

KURT HEYNS, WOLF-PETER TRAUTWEIN und HANS PAULSEN

Über katalytische Oxydationen, XX¹⁾

Selektive katalytische Oxydation von 1.4;3.6-Dianhydro-hexiten

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

(Eingegangen am 21. Juni 1963)

In bicyclischen Systemen aus zwei anellierten Fünfringen werden selektiv nur *endo*-ständige Hydroxylgruppen katalytisch oxydiert. Als Modellsubstanzen dienen die 1.4;3.6-Dianhydro-hexite I, IV und VI.

Die katalytische Oxydation am Platinkontakt mittels Sauerstoff greift Sechsring-polyole sowohl der Cyclit-²⁾ als auch der Pentopyranosid-Reihe¹⁾ selektiv in der Weise an, daß ausschließlich axial stehende Hydroxylgruppen zu Ketogruppen oxydiert werden. Die Oxydation führt stets nur bis zur Stufe des Monoketons, auch dann, wenn noch weitere axial stehende Hydroxylgruppen vorhanden sind. Eine befriedigende Erklärung für die Blockierung der Weiteroxydation des Monoketons läßt sich bisher nicht geben. Auch bei den in einer Halbsesselform vorliegenden Cyclohexen-derivaten, wie bei den Konduriten³⁾, erfolgt Oxydation stets nur zum Monoketon.

Fünfringalkohole lassen sich, wie aus Modellversuchen am Cyclopentanol⁴⁾ und den Untersuchungen von EUGSTER und Mitarbb.⁵⁾ in der Muscarinreihe bekannt ist, sehr leicht katalytisch zum entsprechenden Keton oxydieren. In der vorliegenden Arbeit wird die katalytische Oxydation der 1.4;3.6-Dianhydro-hexite untersucht, bei denen es sich um bicyclische, aus zwei anellierten Tetrahydrofuranringen aufgebaute Systeme handelt, die an beiden Ringen getrennt voneinander je eine oxydierbare Hydroxylgruppe besitzen. Die katalytische Oxydation sollte zugleich Aufschluß darüber geben, ob die bisher beobachtete Blockierung der Weiteroxydation der Monoketonstufe nur auf das monocyclische Ringsystem beschränkt ist oder auch für anellierte Ringe gilt.

1.4;3.6-Dianhydro-hexite entstehen durch doppelte intramolekulare Wasserabspaltung aus den entsprechenden Zuckeralkoholen in Gegenwart konzentrierter Mineralsäuren oder stark saurer Ionenaustauscher⁶⁻⁸⁾. Es sind nur die *cis*-verknüpften 1.4;3.6-

1) XIX. Mitteil.: K. HEYNS, J. LENZ und H. PAULSEN, Chem. Ber. 95, 2964 [1962].

2) K. HEYNS und H. PAULSEN, Angew. Chem. 69, 600 [1957]; Chem. Ber. 86, 833 [1953].

3) K. HEYNS, H. GOTTSCHALCK und H. PAULSEN, Chem. Ber. 95, 2660 [1962].

4) K. HEYNS und L. BLAZEJEWICZ, Tetrahedron [London] 9, 67 [1960].

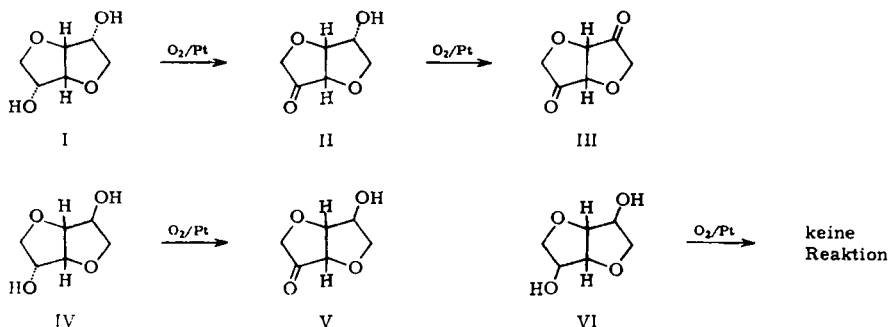
5) C. H. EUGSTER, F. HÄFLIGER, R. DEUSS und E. GIROD, Helv. chim. Acta 41, 205, 583, 705 [1958].

6) L. F. WIGGINS, Advances in Carbohydrate Chemistry, Bd. V, S. 214, Academic Press Inc., New York 1950; R. C. HOCKETT, H. G. FLETCHER JR., E. L. SHEFFIELD und R. M. GOEPP JR., J. Amer. chem. Soc. 68, 927 [1946]; R. MONTGOMERY und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] 1946, 390.

7) R. C. HOCKETT, H. G. FLETCHER JR., E. L. SHEFFIELD, R. M. GOEPP JR. und S. SOLTZBERG, J. Amer. chem. Soc. 68, 930 [1946].

8) H. G. FLETCHER JR. und R. M. GOEPP JR., J. Amer. chem. Soc. 68, 939 [1946]; B. W. LEW, M. L. WOLFROM und R. M. GOEPP JR., ebenda 67, 1865 [1945].

Dianhydro-hexite, nämlich 1.4;3.6-Dianhydro-D-mannit (I), -D-sorbit (IV) und -L-idot (VI) bekannt.



In den 1.4;3.6-Dianhydro-hexiten bilden die beiden fast eben gebauten Tetrahydrofuranringe miteinander einen Winkel von 120°. Wie aus den Formeln hervorgeht, besitzt I zwei *endo*-ständige, VI zwei *exo*-ständige Hydroxylgruppen, während IV an C-2 eine *exo*- und an C-5 eine *endo*-orientierte Hydroxylgruppe trägt. Man erkennt ferner, daß nur *endo*-ständige Hydroxylgruppen eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit dem Äthersauerstoff des benachbarten Ringes bilden können.

Die katalytische Oxydation der drei Dianhydrohexite erfolgte bei verschiedenen Temperaturen in verdünnter wäßriger und neutraler Lösung, wobei das Reaktionsgemisch in Gegenwart eines Platinkatalysators nach ADAMS unter Sauerstoffeinleiten kräftig gerührt oder mit Sauerstoff geschüttelt wurde. Der Fortgang der Reaktion wurde durch Messen der aufgenommenen Sauerstoffmenge und dünnenschichtchromatographische Untersuchung des Reaktionsproduktes verfolgt. Die Produkte wurden, falls erforderlich, durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

I läßt sich sehr leicht katalytisch oxydieren. Bei 50° erfolgt innerhalb von 6 Stdn. in praktisch quantitativer Ausbeute Oxydation beider Hydroxylgruppen zu 1.4;3.6-Dianhydro-D-*threo*-2.5-hexodiulose (III), kristallisiert erhältlich und durch das Bis-2.4-dinitro-phenylhydrazon charakterisierbar.

Wird I bei 20° nur 2 Stdn. katalytisch oxydiert, so erhält man ein Gemisch von Monoketon (1.4;3.6-Dianhydro-D-fructose (II)) und Diketon III, welches sich an einer Kieselgelsäule auftrennen läßt. Das so erhaltene II ist ein farbloser Sirup, der mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin ein kristallisiertes Dinitrophenylhydrazon liefert.

Die katalytische Oxydation von 1.4;3.6-Dianhydro-D-sorbit (IV) bei 50° führt in etwa 40-proz. Ausbeute zu einem Monoketon. Ein Diketon läßt sich in der Lösung nicht nachweisen. Das Monoketon kann durch Säulenchromatographie rein gewonnen werden.

Da IV zwei konfigurativer verschiedene Hydroxylgruppen besitzt, die Oxydation aber nur ein Oxydationsprodukt liefert, muß die Reaktion am Platinkatalysator stereospezifisch verlaufen. Zur Klärung der Struktur des erhaltenen Monoketons wurde dieses mit Natriumamalgam reduziert, wobei ein Gemisch von IV und 1.4;3.6-Dianhydro-L-idot (VI) entstand. Damit ist erwiesen, daß nur die *endo*-ständige Hydroxylgruppe an C-5 in IV oxydiert wurde, die *exo*-ständige an C-2 dagegen nicht ange-

griffen wird. Das erhaltene Monoketon hat demnach die Struktur V der 1.4;3.6-Dianhydro-L-sorbose.

Ein weiterer Strukturbeweis ergab sich aus den IR-Spektren durch Bestimmung der Wasserstoffbrückenbindungen nach L. P. KUHN⁹⁾. J. S. BRIMACOMBE und Mitarbeiter¹⁰⁾ fanden, daß bei den 1.4;3.6-Dianhydro-hexiten die OH-Bande von *endo*-ständigen Hydroxylgruppen durch Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung deutlich zu niedrigeren Frequenzen verschoben ist, z. B. bei I nach 3540/cm (2.825 μ) (Tab. 1). *exo*-Ständige Hydroxyle zeigen dagegen die normale Absorption freier OH-Gruppen bei 3623/cm (2.760 μ). Die durch Oxydation von IV erhaltene Dianhydrosorbose V besitzt, wie aus der Tabelle ersichtlich, eine *exo*-ständige Hydroxylgruppe, woraus sich ergibt, daß das Hydroxyl an C-5 oxydiert wurde. II zeigt, wie erwartet, die Absorption einer OH-Gruppe mit Wasserstoffbrückenbindung, denn es enthält eine mittels katalytischer Oxydation angreifbare *endo*-ständige Hydroxylgruppe.

Tab. 1. OH-Frequenzen von 1.4;3.6-Dianhydro-hexiten bzw. -ketosen in cm^{-1} (in Klammern Wellenlängen in μ)

	freies OH (<i>exo</i> -ständig)	gebundenes OH (<i>endo</i> -ständig)
Dianhydromannit I	—	3540 (2.825)
Dianhydrosorbit IV	3623 (2.760)	3540 (2.825)
Dianhydroidit VI	3623 (2.760)	—
Dianhydrofructose II	—	3559 (2.810)
Dianhydrosorbose V	3623 (2.760)	—

1.4;3.6-Dianhydro-L-ident (VI) mit zwei *exo*-ständigen Hydroxylgruppen ließ sich nicht katalytisch oxydieren. Beim Behandeln mit Platin/Sauerstoff war keine Sauerstoffaufnahme feststellbar. *exo*-Ständige Hydroxylgruppen sind danach in Übereinstimmung mit dem Befund an IV durch katalytische Oxydation nicht angreifbar.

Aus den dargelegten Ergebnissen lassen sich folgende neue Reaktionsprinzipien für die katalytische Oxydation bicyclischer Polyole ableiten:

1. In bicyclischen Systemen aus zwei anellierten Fünfringen werden nur *endo*-ständige Hydroxylgruppen oxydiert, *exo*-ständige bleiben unangegriffen.

2. In diesen Systemen werden auch zwei *endo*-ständige Hydroxylgruppen angegriffen, wenn sie in verschiedenen Ringen stehen. Die bei Sechsringketonen beobachtete Blockierung der Weiteroxydation scheint demnach nur auf den die Keto-Gruppe tragenden Ring beschränkt zu sein.

Der Befund, daß mittels katalytischer Oxydation nur *endo*-ständige Hydroxylgruppen angreifbar sind, ist eine weitere Stütze der WIELANDSchen Dehydrierungstheorie¹¹⁾, nach der die Oxydation eine Dehydrierung darstellt, bei der der Wasserstoff aktiviert und unter Mitwirkung eines Katalysators abgelöst wird. Kohlenstoffatome mit *endo*-ständigen Hydroxylgruppen tragen *exo*-ständig ein Wasserstoffatom. Dieses befindet sich in einer für den Angriff des Katalysators günstigeren Lage, da keine

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 2492 [1952]; **76**, 4323 [1954].

¹⁰⁾ J. S. BRIMACOMBE, A. B. FOSTER, M. STACEY und D. H. WHIFFEN, Tetrahedron [London **4**, 351 [1958].

¹¹⁾ H. WIELAND, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 484, 2606 [1912]; **46**, 3327 [1913]; **54**, 2353 [1921]

sterische Behinderung auftreten kann. *exo*-Ständige Wasserstoffatome sind demnach unter Einwirkung des Katalysators abspaltbar. Infolgedessen sind nur *endo*-ständige Hydroxylgruppen katalytisch dehydrierbar, *exo*-ständige nicht.

Der Angriff von nucleophilen Reagenzien ist im Falle *exo*-orientierter Substituenten durch den zweiten Fünfring ebenfalls behindert, wenn die Reaktionen nach einem S_N2 -Mechanismus ablaufen, da der Angriff nicht von der Innenseite des *cis*-verknüpften bicyclischen Ring-systems her erfolgen kann. *endo*-Orientierte Substituenten lassen sich leicht umsetzen, so sind bei den Di-*O*-tosyl-Derivaten von I zwei *O*-Tosylgruppen, von IV nur die *endo*-ständige und von VI keine *O*-Tosylgruppe bei Umsetzung mit Kaliumjodid durch Jod substituierbar¹²⁾. Die von M. L. WOLFROM und Mitarbb.¹³⁾ studierten Umsetzungen an ähnlichen bicyclischen Systemen der Glucose-Reihe lassen sich auf gleiche Weise deuten.

FLETCHER und GOEPP⁸⁾ haben IV in der Schmelze mit Raney-Nickel dehydriert und das erhaltene Produkt anschließend hydriert, wobei sie ein Gemisch aller drei 1.4;3.6-Dianhydro-hexite erhielten. Als nicht isolierte Zwischenstufe der Dehydrierung wird III angenommen. Falls diese Annahme zutrifft, läßt sich sagen, daß die katalytische Dehydrierung mit Raney-Nickel im Gegensatz zu der mit Platin/Sauerstoff nicht stereospezifisch verläuft.

Der ATLAS CHEMICAL INDUSTRIES, INC., insbesondere Herrn Dr. K. H. MARKIEWITZ, danken wir für die freundliche Überlassung der Dianhydrohexite.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bereitung des Katalysators: Platindioxid nach ADAMS (Fa. DEGUSSA) wurde in einer Schüttelente bei Raumtemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde dreimal an der Wasserstrahlpumpe evakuiert. Der Katalysator wurde unter Wasser aufbewahrt und kann für mehrere Oxydationen verwendet werden.

Tab. 2. R_F -Werte von 1.4;3.6-Dianhydro-hexiten

Substanz	Laufmittel	R_F
I	Benzol/Äthanol (3 : 2)	0.42
I	Äthanol	0.42
IV	Benzol/Äthanol (3 : 2)	0.46
IV	Äthanol	0.52
VI	Benzol/Äthanol (3 : 2)	0.58
VI	Äthanol	0.60
II	Benzol/Äthanol (3 : 2)	0.58
III	Benzol/Äthanol (3 : 2)	0.70
V	Benzol/Äthanol (3 : 2)	0.64

Dünnschichtchromatographie: Als Adsorptionsmittel diente bei allen Chromatogrammen Kieselgel nach STAHL, als Laufmittel Benzol/Äthanol (3:2). Nur die Trennung der 1.4;3.6-Dianhydro-hexite erfolgt besser in absol. Äthanol. Die Chromatogramme wurden mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung angefärbt (1 g NaOH und 0.1 g $KMnO_4$ in 10 ccm H_2O ; gelbe Flecken auf blauem Grund¹⁴⁾).

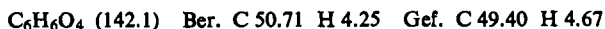
1.4;3.6-Dianhydro-D-threo-2.5-hexodiulose (III): In eine Lösung von 15 g I in 750 ccm Wasser wurde in Gegenwart von ca. 5 g Platin 6 Stdn. lang bei 50° unter starkem Rühren

¹²⁾ N. K. MATHESON und S. J. ANGYAL, J. chem. Soc. [London] 1952, 1133.

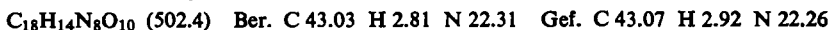
¹³⁾ M. L. WOLFROM, J. BERNSMANN und D. HORTON, J. org. Chemistry 27, 4505 [1962].

¹⁴⁾ B. W. LEW, M. L. WOLFROM und R. M. GOEPP JR., J. Amer. chem. Soc. 68, 1451 [1946].

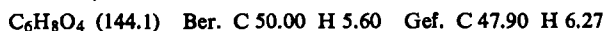
ein gleichmäßiger *Sauerstoff*-Strom eingeleitet. Nach Abtrennen des Katalysators, Einengen i. Vak. bei 40° und Trocknen über P₂O₅ wurde *III* in quantitat. Ausb. als Kristallbrei erhalten. 2.5 g dieses Breies wurden bei ca. 0.5 Torr und 120° Badtemperatur destilliert, wobei ca. 800 mg einer wasserklaren, viskosen Flüssigkeit übergingen, im Kühler zu farblosen Kristallen erstarrend. Schmp. 116°, $[\alpha]_D^{25}$: +110.0° (in Wasser).



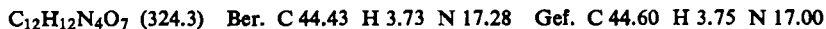
Bis-(2,4-dinitro-phenylhydrazon): 500 mg *III* in wenig Äthanol wurden mit 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 22 ccm 20-proz. Perchlorsäure unter Eiskühlung versetzt. Nach 1 1/2 Stdn. bei 0° wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und in Essigester aufgelöst. Nach teilweisem Einengen und Abkühlen wurden 650 mg gelbe Nadeln erhalten. Schmp. 248°.



1,4;3,6-Dianhydro-D-fructose (*II*): 5 g *I* in 250 ccm Wasser wurden in Gegenwart von ca. 2.5 g Pt 2 Stdn. lang bei 20° wie oben mit *Sauerstoff* oxydiert. Der nach Aufarbeitung erhaltene Sirup zeigte im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecken mit *R_F* 0.70 (*Diketon III*) und 0.58 (*Monoketon II*). Das Gemisch (5 g) wurde an 800 g Kieselgel (Fa. Gebr. Herrmann, Köln-Ehrenfeld, 0.15–0.30 mm) mit ca. 3 l Benzol/Äthanol (3:2) aufgetrennt, wobei neben 3.5 g reinem *III* 1.4 g reines *II* als wasserklare, viskose Flüssigkeit erhalten wurden. $[\alpha]_D^{25}$: +91.9° (in Wasser).



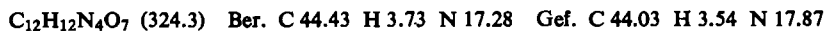
2,4-Dinitro-phenylhydrazon: 500 mg *II* in wenig Äthanol wurden mit 500 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 11 ccm Perchlorsäure unter Eiskühlung versetzt. Weiterbehandlung wie oben lieferte aus Äthanol 150 mg hellgelbe Nadeln, Schmp. 156–157.5°.



1,4;3,6-Dianhydro-L-sorbose (*V*): 7.5 g *IV* in 350 ccm Wasser wurden 10 Stdn. bei 50° wie oben oxydiert. Der pH-Wert der Lösung betrug nach der Reaktion 2.5–4. Nach Entionisieren mit mittelbasischem Lewatit und Einengen zeigte der erhaltene Sirup im Dünnschichtchromatogramm außer dem Fleck des eingesetzten *IV* (*R_F* 0.46) einen zweiten mit *R_F* 0.64 (*Monoketon V*). Die Trennung beider Substanzen erfolgte an 900 g Kieselgel mit Benzol/Äthanol (3:2), wobei folgende Fraktionen (je 15 ccm) erhalten wurden: Frakt. 1–50 Vorlauf, 51–90 reines *V*, 91–97 Überlappungszone und ab Frakt. 98 reines *IV*. *V* ist eine farblose, viskose Flüssigkeit; $[\alpha]_D^{25}$: +64.2° (in Wasser). Ausb. 2.9 g.



2,4-Dinitro-phenylhydrazon: 500 mg *V* wurden wie oben mit 500 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 11 ccm Perchlorsäure umgesetzt und ergaben aus Äthanol 150 mg eines nichtkristallinen, roten Pulvers vom ungefähren Zers.-P. 159°.



p-Toluolsulfonylhydrazon: 1.00 g *V* wurde mit 1.3 g *p*-Toluolsulfonylhydrazin in 35 ccm Acetonitril 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf die Hälfte eingengt und mehrere Tage im Kühlschrank stehengelassen. Aus Äthanol 143 mg eines farblosen, kristallinen Hydrazons. Schmp. 184°.



Reduktion von *V* mit Natriumamalgam: 300 mg *V* in 50 ccm Wasser wurden portionsweise mit frisch vorbereitetem 2.5-proz. Natriumamalgam versetzt, so daß ständig ein feiner *Wasserstoff*-Strom durch die Lösung perlte. Nach 2 Stdn. wurde mit Dowex 50 (H⁺-Form) entionisiert und mit Kohle geklärt. Das Filtrat enthielt nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung *IV* und *VI* (*R_F* 0.52 bzw. 0.60 in Äthanol).