

KURT HEYNS, JÜRGEN LENZ und HANS PAULSEN

Über katalytische Oxydationen, XIX¹⁾**Konformationsanalyse und selektive katalytische Oxydationen von Pentopyranosiden zu Pentopyranosidulosen**

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

(Eingegangen am 15. Juni 1962)

Mittels katalytischer Oxydation mit Sauerstoff am Platinkontakt lassen sich Benzyl- β -D-arabopyranosid in Benzyl- β -D-threo-pentopyranosid-4-ulose (II), Benzyl- β -D-ribosepyranosid in Benzyl- β -D-erythro-pentopyranosid-3-ulose (IV), Benzyl- α -D-lyxopyranosid in Benzyl- α -D-threo-pentopyranosid-3-ulose (VI) und Benzyl- α -D-xylopyranosid in Benzyl- β -L-threo-pentopyranosid-4-ulose (VIII) überführen. Die Oxydation erfolgt nur an axialen Hydroxylgruppen und entspricht unter Einbeziehung entsprechender Konformationsbetrachtungen in ihrer Selektivität den für die Inositreihe aufgestellten Oxydationsregeln. Die katalytische Oxydation führt bei pH-Werten über 7.2 bei allen Pentopyranosiden unter bevorzugter C -- C-Spaltung zwischen den C-Atomen 3 und 4 zur Dicarbonsäure XIII.

Am *myo*-Inosit wurde gefunden, daß die katalytische Oxydation mit Sauerstoff und Platinkatalysatoren selektiv nur an der einzigen axialen Hydroxylgruppe unter Bildung von *scyllo*-Inosose angreift²⁾. Liegen in einem Inosit mehrere axiale Hydroxylgruppen vor, so erfolgt bei der katalytischen Oxydation stets nur Umwandlung einer der axialen Hydroxylgruppen zum Monoketon. Sind mehrere axiale Hydroxylgruppen im Inosit sterisch nicht gleichwertig, so erfolgt die Oxydation wiederum selektiv, und man kann gewisse Auswahlregeln für die Bevorzugung bestimmter axialer Hydroxylgruppen in besonderer konfigurativer Anordnung angeben. Entsprechend strenge Selektivitätsregeln ließen sich auch an den isomeren Konduriten mit quasiaxialen und -äquatorialen Hydroxylgruppen aufstellen¹⁾. Die katalytische Oxydation wurde in der vorliegenden Untersuchung von Polyhydroxyderivaten des Cyclohexanringes auf solche des Tetrahydropyranringes übertragen, bei denen ähnliche konfigurative und konformative Verhältnisse vorliegen und daher eine gleichartige Anwendbarkeit der Oxydationsprinzipien zu erwarten ist. Es wurden vier Pentopyranoside der Arabinose, Ribose, Lyxose und Xylose für die Untersuchung herangezogen, bei denen also die leicht oxydierbare Aldehydgruppe und die primäre Hydroxylgruppe am C-Atom 5 durch Glykosidierung bzw. Ringschluß blockiert sind.

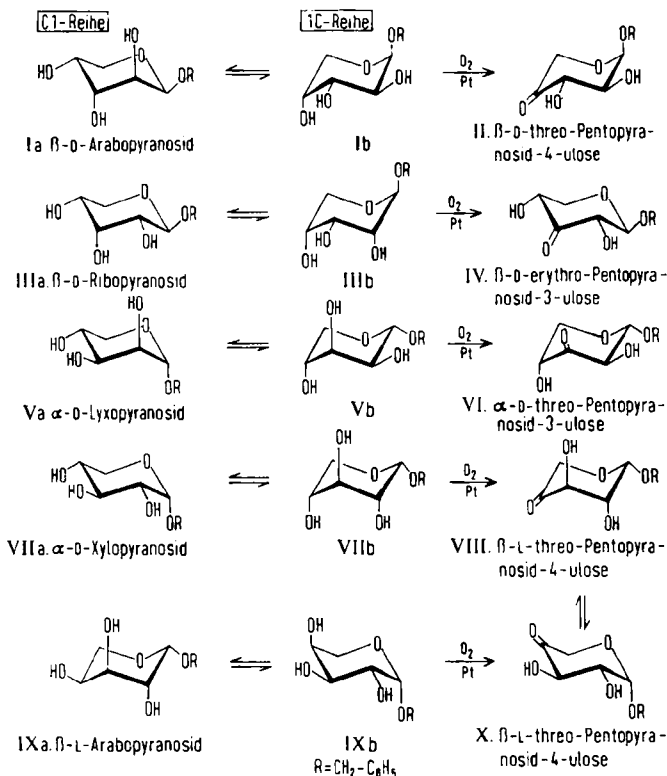
Für α -Arabopyranoside ist nach den Untersuchungen von R. REEVES³⁾ die 1 C-Form die stabilste Konformation, so daß diese Verbindungen praktisch nur in dieser Kon-

¹⁾ XVIII. Mitteil.: K. HEYNS, H. GOTTSCHALCK und H. PAULSEN, Chem. Ber. **95**, 2660 [1962].

²⁾ K. HEYNS und H. PAULSEN, Angew. Chem. **69**, 600 [1957]; K. HEYNS und H. PAULSEN, Advances Carbohydrate Chem. **17**, im Druck.

³⁾ Advances Carbohydrate Chem. **6**, 107 [1951].

formation vorliegen. Auch die β -Arabopyranoside, die wir wegen ihrer leichteren Zugänglichkeit als Ausgangsmaterial benutzten, liegen in der 1 C-Form (Ib) vor, obgleich bei ihnen in der C 1- und 1 C-Form je zwei Substituenten axial stehen. In der C 1-Form (Ia) ist jedoch der einen hohen Instabilitätsfaktor liefernde Δ^2 -Effekt wirksam. In der bevorzugten Form des Arabopyranosids Ib liegt demnach nur eine freie Hydroxylgruppe am C-Atom 4 in axialer Stellung vor.



Die katalytische Oxydation der Arabopyranoside war in verdünnter wässriger Lösung mit Adams-Platin-Katalysator bei 40° leicht zu verwirklichen. Dabei trat übereinstimmend mit den beim Inosit aufgefundenen Oxydationsregeln der selektive oxydative Angriff nur an der axialen Hydroxylgruppe am C-Atom 4 ein. Als Reaktionsprodukte wurden ausschließlich 4-Ketoverbindungen erhalten⁴⁾. Das Methyl- β -D-arabopyranosid reagiert am schnellsten und liefert nach dem durch Fehling-Titration bestimmten Reduktionswert der Oxydationslösung die besten Ausbeuten; jedoch bereitet die Isolierung des äußerst labilen, zu Sekundärreaktionen neigenden Oxydationsproduktes erhebliche Schwierigkeiten. Günstiger verhält sich das zwar in geringerer Ausbeute erhältliche Benzyl- β -D-arabopyranosid, welches als Oxydationsprodukt die verhältnismäßig stabile, kristallisiert zu gewinnende Benzyl- β -D-threo-

4) K. HEYNS und J. LENZ, Angew. Chem. 73, 299 [1961].

pentopyranosid-4-ulose (II) liefert. Die Kristalle enthalten ein Mol. Wasser, welches als Hydrat an der Ketogruppe gebunden ist, denn die Verbindung zeigt im IR-Spektrum nicht die charakteristische Ketobande bei 1720/cm. Diese Bande tritt erst nach scharfem Trocknen der Substanz auf. Die Bildung von echten Ketohydraten ist in der Inosose-Reihe vielfach beobachtet worden⁵⁾ und ist häufig die Ursache erhöhter Kristallisationsbereitschaft.

Der Strukturbeweis für die 4-Ketoverbindung erfolgte durch Hydrierung, wobei die beiden bezüglich C-Atom 4 epimeren Pentosen gebildet werden müssen. Die katalytische Hydrierung mit Palladium ergibt nur eine Abspaltung der Benzylgruppe zur bisher noch nicht isolierbaren freien, äußerst labilen *D-threo*-Pentopyranosid-4-ulose. Mit Platin als Katalysator erfolgt eine Hydrierung der Ketogruppe, die, entsprechend den Befunden von TH. POSTERNAK⁶⁾ an Inososen, unter Wiederherstellung der axialen Hydroxylgruppen, verläuft. Man erhält bevorzugt ein Arabopyranosid, aus dem durch Säurehydrolyse als Hauptprodukt Arabinose neben wenig Xylose zurückerhalten wird. Bei Hydrierung der Ketogruppe mit Natriumamalgam, welche bevorzugt unter Ausbildung einer äquatorialen Hydroxylgruppe verläuft, wurde nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe mit Palladium und Wasserstoff als Hauptprodukt Xylose neben wenig Arabinose gefunden. Die Amalgam-Reduktion muß unter genau kontrollierten pH-Bedingungen durchgeführt werden, da Ketoglykoside, insbesondere 3-Keto-glykoside, in alkalischer Lösung sehr leicht isomerisieren und die Reduktion dann zu unrichtigen Ergebnissen führt.

Am eindeutigsten sind die konformativen Verhältnisse bei Ribopyranosiden. β -*D*-Ribopyranoside liegen ausschließlich in der C 1-Form (IIIa) vor, da in dieser Form nur eine Hydroxylgruppe am C-Atom 3 axial steht. Die sterische Anordnung entspricht etwa der des *myo*-Inosits. Die katalytische Oxydation greift demnach bei diesen Verbindungen selektiv am C-Atom 3 an und liefert nur die entsprechenden 3-Keto-glykoside. LINDBERG und Mitarbb.⁷⁾ haben bereits Methyl- β -*D*-ribopyranosid katalytisch oxydiert und erhielten Methyl- β -*D*-*erythro*-pentopyranosid-3-ulose, identisch mit einem durch Chromsäureoxydation von Methyl- β -*D*-xylopyranosid dargestellten Produkt⁷⁾. Auch hier scheint die Oxydation des Benzyl- β -*D*-ribopyranosids günstiger, die in besserer Ausbeute die recht empfindliche, nicht kristallisierbare Benzyl- β -*D*-*erythro*-pentopyranosid-3-ulose (IV) liefert. Die Strukturfestlegung erfolgte wie beim Oxydationsprodukt des Arabopyranosids. Durch katalytische Hydrierung von IV wird nach saurer Hydrolyse ausschließlich Ribose erhalten. Die Amalgam-Hydrierung ergibt nach Abspaltung des Benzylrestes Xylose und Ribose, womit die 3-Stellung der Ketogruppe bewiesen wird. In geringer Menge enthielt die Reaktionslösung ebenfalls Arabinose, welche nur aus einer 4-Ketoverbindung entstehen kann. Die Bildung einer 4-Ketoverbindung ist durch Annahme einer Isomerisierung der 3-Ketoverbindung unter den Reaktionsbedingungen zu verstehen.

Beim Lyxopyranosid sind nach REEVES³⁾ die beiden konformativen Formen nicht fixiert. Die C 1-Form (Va) und die 1 C-Form (Vb) sind etwa gleich stabil und sollen daher im Gleichgewicht vorliegen. Im α -Lyxopyranosid stehen in beiden Formen

⁵⁾ G. G. POST und L. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. **84**, 471 [1962].

⁶⁾ Helv. chim. Acta **24**, 1045 [1941].

⁷⁾ E. BRIMACOMBE, J. S. BRIMACOMBE und B. LINDBERG, Acta chem. scand. **14**, 2263 [1960].

zwei Substituenten axial, während beim β -Lyxopyranosid in der C 1-Form nur am C-Atom 2 eine Hydroxylgruppe axial steht; jedoch ist diese Form mit einem Δ^2 -Effekt belastet und daher keineswegs stabilisiert.

Die katalytische Oxydation des leichter zugänglichen Benzyl- α -D-lyxopyranosids verläuft unter selektiver Oxydation am C-Atom 3 und liefert ausschließlich Benzyl- α -D-threo-pentopyranosid-3-ulose (VI).

Die Verbindung zeigte in ihrem papierelektrophoretischen und chromatographischen Verhalten sowie im IR-Spektrum weitgehende Ähnlichkeit mit der aus Benzyl- β -D-ribopyranosid erhaltenen Benzyl- β -D-erythro-pentopyranosid-3-ulose (IV). Die Reduktion mit Natriumamalgam und anschließende Hydrogenolyse liefert Lyxose und Arabinose, welche am C-Atom 3 epimer sind, womit die 3-Stellung der Keto-gruppe bewiesen wird. Die katalytische Hydrierung führt ebenfalls zu einem Gemisch von Lyxose und Arabinose. VI trägt in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe eine axiale Hydroxylgruppe, die verhindert, daß die neue Hydroxylgruppe sich bei der Hydrierung ausschließlich axial orientiert, wie es sonst normalerweise geschieht. Die katalytischen Hydrierungen von Inososen ähnlicher konfigurativer Anordnung verlaufen in gleicher Weise nicht stereospezifisch⁸⁾.

Die Selektivität der Oxydation des Lyxopyranosids V am C-Atom 3 ist überraschend. Die Oxydation kann nach den bisherigen Erfahrungen nur an der Form Vb erfolgen, da nur in dieser Form die Hydroxylgruppe am C-Atom 3 axial steht. Eine Bevorzugung der Oxydation von Vb kann dann eintreten, wenn ein Gleichgewicht beider Formen vorliegt, jedoch Vb schneller reagiert. In Va steht die Hydroxylgruppe am C-Atom 2 axial und müßte durch katalytische Oxydation angreifbar sein. Es wäre denkbar, daß diese Reaktion aus sterischen Gründen durch die benachbarte Benzylgruppe behindert wird und nicht zum Zuge kommt.*)

Die 1 C-Form Vb des Benzyl- α -D-lyxopyranosids besitzt zwei axiale Hydroxylgruppen am C-Atom 3 und 4. Die ausschließliche Oxydation der Hydroxylgruppen am C-Atom 3 entspricht den Oxydationsregeln in der Inositreihe⁹⁾. (+)-Pinit (3-O-Methyl-dextro-inosit) besitzt zwei vicinale axiale Hydroxylgruppen und gleicht in seiner sterischen Anordnung völlig Vb, wenn man sich den O-Benzylrest durch einen O-Methylrest ersetzt denkt. Im (+)-Pinit wird diejenige axiale Hydroxylgruppe oxydiert, die zur O-Alkylgruppe in „meta“- und „trans“-Stellung angeordnet ist²⁾. Auf Vb übertragen, entspricht dies einer Oxydation am C-Atom 3.

Die stabile Sesselform des Xylopyranosids ist VIIa, in der alle drei oxydierbaren Hydroxylgruppen in äquatorialer Lage angeordnet sind. Xylopyranoside sollten demnach nicht durch katalytische Oxydation angreifbar sein. Methyl- α - und - β -D-xylopyranosid lassen sich jedoch katalytisch oxydieren, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute allerdings erheblich niedriger sind als bei allen anderen drei Pentopyranosiden.

Benzyl- α -D-xylopyranosid (VII) reagiert überraschenderweise ebenso schnell wie die Methyl-D-xylopyranoside. Bei den drei anderen Pentopyranosiden wurden die

*) *Anm. b. d. Korr.*: Das NMR-Spektrum des Benzyl- α -D-lyxopyranosids in D₂O bei 50° spricht für das bevorzugte Vorliegen der Form Va.

⁸⁾ B. MAGASANIK und E. CHARGAFF, J. biol. Chemistry **175**, 929 [1948].

⁹⁾ L. ANDERSON und G. G. POST, Abstracts Papers, Amer. chem. Soc. **134**, 12 D [1958].

Benzylglykoside stets langsamer als die Methylglykoside oxydiert. Als Oxydationsprodukt des Benzyl- α -D-xylopyranosids wurde ausschließlich kristallisierte Benzyl- β -L-threo-pentopyranosid-4-ulose (VIII) erhalten. Die Verbindung ist in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften identisch mit dem bei der Oxydation von Benzyl- β -D-arabopyranosid (I) erhaltenen Oxydationsprodukt außer in der Drehungsrichtung des polarisierten Lichtes. Zu den beiden optischen Antipoden kann man nur dann gelangen, wenn die Oxydation beim Xylopyranosid am C-Atom 4 angreift und dort die Asymmetrie aufhebt. Zur Sicherung der Struktur wurde Benzyl- β -L-arabopyranosid (IX) unter den gleichen Bedingungen wie die Verbindung der D-Reihe mittels katalytischer Oxydation in die Benzyl- β -L-threo-pentopyranosid-4-ulose (X) übergeführt, welche mit dem Oxydationsprodukt des Benzyl- α -D-xylopyranosids identisch war.

Wir nehmen nicht an, daß die selektive Oxydation des Xylopyranosids am C-Atom 4 eine Ausnahme von der stets bestätigt gefundenen Oxydationsregel ist, nach der nur axiale Hydroxylgruppen oxydierbar sind. Auch hier dürfte die Oxydation aus der an sich sehr instabilen Form VIIb erfolgen, in der drei Hydroxylgruppen axial stehen. Nach R. J. FERRIER und W. G. OVEREND¹⁰⁾ sind die beiden Sesselformen beim Pyranose-Ring leichter ineinander umzuwandeln als beim Cyclohexanring der Cyclite. So können durchaus Kohlenhydrate in anderen als den von REEVES³⁾ angegebenen stabilsten Konformationen reagieren. Wir nehmen daher an, daß unter den Reaktionsbedingungen ein kleiner Anteil der Substanz in der instabilen Form VIIb vorliegt. Dieser Anteil kann deshalb ungehindert aus dem Gleichgewicht heraus reagieren und oxydiert werden, weil VIIa mit ihrer voll äquatorialen Anordnung gegenüber katalytischer Oxydation resistent ist. Für diese Annahme spricht die erheblich geringere Oxydationsgeschwindigkeit gegenüber den anderen Pentopyranosiden, ferner der Befund, daß Benzyl- α -D-xylopyranosid sich mit gleicher Geschwindigkeit oxydieren läßt wie die Methyl-D-xylopyranoside, während bei den anderen Pentopyranosiden diese Geschwindigkeit stets geringer ist. Beim Benzyl- α -D-xylopyranosid dürfte die Konzentration der instabilen Form VIIb erhöht sein, da bei ihr die Benzylgruppe äquatorial steht, wodurch eine Begünstigung dieser Form eintritt. Beim *scyllo*-Inosit mit einer voll äquatorialen Anordnung ist der Energieunterschied zwischen beiden Sesselformen so groß, daß praktisch nur die stabile Form vorliegt und daher die katalytische Oxydation nicht angreifen kann.

In VIIb stehen drei Hydroxylgruppen axial, von denen nur die am C-Atom 4 oxydiert wird. Auch hierfür gibt es einen Analogiefall beim *muco*-Inosit; dieser besitzt ebenfalls drei vicinale axiale Hydroxylgruppen, von denen jeweils eine der nach außen stehenden Hydroxylgruppen, die im *muco*-Inosit sterisch gleichwertig sind, oxydiert wird. Sterisch nicht gleichwertig sind die entsprechenden Hydroxylgruppen am C-Atom 2 und 4 in VIIb. Nach den Befunden am (-)-Quebrachit (2-O-Methyl-*levo*-inosit) ist beim Vorhandensein mehrerer axialer Hydroxylgruppen die zur O-Alkylgruppe benachbarte axiale Hydroxylgruppe benachteiligt. Daraus ergibt sich, daß die Oxydation von VIIb an der Hydroxylgruppe am C-Atom 4 angreifen muß.

Isoliert wurden alle Pentopyranosidulosen, indem man durch Einengen die Hauptmenge des nicht umgesetzten schwerer löslichen Ausgangsmaterials auskristallisieren

¹⁰⁾ Quart. Rev. (chem. Soc., London) 13, 265 [1959].

ließ und dann an basischem Ionenaustauscher in der Hydrogensulfit-Form adsorbierte, der nur die Ketoverbindungen bindet¹¹⁾. Durch langsame Elution mit wäbr. Aceton mit ansteigendem Gehalt bis maximal 40% Aceton sind die Ketoglykoside in reiner Form erhältlich. Alle Ansätze wurden papierchromatographisch und elektrophoretisch untersucht. Zur Chromatographie erwies sich mit Hydrogensulfit imprägniertes Papier am günstigsten, an dem die Ketoglykoside durch Komplexbildung stark zurückgehalten werden. Umgekehrt wandern bei der Elektrophorese im Hydrogensulfit-Puffer die Ketoglykoside sehr schnell, während die Ausgangsprodukte unbeweglich sind. Aus den Daten der Chromatographie und Elektrophorese ergibt sich folgende Reihenfolge der Stabilität der α -Oxy-sulfonsäure-Additionsverbindungen: Methyl-pentopyranosidulose \gg Benzyl- β -D-*threo*-pentopyranosid-4-ulose $>$ Benzyl- β -D-*erythro*-pentopyranosid-3-ulose = Benzyl- α -D-*threo*-pentopyranosid-3-ulose.

Alle Ketoglykoside reagieren in der Kälte mit Fehlingscher Lösung. Sie sind äußerst alkaliempfindlich. In alkalischer Lösung liegt zunächst das Endiol vor, welches augenblicklich ammoniakalische Silbernitratlösung reduziert und mit Eisen(III)-chlorid eine rotbraune Färbung gibt. Das Endiol unterliegt einem schnellen weiteren alkalischen Abbau. Die Pentopyranosid-4-ulose liefert ein 3,4-Endiol, welches beim Ansäuern nur Pentopyranosid-4-ulose und keine Pento-pyranosid-3-ulose zurückbildet. Offenbar ist die Protonierung und Umlagerung des 3,4-Endiolats zur 4-Ketoverbindung stark bevorzugt.

Benzyl- β -D-*threo*-pentopyranosid-3-ulose (VI) und Benzyl- β -D-*erythro*-pentopyranosid-3-ulose (IV) neigen dazu, in schwach alkalischer bis neutraler Lösung zu einem Produkt zu isomerisieren, welches chromatographisch mit einer Pentopyranosid-4-ulose übereinstimmt. Kurzes Alkalisieren und anschließendes Ansäuern ergibt aus den Pentopyranosid-3-ulosen bevorzugt Pentopyranosid-4-ulosen. Demnach erfolgt die Enolisierung der Pentopyranosid-3-ulosen ebenfalls unter bevorzugter Bildung eines 3,4-Endiols. Methyl-hexopyranosid-3-ulosen enolisieren nach O. THEANDER¹²⁾ dagegen vorwiegend zum 2,3-Endiol.

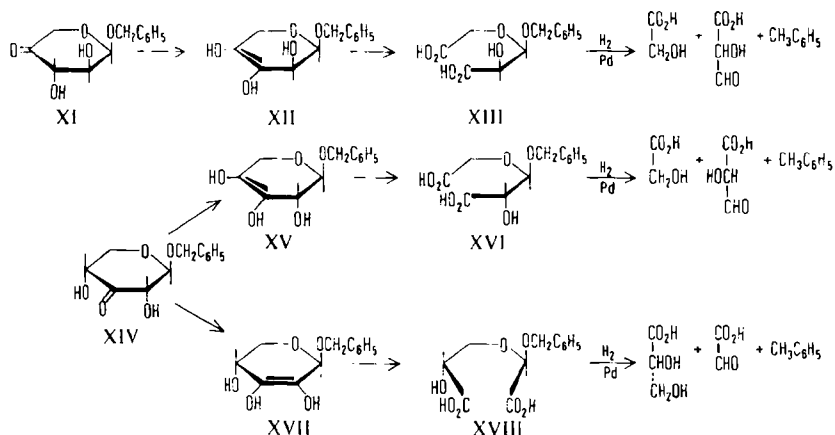
Die katalytische Oxydation aller vier Pentopyranoside unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat beim pH 7.0–7.3 führt zu einer neuartigen selektiven C–C-Spaltung. Benzyl- β -D-arabopyranosid und Benzyl- α -D-xylopyranosid liefern unter diesen Bedingungen α -Hydroxy- β -benzyloxy- β -[carboxy-methoxy]-propionsäure (XIII), die als kristallisiertes Bariumsalz gewonnen werden konnte. Hydrogenolyse der Säure XIII ergibt die Bruchstücke Glykolsäure, α -Hydroxy- β -oxo-propionsäure und Toluol. Die Säure XIII ist in ihren Eigenschaften deutlich verschieden von der α -Benzyloxy- α -[carboxy-methoxy]-essigsäure, die durch Perjodat- und Bromoxydation von Benzyl- β -D-arabopyranosid erhalten wurde und die ein C-Atom weniger besitzt.

Die Bildung der Säure XIII erfolgt über eine primäre Oxydation zur Pentopyranosid-4-ulose XI, denn diese Verbindung ist in geringen Mengen in der Oxydationslösung nachzuweisen. Die Ketoverbindung XI enolisiert zum 3,4-Endiol XII, welches unter Oxydation zum Diketon und anschließender Spaltung zwischen C-Atom 3 und 4 in die Säure XIII übergehen kann.

¹¹⁾ G. GABRIELSON und O. SAMUELSON, Svensk kem. Tidskr. 62, 214 [1950].

¹²⁾ Acta chem. scand. 12, 1887 [1958].

Die katalytische Oxydation von Benzyl- β -D-ribofuranosid und Benzyl- α -D-lyxopyranosid bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat führt in gleicher Weise zur Dicarbonsäure, die als Bariumsalz isolierbar ist. Dieses Salz enthält als Hauptprodukt

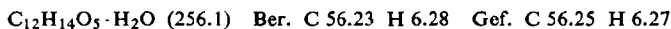


die Dicarbonsäure XVI neben einem kleinen Anteil XVIII, wie sich aus den bei der Hydrogenolyse auftretenden Spaltstücken Glycerinsäure, Glyoxylsäure und Toluol ergibt. Als Zwischenprodukt der Oxydation tritt hier die Pentopyranosid-3-ulose (XIV) auf, die zum größten Teil zum 3,4-Endiol XV enolisiert, welches durch Oxydation zur Säure XVI umgewandelt wird. Zum kleineren Teil erfolgt Enolisierung zum 2,3-Endiol XVII, dessen Weiteroxydation über das Diketon zur Dicarbonsäure XVIII führt.

Die aufgefundene mengenmäßige Verteilung der Spaltprodukte XVI und XVIII liefert einen weiteren Beweis für den Befund, daß Benzyl-pentopyranosid-3-ulosen bevorzugt zum 3,4-Endiol enolisieren. In den beiden dargestellten Benzyl-pentopyranosid-3-ulosen IV und VI steht der große Benzylsubstituent in äquatorialer Stellung. Beim Übergang in ein 2,3-Endiol und der damit verbundenen Ausbildung der für Cyclo-hexenderivate typischen Halbsesselkonformation müßte dieser Substituent und z. B. bei Verbindung IV eine weitere Hydroxylgruppe in die quasiäquatoriale Lage gedreht werden. In der Halbsesselkonformation des 3,4-Endiols dagegen bleibt der Benzylsubstituent unverändert in äquatorialer Stellung und nur eine Hydroxylgruppe am C-Atom 2 wird in die quasiäquatoriale Lage gedreht. Der letzteren Form dürfte daher, wie gefunden, eine erhöhte Stabilität zukommen. Im Sinne dieser Betrachtungsweise erscheint der Befund von THEANDER¹²⁾ verständlich, daß Methyl-hexopyranosid-3-ulosen vorwiegend zum 2,3-Endiol enolisieren. Die Umwandlung in das 3,4-Endiol und der damit verbundene Übergang in die Halbsesselform würde bei den Hexosederivaten eine Verdrehung der großen CH₂OH-Gruppe in die quasiäquatoriale Lage erforderlich machen, die in voller axialer Lage einen hohen HASSEL-OTTAR-Effekt besitzt. Bei Bildung des 2,3-Endiols bleibt die CH₂OH-Gruppe in unveränderter äquatorialer Lage, so daß bei Hexose-Derivaten der letzten Verbindung erhöhte Stabilität zukommt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Benzyl-β-D-threo-pentopyranosid-4-ulose: Die Lösung von 4 g *Benzyl-β-D-arabopyranosid*¹³⁾ in 300 ml Wasser wurde mit Aktivkohle in der Wärme behandelt, bis sie völlig klar war, und in einen mit Chromschwefelsäure gesäuberten Dreihalskolben gebracht, den sie mindestens bis zur Hälfte ausfüllen soll. Der vorhydrierte Adams-Katalysator, in Mengen von 1–2 g pro 3–4 g Substrat zugegeben, wurde nach jeder Oxydation mit verd. Salzsäure, Methanol und viel Wasser gewaschen, so daß man ihn bis zu 7mal ohne merklichen Aktivitätsverlust benutzen konnte. Der Kolbeninhalt wurde mit einem Thermostaten auf 40–43° erwärmt und bei Sauerstoffeinleitung kräftig unter Schaumbildung gerührt. Der Verlauf der Oxydation wurde durch Fehling-Titration in dieser Weise verfolgt: Nach jeder halben oder ganzen Stunde wurden 2 ml aus der Lösung entnommen, mit 1 ml Fehling I sowie 1 ml Fehling II versetzt und in einem Zentrifugenglas kurz aufgekocht. Das ausgefallene Kupfer(I)-oxyd wurde abzentrifugiert, in Wasser suspendiert und abermals zentrifugiert. Darauf wurde das überstehende Wasser abgossen und sofort hinterher 1.5 ml Fehling III in das Glas pipettiert. Unter Rühren mit einem Glasstab wurde das Kupfer(I)-oxyd aufgelöst und die Lösung mit $n/100$ KMnO₄ titriert. Nach 3 Stdn. betrug der Reduktionswert 40% (Umrechnungsfaktor: 1 ml $n/100$ KMnO₄ = 1.19 mg Benzyl-pentopyranosidulose). Die farblose Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und im Rotationsverdampfer bei 30–35° Badtemperatur auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt. Es wurde von dem auskristallisierten Ausgangsprodukt abfiltriert und abermals auf die Hälfte des Volumens eingedampft und filtriert. Bei einem Volumen von 50 ml konzentrierte man weiter, bis der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei erstarrt war. Die Kristalle wurden abfiltriert und bildeten 1.1 g eines Gemisches mit dem Reduktionswert 75–80%. Aus dem Filtrat kristallisierten über Nacht noch 0.2 g reiner *Benzyl-β-D-threo-pentopyranosid-4-ulose* aus. 1.9 g (47%) des *Benzyl-arabopyranosids* wurden zurückgewonnen. Die Ausbeute an der mit Ausgangsprodukt verunreinigten Substanz betrug so 28% d. Th. Um zum reinen Produkt zu kommen, wurde die unter häufigem Filtrieren auf 25 ml eingeengte Lösung des Oxydationsansatzes unter Rühren an 30 g Amberlit IRA-400 in HSO₃²⁻-Form adsorbiert. Der Ionenaustauscher, immer feucht eingewogen, wurde folgendermaßen vorbehandelt: Nacheinander wurde er mit 2*n* HCl, 60-proz. Aceton und Wasser gewaschen, darauf mit 3–4 l einer 0.1 *m* wäbr. Natriummethylsulfidlösung und abermals mit Wasser. Man rührte so lange, bis die Lösung nicht mehr mit Fehling reagierte. Nun wurde der Ionenaustauscher auf eine Säule gespült und bei einer Tropfgeschwindigkeit von 1 ml/Min. mit 600 ml Wasser behandelt. Danach wurde er nacheinander mit je 200–300 ml einer 10, 20, 30 und 40-proz. Lösung von Aceton in Wasser bei einer Tropfgeschwindigkeit von 2 Tropfen/Min. eluiert. Die Eluate wurden vereinigt und im Rotationsverdampfer eingedampft. Benutzt man dazu eine gewöhnliche Destillationsapparatur mit Siedekapillare, so kommt man zu einer mit Oxydationsprodukten verunreinigten Substanz mit etwas erniedrigtem Schmp. und optischer Drehung. Der Eindampfzustand kristallisierte spontan: 1.15 g (29% d. Th.) an *Benzyl-β-D-threo-pentopyranosid-4-ulose* als Monohydrat. Schmp. 85–86°, $[\alpha]_D^{20}$: –167.0° (*c* = 0.998, in Wasser).



Gewichtsverlust des Hydrats (Reduktionswert = 91.5%) in der Trockenpistole (Acetonfüllung) 8.7%.

Strukturbeweis durch Hydrierung

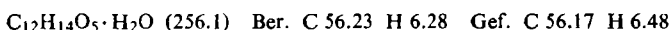
a) *Katalyt. Hydrierung*: 80 mg der Substanz wurden in 5 ml Wasser mit Adams-Katalysator hydriert. Unter Schütteln wurden in 2 Stdn. 59 ml *Wasserstoff* aufgenommen. Danach

¹³⁾ E. FISCHER und L. BEENSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2482 [1894].

reduzierte die Lösung kaum noch. Das Filtrat vom Katalysator wurde zu einem kristallinen Rückstand eingedampft, der in 5 ml 6-proz. Salzsäure gelöst und 20 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wurde. Die abgekühlte Lösung wurde mit Lewatit S 100 (H^{\ominus} -Form) entionisiert und chromatographiert. Der Hauptfleck war von *Arabinose* nicht unterscheidbar. Außerdem fanden sich in dem Hydrolysat geringe Mengen von *Xylose*.

b) *Amalgamhydrierung*: 200 mg der Substanz wurden in 20 ccm Wasser gelöst und unter mechanischem Rühren 2 Stdn. mit frischem 2.5-proz. Natriumamalgam und Eisessig bei pH 6 reduziert. Der pH-Wert darf 7 nicht überschreiten. Danach reagierte die Lösung kaum noch mit Fehling. Sie wurde mit Amberlit IRA-400 (OH^{\ominus} -Form) entionisiert, mit Aktivkohle geklärt und mit Palladiumkatalysator, hergestellt nach J. TAUSZ und N. V. PUTNOKY¹⁴⁾, hydriert. Das toluolhaltige Filtrat enthielt nach papierchromatographischer und papier-elektrophoretischer Untersuchung *Arabinose* und *Xylose*, wobei letztere überwog. Beide Hydrierungen führen bei zu langer Dauer zu Nebenprodukten.

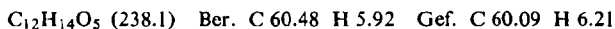
Benzyl-β-L-threo-pentopyranosid-4-ulose (VIII): 3 g *Benzyl-α-D-xylopyranosid*¹⁵⁾ wurden ebenso wie *Benzyl-β-arabopyranosid* katalyt. oxydiert. Nach 4 Stdn. wurde ein Reduktionswert von 35% erreicht. Bei der analogen Aufarbeitung des Ansatzes wurden 64% des Ausgangsproduktes zurückgewonnen. Die Ausb. an *Benzyl-β-L-threo-pentopyranosid-4-ulose* betrug 0.6 g (20.5% d. Th.). Schmp. 86°, $[\alpha]_D^{20}$: +166.8° (*c* = 1.00, in Wasser).



Gewichtsverlust des Hydrates (Reduktionswert 91.6%) in der Trockenpistole (Acetonfüllung): 8.2%.

Dieselbe Verbindung wird bei der Oxydation von *Benzyl-β-L-arabopyranosid* erhalten. Strukturbeweis erfolgte durch Hydrierung wie im vorigen Abschnitt.

Benzyl-β-D-erythro-pentopyranosid-3-ulose (IV): 3 g *Benzyl-β-D-ribofuranosid*¹⁶⁾ wurden in 1-proz., wäßriger Lösung unter Rühren und Sauerstoffeinleiten 2.5 Stdn. mit 2 g Adams-Katalysator oxydiert. Danach betrug der Reduktionswert 36.7%. Bei 30° Wasserbadtemperatur wurde die Oxydationslösung im Rotationsverdampfer, ohne daß sich das Ausgangsprodukt abschied, auf 30 ml eingedampft und an 30 g Amberlit IRA-400 (SO_3H^{\ominus} -Form) durch 1stdg. Rühren adsorbiert. Durch Waschen des Ionenaustauschers auf einer Säule mit 800 ml Wasser wurden 2.0 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen (67% d. Th.). Mit drei Aceton/Wasser-Gemischen von 10, 20 und 30% zu je 300 ml wurde die *Benzyl-β-D-erythro-pentopyranosid-3-ulose* von der Säule abgelöst. Die Eluate wurden vereinigt, vorsichtig eingedampft, und die konzentrierte Lösung gefriergetrocknet. So entstanden 0.92 g (31% d. Th.) eines glasklaren, farblosen Sirups, den man am besten i. Vak. und im Tiefkühlschrank aufbewahrt. $[\alpha]_D^{20}$: -86.9° (*c* ~ 1, in Wasser, Mittelwert aus 6 Messungen. Die *c*-Werte wurden sowohl durch Fehling-Titration wie auch gravimetrisch durch Gefrier Trocknung bestimmt).



Strukturbeweis durch Hydrierung

a) Etwa 100 mg der Substanz wurden in 10 ml Wasser gelöst und, wie oben beschrieben, mit Adams-Katalysator hydriert. Dabei entstanden neben Ribose 60 mg einer kristallisierten Substanz, welche innerhalb von 20 Min. in 6-proz. Salzsäure bei 100° hydrolysiert wurde. Die entionisierte Lösung enthielt papierchromatographisch ausschließlich *Ribose*.

b) Etwa 200 mg der Substanz wurden in 25 ml Wasser gelöst und mit frischem 2.5-proz. Natriumamalgam und Eisessig bei pH 5–6 drei Stdn. hydriert. Danach reagierte die Lösung

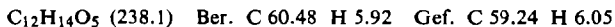
¹⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges., **52**, 1573 [1919].

¹⁵⁾ C. E. BALLOU, S. ROSEMAN und K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc., **73** 1141 [1951].

¹⁶⁾ H. G. FLETCHER JR. und R. K. NESS, J. Amer. chem. Soc., **76**, 160 [1954].

nicht mehr mit Fehling, und es fielen Kristalle aus. Das Papierchromatogramm zeigte kein „Oxoglykosid“ mehr, dagegen zwei Flecken mit den R_f -Werten von Benzyl-pentopyranosiden. Das Reaktionsgemisch wurde entionisiert, konzentriert und mit Aktivkohle behandelt. Darauf wurde es über Nacht mit Palladium hydriert. 40 ml Wasserstoff wurden aufgenommen. Auf dem Papierchromatogramm waren Ribose, Xylose und weniger Arabinose erkennbar sowie in Spuren schneller laufende Nebenprodukte.

Benzyl- α -D-threo-pentopyranosid-3-ulose (VI): 2.5 g *Benzyl- α -D-lyxopyranosid*¹⁷⁾ wurden, in 250 ml Wasser gelöst, bei 40° drei Std. unter Sauerstoffzufuhr mit 2 g Adams-Katalysator gerührt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde ein Reduktionswert von 28% titriert. Im Rotationsverdampfer wurde das Wasser abdestilliert und zwischendurch 1.2 g Ausgangsprodukt abfiltriert. Die auf 25 ml eingeeengte Lösung wurde an 20 g Ionenaustauscher IRA 400 (HSO_3^- -Form) adsorbiert und dann mit 600 ml Wasser gewaschen. Dabei wurden noch einmal 0.47 g Ausgangsprodukt gewonnen, so daß im Ganzen 67% Benzyl- α -D-lyxopyranosid zurückerhalten werden konnten. Eluiert wurde mit 5-, 10- und 20-proz. Aceton. Wenn man mit 10-proz. Aceton beginnt, kann es sein, daß das „Oxoglykosid“ zu konzentriert von der Säule tropft und dabei zu wasserunlöslichen Schmierern oxydiert, die sich dann beim Eindampfen der Lösung abscheiden. Wenn das nicht der Fall ist, bekommt man mittels Gefrier-trocknung 0.50 g (20% d. Th.) eines weißen, wasserlöslichen Sirups. $[\alpha]_D^{20}$: +64.4° ($c \sim 1$, in Wasser; Mittelwert aus 8 Messungen. Die c -Werte wurden bestimmt durch Fehling-Titration und gravimetrisch durch Gefrier-trocknung).



Strukturbeweis durch Hydrierung

a) Bei der katalyt. Hydrierung entstanden *Arabinose* und *Lyxose*, davon die letztere etwas reichlicher. Außerdem wurde ein schneller laufender, nicht mit ammoniakalischer Silbernitratlösung reagierender Fleck beobachtet, der bei den anderen hydrierten Oxoglykosiden nie aufgetreten war. Eine kristalline Substanz entstand dieses Mal nicht. Die hydrolysierte Lösung zeigte dasselbe papierchromatographische Bild.

b) Die Amalgamreduktion und nachfolgende katalyt. Hydrierung mit Palladium verlief eindeutig unter ausschließlicher Bildung von *Arabinose* und *Lyxose* in gleichem Mengenverhältnis.

Bariumsalz der α -Hydroxy- β -benzyloxy- β -[carboxy-methoxy]-propionsäure: 4 g *Benzyl- β -D-arabopyranosid* wurden, in 300 ml Wasser gelöst, 5 Std. mit 2 g vorhydriertem Adams-Katalysator unter gleichzeitigem Einleiten von Sauerstoff bei 45° gerührt. Dabei wurden 2 g Natriumhydrogencarbonat in 4 Portionen zu je 0.5 g so hinzugefügt, daß pH 7.4 nie überschritten wurde. Nach dieser Zeit wurde die Lösung vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. auf etwa 40–50 ml eingedampft. Ausgangsprodukt scheidet sich dabei gewöhnlich nicht ab. Die eingeeengte Lösung wurde mit 400 ml *n*-Butanol/Essigester (1:1) in 4 Portionen zu je 100 ml ausgeschüttelt, um das Benzylarabinosid zu entfernen, und dann mit Lewatit S 100 (H^+ -Form) entionisiert. Dabei entwickelte sich Kohlendioxyd. Die freie Säure wurde nun mit einem Überschuß von feinpulverisiertem Bariumcarbonat gerührt, wobei sie innerhalb einer Stunde neutralisiert wurde. Es wurde von überschüss. Bariumcarbonat abfiltriert und das Filtrat, das ein Volumen von 200 ml haben soll, in den Eisschrank gestellt. Das Bariumcarbonat wurde noch mit heißem Wasser ausgewaschen und die Waschflüssigkeit der Lösung hinzugefügt. Es kristallisierten 1.5 g eines Salzes aus. Die Mutterlauge wurde i. Vak. konzentriert und eisgekühlt. Mit der zweiten Fraktion (1 g) betrug die Gesamt-

¹⁷⁾ H. ZIMMER und H. BRANDNER, Chem. Ber. 89, 1507 [1956].

ausb. 2.5 g Bariumsalz (37% d. Th.). Man kristallisierte aus der 50fachen Menge Wasser um. Das Salz fiel dabei als Dihydrat an. Die freie Säure ist sirupös. Optische Drehung der freien Säure: $[\alpha]_D^{25}$: -11.9 ($c = 1.2$, in Wasser; c durch Titration bestimmt).

$C_{12}H_{12}O_7Ba \cdot 2H_2O$ (441.5) Ber. C 32.62 H 3.64 Ba 31.12 Gef. C 33.15 H 3.90 Ba 31.10

Nach 48stdg. Trocknen in der Trockenpistole (Alkoholfüllung) hat das Gewicht des Salzes um 7.2% abgenommen.

$C_{12}H_{12}O_7Ba$ (405.5) Ber. C 35.51 H 2.97 Ba 33.89 Gef. C 34.92 H 3.26 Ba 33.81

Strukturbeweis durch Spaltung: Mit 0.22 g konz. Schwefelsäure wurde aus einer Lösung von 1 g Bariumsalz-hydrat in Wasser die *Säure XIII* in Freiheit gesetzt. Der Bariumsulfatniederschlag wurde abzentrifugiert und die Lösung mit Palladium hydriert. Dabei wurden innerhalb von 24 Stdn. 69 ml *Wasserstoff* aufgenommen. In der toluolhaltigen Lösung wurden papierchromatographisch durch Vergleich mit authent. Substanzen *α-Hydroxy-β-oxo-propionsäure* sowie *Glykolsäure* nachgewiesen. Folgende Farbreaktionen waren für die erstere charakteristisch: Violette Färbung mit Eisen(III)-chlorid in alkalischer Lösung, Gelbfärbung mit Natronlauge bei erhöhter Temperatur, gelber Niederschlag mit Bleiacetat, augenblickliche Reaktion mit Fehlingscher Lösung und Silbernitrat, verzögerte Reaktion mit Schiffischem Reagenz. Für Glykolsäure war eine intensive Gelbfärbung mit Eisen(III)-chlorid in saurer Lösung charakteristisch.

Zum gleichen Bariumsalz kommt man unter denselben Bedingungen auch, wenn man statt Benzyl-β-D-arabopyranosid Benzyl-α-D-xylopyranosid als Ausgangsmaterial benutzt.

Gemisch der Bariumsalze der Dicarbonsäuren XVI und XVIII: 3 g *Benzyl-β-D-ribopyranosid* wurden, in 300 ml Wasser gelöst, bei 40° mit 2 g Adams-Katalysator im Lauf von 4 Stdn. unter kontinuierlicher Zugabe von 2.0 g Natriumhydrogencarbonat bei pH 6.8–7.2 mit Sauerstoff oxydiert. Aus der Oxydationslösung wurden die beiden Säuren, wie vorstehend beschrieben, als Bariumsalze abgeschieden. Sie konnten nicht durch spontane Kristallisation, sondern nur durch Fällung mit Äthanol aus der wäbr. Lösung erhalten werden. Ausb. an Dihydrat 72% d. Th. Es wurde in der beschriebenen Weise entwässert. Gewichtsverlust 8.7%.

$C_{12}H_{12}O_7Ba$ (405.5) Ber. C 35.51 H 2.97 Ba 33.89 Gef. C 34.60 H 3.06 Ba 33.75

Charakterisierung: 1.1 g des Bariumsalz-dihydrates wurden in 30 ml Wasser gelöst und mit 0.2 g Oxalsäure-dihydrat versetzt. Das Filtrat vom Bariumoxalatniederschlag wurde mit Palladiumkatalysator hydriert. Es wurden 50.5 ml *Wasserstoff* aufgenommen. In der Reaktionslösung wurden papierchromatographisch *Glykolsäure*, *α-Hydroxy-β-oxo-propionsäure*, *Glycerinsäure* und *Glyoxylsäure* nachgewiesen, wobei die ersten beiden Säuren überwogen.

Zu demselben Bariumsalzgemisch in gleicher Ausbeute kommt man auch, wenn man von Benzyl-α-D-lyxopyranosid ausgeht.

Papierchromatographie und Papierelektrophorese

Für die papierchromatographischen Untersuchungen wurden zwei Systeme verwendet: 1. Ein einphasiges Lösungsmittelgemisch aus n-Butanol, Eisessig und Wasser (7 : 0.7 : 2.3). Hierfür wird als Papier Schleicher & Schüll 604 benutzt. 2. Ein zweiphasiges System aus gleichen Teilen wäbr., 5-proz. Natriummetabisulfitlösung und n-Butanol, das gut durchgeschüttelt werden muß. Die obere Schicht dient als mobiles Laufmittel, die untere als stationäre Phase, zum Imprägnieren der Chromatogramme, in diesem Fall Papier Schleicher & Schüll 2043 Mgl. Die Substanz muß vor dem Tränken des Papiers mit der wäbr. Phase aufgetropft werden, und die Durchfeuchtung hat so zu geschehen, daß sich die Flüssigkeit

der Startlinie langsam von beiden Seiten nähert. Die Front braucht zum Durchlaufen etwa 36 Stdn. Die R_F -Werte sind etwas von der Auftragsmenge abhängig; in der Übersicht wurden Durchschnittswerte angegeben.

Die Papierelektrophorese wurde in zwei Puffergemischen durchgeführt: 1. Boratpuffer von pH 10, bestehend aus 7.44 g Borsäure und 4.0 g Natriumhydroxyd gelöst in 1 l Wasser. 2. Hydrogensulfitpuffer von pH 4.7¹⁸⁾. Um diesen herzustellen, werden 9.5 g Natriumhydrogenmetasulfit und 8.8 g Natriumacetat in 1 l Wasser gelöst und mit Eisessig auf pH 4.7 gebracht. Die Betriebsspannung beträgt im ersten Fall 900 V, im zweiten 600 V und die Laufzeit 4 Stdn.; Kühlung ist von Vorteil. Das benutzte Papier war Whatman Nr. 3 M. M. Für das Auftropfen der Lösungen gilt das für die Papierchromatographie nach der Hydrogensulfitmethode Gesagte. Die Flecke machten wir bei Säuren mit einer 0.1-proz. äthanol. Lösung von Bromphenolblau sichtbar. Vor dem Einsprühen muß das Papier gut getrocknet werden, damit es frei von Essigsäure ist. Die Pentosen und „Oxoglykoside“ wurden mit ammoniakalischer Silbernitratlösung sichtbar gemacht und die Glykoside mit einer Mischung aus 1 Teil einer 1-proz. Kaliumpermanganatlösung, 2% Natriumcarbonat enthaltend, und 4 Teilen einer 2-proz. Natriummetaperjodatlösung¹⁹⁾. Mit diesem Reagenz sind auch die „Oxoglykoside“ sehr gut erkennbar.

Übersicht über die Wanderungsgeschwindigkeiten und R_F -Werte

Substanz	$W_V^{*)}$ - (Bisulfit- puffer)	$W_G^{**)}$ (Borat- puffer)	R_F (Hydrogen- sulfit-System)	R_F (Butanol/ Eisessig/ Wasser)
Benzyl- β -D- <i>threo</i> -pento- pyranosid-4-ulose (II)	0.85	0.41	0.28	0.76
Benzyl- β -D- <i>erythro</i> - pentopyranosid-3- ulose (IV)	0.70	0.41	0.40	0.84
Benzyl- α -D- <i>threo</i> -pento- pyranosid-3-ulose (VI)	0.72	—	0.40	—
Methyl- β -D- <i>threo</i> - pentopyranosid-4-ulose	1.0	0.60	—	0.43
Methyl- β -D- <i>erythro</i> - pentopyranosid-3-ulose	--	--	0.09	0.56
Methyl- β -L- <i>threo</i> -pento- pyranosid-4-ulose	1.0	0.60	0.06	0.40
α -Hydroxy- β -benzyloxy- β - [carboxy-methoxy]- propionsäure	—	—	--	0.75
α -Benzyloxy- α - [carboxy-methoxy]-essigsäure	—	—	--	0.83

* W_V = Wanderungsgeschwindigkeit, bezogen auf Vanillin

** W_G = Wanderungsgeschwindigkeit, bezogen auf Glucose

¹⁸⁾ O. THEANDER, Acta chem. scand. **11**, 717 [1957].

¹⁹⁾ R. M. LEMIEUX und H. F. BAUER, Analytic. Chem. **26**, 920 [1954].