

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

98. Jahrg. Nr. 2

S. 327—652

KURT HEYNS, JOST WEYER und HANS PAULSEN

Über selektive katalytische Oxydationen, XXII¹⁾

Katalytische Oxydation von 1.6-Anhydro- β -D-galaktopyranose zu 1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose

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

(Eingegangen am 31. Juli 1964)

1.6-Anhydro- β -D-galaktopyranose (II) läßt sich durch Oxydation mit Sauerstoff am Platinkontakt in guter Ausbeute in kristallisierte 1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose (III) überführen, wobei die Oxydation selektiv an der axialen Hydroxylgruppe des C-Atoms 3 eintritt. III zeigt einen positiven COTTON-Effekt, was der Voraussage der Oktanten-Regel von DJERASSI entspricht. Das Oxim von III liefert bei katalytischer Hydrierung 3-Amino-1.6-anhydro-3-desoxy- β -D-galaktopyranose.

Die wichtigsten Darstellungsmethoden für 3-Ketozucker sind die Oxydation mit Chromtrioxid^{2,3)}, die bakterielle Oxydation⁴⁾ und die katalytische Oxydation⁵⁾ am Platinkontakt. Da die Oxydation mit Chromtrioxid nicht selektiv abläuft, müssen bei diesem Verfahren die nicht zu oxydierenden Hydroxylgruppen durch geeignete Schutzgruppen blockiert werden, oder es ist eine Säulentrennung des Produktgemisches notwendig. Die Ausbeuten liegen daher stets unter 5%. Am günstigsten sind die Ausbeuten bei der biologischen Oxydation durch Bakterien (bis zu 50%)⁴⁾. Durch katalytische Oxydation wurden bisher drei 3-Ketozucker dargestellt (Ausb. 20–30%)^{3,6)}. Der große Vorteil dieser Methode liegt, wie bei der bakteriellen Oxy-

¹⁾ XXI. Mittel.: K. HEYNS, A. L. BARON und H. PAULSEN, Chem. Ber. **97**, 921 [1964].

²⁾ O. THEANDER, Acta chem. scand. **11**, 1557 [1957]; E. BRIMACOMBE, J. S. BRIMACOMBE, B. LINDBERG und O. THEANDER, ebenda **15**, 437 [1961]; J. W. BIRD und J. K. N. JONES, Canad. J. Chem. **41**, 1877 [1963].

³⁾ E. BRIMACOMBE, J. S. BRIMACOMBE und B. LINDBERG, Acta chem. scand. **14**, 2236 [1960].

⁴⁾ N. K. RICHTMYER, L. C. STEWART und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4934 [1950]; E. GREBNER, D. FEINGOLD und R. DURBIN, Chem. Engng. News **39**, Heft 38, 56 [1961]; M. J. BERNAERTS und J. DE LEY, J. Gen. Microbiol. **22**, 129, 137 [1960].

⁵⁾ K. HEYNS und H. PAULSEN, Advances in Carbohydrate Chem. **17**, 169 [1962].

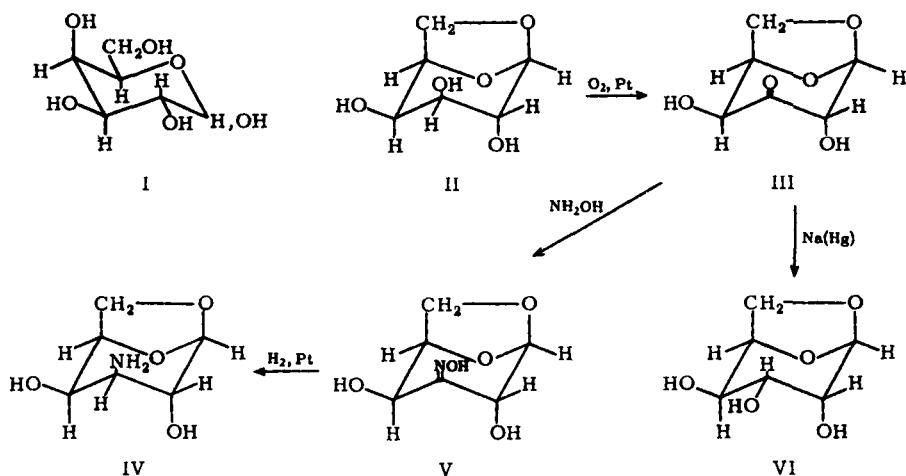
⁶⁾ K. HEYNS, J. LENZ und H. PAULSEN, Chem. Ber. **95**, 2964 [1962].

dation, in der hohen Selektivität. In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung eines neuen, relativ stabilen 3-Ketozuckers angegeben, wobei sich das Reaktionsprodukt ohne Säulentrennung in guter Ausbeute direkt kristallisiert gewinnen läßt.

Nach den Regeln, die bei der katalytischen Oxydation von Inositen und Glykopyranosiden gewonnen wurden, werden axiale Hydroxylgruppen bevorzugt vor äquatorialen oxydiert⁵⁾. Die 1.6-Anhydro- β -D-glykopyranosen (β -D-Glykosane) sind für die katalytische Oxydation besonders geeignet einmal, weil bei ihnen die leicht angreifbaren C-Atome 1 und 6 durch innere Acetalbildung blockiert sind, zum andern, weil die Konformation durch die 1.6-Anhydrobrücke eindeutig festgelegt ist. Leicht zugänglich sind aus dieser Verbindungsclassse das β -D-Galaktosan (1.6-Anhydro- β -D-galaktopyranose) und das β -D-Glucosan, von denen das β -D-Galaktosan für die Oxydation geeigneter ist, da es im Vergleich zum β -D-Glucosan nur zwei axiale Hydroxylgruppen enthält.

Die D-Galaktose (I) liegt in der C 1-Konformation vor, so daß bei Blockierung der C-Atome 1 und 6 nur die axiale Hydroxylgruppe am C-Atom 4 angreifbar ist, wie HEYNS und Mitarbb. bei der katalytischen Oxydation des Benzyl-6-desoxy- α -D-galaktopyranosids zeigen konnten¹⁾. Das β -D-Galaktosan (II) ist dagegen wie alle β -D-Glykosane in der 1 C-Konformation fixiert, wodurch die Hydroxylgruppen an den C-Atomen 2 und 3 axial orientiert sind. Es ist daher im Gegensatz zum Galaktosederivat ein Angriff der katalytischen Oxydation am C-Atom 2 oder 3 zu erwarten.

Das β -D-Galaktosan (II) ließ sich in 1-proz. wäbr. Lösung bei 35° sehr leicht katalytisch oxydieren. Nach Entfernung der als Nebenprodukt gebildeten Carbonsäuren und Einengen der Reaktionslösung schied sich sofort die 1.6-Anhydro- β -D-xylohexopyranos-3-ulose (III) schön kristallisiert aus (Gesamtausbeute 40%). Durch Fehling- und Säuretitation der Reaktionsmischung konnte festgestellt werden, daß

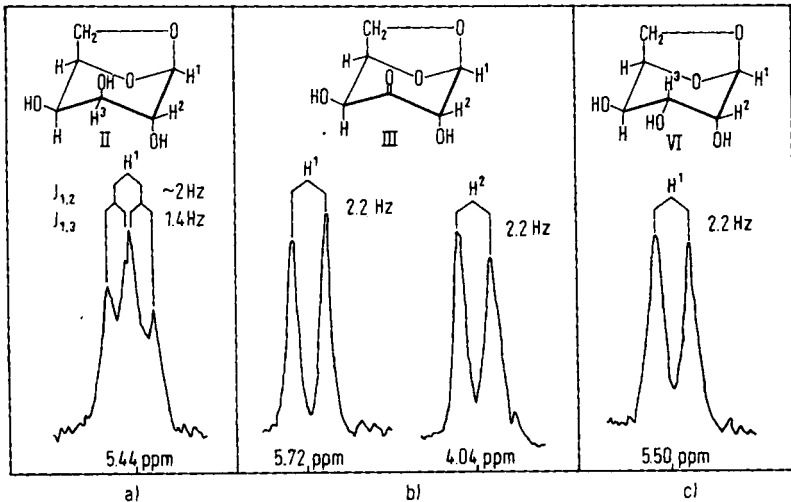


die katalytische Oxydation zu 67% zum Ketozucker und zu 25–30% zur Dicarbonsäure führt. Das Ausgangsprodukt II ist in der Lösung nur noch in geringer Menge vorhanden. Die gemessene Sauerstoffaufnahme bestätigt dieses Ergebnis.

Der Strukturbeweis für III und damit der Nachweis, daß die Oxydation selektiv am C-Atom 3 angreift, ergibt sich aus dem NMR-Spektrum.

In den β -D-Glykosanen ist das äquatoriale Proton am C-Atom 1 (H^1) durch Kopplung mit dem Proton an C-2 (H^2) zu einem im NMR-Spektrum gut erkennbaren Dublett aufgespalten. Weiterhin ist zwischen H^1 und dem Proton an C-3 (H^3), wenn dieses äquatorial orientiert ist, eine sogenannte Fernkopplung („long range coupling“) zu erwarten. Eine solche Fernkopplung tritt nach JEFFORD und Mitarbb.⁷⁾ immer dann auf, wenn die beiden betreffenden Protonen durch drei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind und die zugehörigen Bindungen in der Form eines „W“ angeordnet sind. In Sessel-Konformationen ist dies bei 1,3-diäquatorialer Anordnung der Wasserstoffatome der Fall. Eine H^1-H^3 -Fernkopplung wurde von L. D. HALL und L. HOUGH⁸⁾ an den Triacetylglukosanen mit äquatorialem H^3 nachgewiesen, wobei die Kopplungskonstanten zwischen 1.3 und 1.8 Hz liegen.

Für das H^1 -Signal im β -D-Galaktosan (II) ist daher zu erwarten, daß durch die Überlagerung der H^1-H^2 -Kopplung mit der in der Größe ähnlichen H^1-H^3 -Fernkopplung eine Aufspaltung zu einem unscharfen Triplett entsteht, wie sie auch tatsächlich erhalten wurde (Abbild. 1 a).



Abbild. 1. Ausschnitte aus den NMR-Spektren von II, III und VI

Für die Struktur der erhaltenen Ketoverbindung III sind theoretisch drei Möglichkeiten gegeben. Wenn die Oxydation am C-Atom 2 erfolgt ist, sollte die H^1-H^2 -Kopplung fortfallen und das H^1 -Signal unter dem Einfluß der Fernkopplung in ein Dublett übergehen; bei einer Oxydation am C-Atom 3 dagegen sollte die Fernkopplung verschwinden und aus dem H^1 -Signal durch die H^1-H^2 -Kopplung gleichfalls ein Dublett entstehen. Dabei dürfte das H^1-H^2 -Dublett eine größere Kopplungskonstante zeigen als das H^1-H^3 -Dublett. Schließlich müßte bei einer Oxydation am C-Atom 4 das Multipllett des Galaktosans erhalten bleiben.

⁷⁾ C. W. JEFFORD, J. M. LEHN und B. WAEGELL, Tetrahedron Letters [London] 1964, Heft 3, 233.

⁸⁾ Proc. chem. Soc. [London] 1962, 382.

Wie Abbild. 1b) zeigt, liefert das Proton H^1 ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 2.2 Hz. Das Signal ist erwartungsgemäß durch den Einfluß der benachbarten Ketogruppe zu kleineren Feldstärken verschoben. In diesem Spektrum ist auch das Signal des Protons H^2 bei 4.04 ppm zu analysieren, das ebenfalls ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 2.2 Hz zeigt. Das Auftreten dieses Signals beweist eindeutig, daß das Dublett von H^1 in der Verbindung III von einer Kopplung H^1-H^2 herrührt und nicht von einer Fernkopplung H^1-H^3 , da das Signal für H^3 durch Kopplung mit H^4 weiter aufgespalten sein müßte. Gleichfalls gegen eine Fernkopplung spricht ein Vergleich mit dem entsprechenden Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum des β -D-Gulosans (VI) (Abbild. 1c). Bei VI ist eine Fernkopplung nicht möglich, da das Proton H^3 axial orientiert ist. Das beobachtete Dublett mit der Kopplungskonstanten 2.2 Hz ist also ausschließlich auf die H^1-H^2 -Kopplung zurückzuführen. Da III in bezug auf H^1 die gleiche Kopplungskonstante wie VI hat, ist daher anzunehmen, daß auch bei III nur eine ungestörte H^1-H^2 -Kopplung vorhanden ist. Die Befunde sprechen demnach dafür, daß die Oxydation nur am C-Atom 3 stattgefunden hat.

Die katalytische Oxydation einer axialen Hydroxylgruppe des β -D-Galaktosans (II) steht im Einklang mit den Regeln für die katalytische Oxydation. Die ausschließliche Bevorzugung der Oxydation der axialen Hydroxylgruppe am C-Atom 3 vor der axialen Gruppe am C-Atom 2 legt den Schluß nahe, daß bei bicyclischen Verbindungen vom Typ der β -D-Glykosane axiale Hydroxylgruppen in β -Stellung zur Verzweigungsstelle bevorzugt oxydiert werden. Ob diese Verallgemeinerung berechtigt ist, wird sich zeigen, wenn die Untersuchungen an den anderen isomeren β -D-Glykosanen abgeschlossen sind. Das Ergebnis der Oxydation läßt sich zur Oxydation des *muco*-Inosits⁹⁾ in Beziehung setzen, bei dem von drei vicinalen axialen Hydroxylgruppen nur eine außenstehende oxydiert wird.

Das IR-Spektrum (KBr) der kristallinen 3-Ketoverbindung III zeigt keine Carbonylbande. Die Verbindung liegt, wie sich aus der Elementaranalyse ergibt, keinesfalls als Hydrat vor. Hydratbildung wurde bei Pentopyranosid-4-ulosen und Ketoinositen beobachtet. Gegen die Annahme eines dimeren Produktes sprechen die chemischen Reaktionen und das gefundene Molekulargewicht von 169 (ber. 160).

Das Fehlen der Carbonylbande im kristallisierten Zustand kann durch eine Kristallanordnung erklärt werden, bei der eine intermolekulare Halbacetalbildung vorliegt, welche beim Auflösen des Kristalls wieder gespalten wird. Da diese Bindungen nur im Kristall vorhanden sind, müßte die Carbonylgruppe im gelösten oder sirupartigen Zustand auftreten. Dampft man die oxydierte Lösung nach Abtrennung aller kristallinen Bestandteile von III zu einem Sirup ein, so gibt dieser tatsächlich die erwartete Carbonylbande bei 5.7 μ .

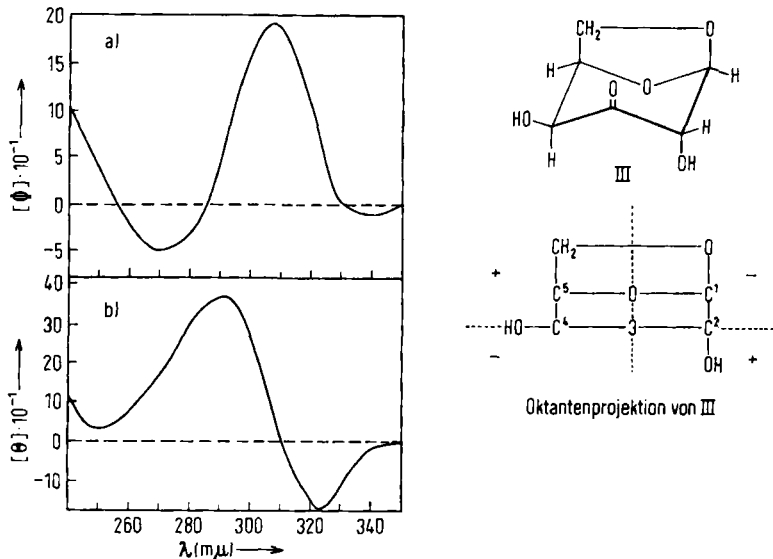
Im UV-Spektrum zeigt III in wäßriger Lösung ein Maximum bei 300 $m\mu$ mit $\log \epsilon = 1.3$. Dies ist ein Beweis dafür, daß die Verbindung in wäßriger Lösung nicht hydratisiert ist. Die Substanz ist wegen der relativ geringen Intensität der Ketobande ausgezeichnet geeignet für eine Untersuchung der Rotationsdispersion und des

⁹⁾ Privatmittel. von Herrn Prof. S. J. ANGYAL, Sydney.

Zirkulardichroismus, die sich, wie Abbild. 2 zeigt, völlig entsprechen¹⁰⁾. Ein starker positiver COTTON-Effekt ergibt sich bei 291 m μ aus dem Wendepunkt der Rotationsdispersionskurve bzw. dem Maximum der Zirkulardichroismuskurve. Ein kleiner negativer COTTON-Effekt läßt sich aus beiden Kurven bei 325 m μ ablesen.

Während der negative COTTON-Effekt nur schwierig gedeutet werden kann, läßt sich auf die Hauptbande bei 291 m μ die Oktanten-Regel von DJERASSI anwenden¹¹⁾. Die Oktantenprojektion von III ist in vereinfachter Form in Abbild. 2 rechts dargestellt.

Nach den bisherigen Erfahrungen kompensieren sich die CH₂-Gruppe und der Sauerstoff des 1.6-Anhydro-Ringes in ihrer Wirkung annähernd, so daß hier nur ein geringer Effekt zu erwarten ist. Ebenso liefert auch die äquatoriale Hydroxylgruppe



Abbild. 2. Rotationsdispersion (a) und Zirkulardichroismus (b) von III in Wasser sowie Oktantenprojektion von III in vereinfachter Form

an C-4 nur einen geringen Beitrag zum COTTON-Effekt, da sie sich in der Nähe der Koordinaten-Ebene C-4—C-3—C-2 befindet. Dagegen muß die axiale Hydroxylgruppe an C-2 einen erheblichen Anteil zu einem positiven COTTON-Effekt liefern, wie er auch tatsächlich gefunden wird.

Der 3-Ketozucker III ließ sich mit Natriumamalgam bei pH 6 in wäßriger Lösung reduzieren, wobei als Hauptprodukt kristallisiertes β -D-Gulosan (VI) erhalten wurde, identisch mit einer authentischen Probe. β -D-Galaktosan (II) konnte nicht nachgewie-

¹⁰⁾ Für die Messung des Zirkulardichroismus sind wir Herrn Dr. G. SNATZKE, Bonn, zu Dank verpflichtet. Die Bestimmung der Rotationsdispersion wurde dankenswerterweise von den Atlas-Werken, Bremen, und der Applied Physics Corporation, Monrovia, ausgeführt.

¹¹⁾ C. DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1960.

sen werden. Die Reduktion läuft somit stereoselektiv unter Bildung des Produkts mit äquatorialer Hydroxylgruppe ab. Die Bildung von β -D-Gulosan (VI) ist ein weiterer Beweis dafür, daß die Oxydation zu III am C-Atom 3 stattgefunden hat.

Mit Hydroxylammoniumacetat lieferte III ein gut kristallisiertes Oxim V, das durch katalytische Hydrierung mit Platin leicht in einen 3-Aminozucker übergeführt werden konnte, der als kristallisiertes Hydrochlorid isoliert wurde. Von den beiden zu erwartenden Isomeren der *gulo*- und *galakto*-Konfiguration ist die 3-Amino-1.6-anhydro-3-desoxy- β -D-gulopyranose von A. C. RICHARDSON und H. O. L. FISCHER¹²⁾ dargestellt worden. Das Hydrierungsprodukt des Oxims V zeigt im Gegensatz zur 3-Amino-*gulo*-Verbindung eine negative optische Drehung und ist somit 3-Amino-1.6-anhydro-3-desoxy- β -D-galaktopyranose (IV). Die Hydrierung verläuft demnach stereoselektiv unter Bildung des Produktes mit axialer Aminogruppe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose (III): 2.0 g β -D-Galaktosan (II)¹³⁾ in 200 ccm Wasser wurden mit 1.0 g vorhydriertem Adams-Katalysator in einer heizbaren Schüttelente 1 Stde. bei 35° mit *Sauerstoff* geschüttelt. Der Reduktionswert nach K. HEYNS und H. PAULSEN¹⁴⁾ betrug durchschnittlich 67%. Nach Entfernung des Katalysators wurde mit Dowex-1 (Carbonat-Form) gerührt, bis der pH-Wert 6 (pH-Meßgerät) erreicht war. Die abfiltrierte Lösung wurde im Rotationsverdampfer bei 30° auf etwa 5 ccm eingengt, wobei sich farblose Kristalle abschieden. Die Mischung blieb über Nacht bei 0–5° im Kühlschrank stehen. Das dann abfiltrierte und im Vakuumexsikkator getrocknete Rohprodukt ist für alle chemischen Umsetzungen rein genug und braucht nur zur Bestimmung der physikalischen Konstanten umkristallisiert zu werden. Das wäßr. Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und mit 5 ccm absol. Äthanol versetzt, wobei sich weitere Kristalle abschieden, die aus Wasser (1 ccm auf 300 mg Rohprodukt) durch möglichst kurzes Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad und Stehenlassen der Lösung bei 0–5° umkristallisiert wurden. Die Substanz wird bei –20° aufbewahrt. Ausb. 800 mg *1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose* (40%), Schmp. 169–172° (teilweise Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +6.5° ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_8O_5$ (160.1) Ber. C 45.01 H 5.04 Gef. C 44.89 H 4.94

Reduktionswert: 1 ccm n_{100} KMnO₄ entspricht 0.79 mg 3-Ketoverbindung III. III ist löslich in Dimethylformamid, wenig löslich in Wasser (etwa 5%), unlöslich in Äthanol, Methanol, Benzol, Essigester, Aceton, Chloroform, Acetonitril, Dioxan und Dimethylsulfoxid.

1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]: Zu einer Lösung von 400 mg *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* in 2 ccm konz. Schwefelsäure, 3 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol wurden 100 mg III, unter Erwärmen in 1 ccm Wasser gelöst, gegeben. Nach 1–2 Stdn. zeigte sich die erste Trübung. Der rote Niederschlag, der sich über Nacht bildete, wurde abgesaugt und mit etwas Äthanol gewaschen. Ausb. 160 mg. Das amorphe *Hydrazon* konnte durch Umkristallisation nicht gereinigt werden.

$C_{12}H_{12}N_4O_8$ (340.3) Ber. C 42.5 H 3.5 N 16.5 Gef. C 42.9 H 3.1 N 20.4

Reduktion von 1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose (III) zu β -D-Gulosan (VI): Eine Lösung von 500 mg III in 50 ccm Wasser wurde unter mechanischem Rühren mit frischem

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **83**, 1132 [1961].

¹³⁾ F. MICHEEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 690 [1929].

¹⁴⁾ Chem. Ber. **86**, 833 [1953].

2.5-proz. *Natriumamalgam* und Eisessig bei pH 6 reduziert. Der pH-Wert darf 7 nicht überschreiten. Nach 3–4 Stdn. reagierte die Lösung kaum noch mit Fehling-Reagenz. Die Lösung wurde durch sauren und basischen Austauschere (Lewatit S 100 und Amberlite IRA 400) entsalzt und das Reduktionsprodukt dünnenschichtchromatographisch untersucht (Laufmittel: Benzol/Äthanol/Wasser 50:45:5. Sprühmittel: Anisaldehyd/Schwefelsäure). Es zeigten sich zwei Hauptflecke, von denen der langsamere ebenso schnell wie β -D-Galaktosan (II) und β -D-Gulosan (VI) lief, welche den gleichen R_F -Wert 0.43 besitzen und daher nicht unterscheidbar sind. Die anschließende säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel mit dem gleichen Laufmittel ergab, daß es sich bei der Substanz vom R_F -Wert 0.43 um β -D-Gulosan handelt. Die Fraktionen, welche dem langsameren Hauptfleck entsprachen, wurden zur Trockne eingedampft und mit etwas Äthanol angerieben, wobei sich Kristalle (70 mg) bildeten; das Rohprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Das so gewonnene Produkt (40 mg) war im Schmp., Misch-Schmp., in der optischen Drehung, im R_F -Wert und IR-Spektrum identisch mit β -D-Gulosan (VI).

1.6-Anhydro- β -D-xylo-hexopyranos-3-ulose-oxim (V): 1.2 g *Hydroxylammoniumchlorid* und 1.7 g *Kaliumacetat* (wasserfrei) wurden 10 Min. mit 1.5 ccm Wasser und 9 ccm Äthanol geschüttelt. Das ausgeschiedene Kaliumchlorid wurde abfiltriert und mit wenig Äthanol nachgewaschen. Zu der alkohol. Lösung gab man 600 mg III, schüttelte 1 Stde., bis sich alles gelöst hatte, und ließ dann 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer bei 35° zur Trockne eingedampft, der Sirup in Wasser durch einen sauren Ionenaustauscher (Lewatit S 100) geschickt und das essigsäure Eluat durch Rühren mit basischem Ionenaustauscher (Dowex 1, Carbonat-Form) neutralisiert. Nach Abfiltrieren des Austauschers wurde die neutrale Lösung bei 35° zur Trockne eingedampft und der Sirup mit wenig Äthanol angerieben, wobei sich Kristalle abschieden. Ausb. 420 mg Oxim V (32%), Schmp. 175–190° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +48.8° ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_9NO_5$ (175.1) Ber. C 41.14 H 5.18 N 8.00 Gef. C 41.01 H 5.15 N 8.05

3-Amino-1.6-anhydro-3-desoxy- β -D-galaktopyranose-hydrochlorid (IV·HCl): 400 mg V in 20 ccm Wasser wurden mit 200 mg vorhydriertem Platinkatalysator bis zur beendeten *Wasserstoff*-Aufnahme geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung unter Zusatz von 0.2 ccm konz. *Salzsäure* im Rotationsverdampfer bei 35° zur Trockne eingedampft und der Sirup mit wenig Äthanol angerieben, wobei sich farblose Kristalle abschieden. Aus Methanol/Aceton 140–160 mg *Hydrochlorid* (30–35%), Zers.-P. 180–185° (ohne Schmelzen). $[\alpha]_D^{20}$: –9.0° ($c = 1$, Wasser).

$C_6H_{12}NO_4Cl$ (197.5) Ber. C 36.46 H 6.12 N 7.09 Gef. C 36.76 H 6.23 N 6.99

Spektren

NMR-Spektrum: 70 mg III in 0.7 ccm D₂O. Gerät: Varian A 60.

Zirkulardichrogramm: 6.40 mg III in 2.70 g H₂O, Gerät Dichrograph Roussel-Jouan.

Rotationsdispersion: 0.212 g III in 100 ccm H₂O, Gerät Cary 60.