösung von 3 g *p-Toluidin* in 50 ccm Alkohol und läßt 1 Stde. bei Zimmertemperatur stehen. Dann setzt man Alkohol bis zur Abscheidung eines Öles hinzu, von welchem man die Lösung abdekantiert. Nach einiger Zeit ($1/4$ bis 1 Stde.) kristallisiert aus der Lösung eine farblose Substanz aus. Man läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, filtriert dann ab und erhält 0.38 g *Ammonium-p-toluidin-glucuronid*. Schmp. $120-125^\circ$. Das IR-Spektrum ist mit dem einer authentischen Substanz identisch.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{C}_7\text{H}_9\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (425.5) Ber. C 56.45 H 7.35 N 9.88 Gef. C 56.24 H 7.27 N 9.78

Aus der Mutterlauge kristallisiert nach weiterer Alkoholzugabe nach mehrstündigem Aufbewahren im Eisschrank das *Ammoniumgluconat* aus (0.42 g).