

Kurt Heyns, Erika Alpers und Jost Weyer

Über selektive katalytische Oxydationen, XXVI¹⁾

Selektive katalytische Oxydation von Kohlenhydrat-Derivaten vom Typ des 2.6-Dioxa-bicyclo[3.3.0]octans

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg
(Eingegangen am 27. Juni 1968)

Bei der platin-katalysierten Oxydation von Polyolen mit dem Ringsystem des 2.6-Dioxa-bicyclo[3.3.0]octans wurde die Regel bestätigt, daß *endo*-ständige Hydroxylgruppen bevorzugt vor *exo*-ständigen oxydiert werden. Enthält einer der beiden Tetrahydrofuran-Ringe eine Lacton-Gruppierung, so wurde folgende Reihe mit abfallender Oxydationsgeschwindigkeit gefunden: *endo*-OH (Lactonring) > *exo*-OH (Lactonring) > *exo*-OH (Anhydroring). Die Oxydation von 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucofuranosid-urono-6.3-lacton (7) liefert in guter Ausbeute das Ketolacton 8.

Die katalytische Oxydation der 1.4;3.6-Dianhydro-hexite wurde bereits von uns untersucht²⁾. Diese Verbindungen enthalten das 2.6-Dioxa-bicyclo[3.3.0]octan-Ringsystem, in dem zwei *cis*-verknüpfte Tetrahydrofuran-Ringe einen Winkel von 120° miteinander bilden. Je nach der Orientierung zum Ringsystem unterscheidet man zwischen *endo*- und *exo*-ständigen Substituenten. Aus den Versuchsergebnissen konnte die Regel abgeleitet werden, daß bei diesem Ringsystem *endo*-ständige Hydroxylgruppen bevorzugt vor *exo*-ständigen oxydiert werden:



Sind zwei *endo*-ständige OH-Gruppen in verschiedenen Ringen vorhanden, dann sind beide Gruppen oxydierbar. In der vorliegenden Arbeit soll an einigen Kohlenhydrat-Derivaten mit ähnlichen Ringsystemen die Gültigkeit dieser Regel überprüft werden. Von Interesse sind hierbei die 3.6-Anhydro-aldonsäure-1.4-lactone, bei denen der eine der beiden Tetrahydrofuran-Ringe eine Lacton-Gruppierung enthält.

Als Beispiele für das 2.6-Dioxa-bicyclo[3.3.0]octan-System kann man die 3.6-Anhydro-Derivate der Isopropyliden-glucose (1) und Isopropyliden-idose (3) ansehen, wenn man von der Isopropylidengruppe absieht, die keinen Einfluß auf den Verlauf der katalytischen Oxydation hat. Das Gluco-Derivat 1 enthält eine *endo*-ständige Hydroxylgruppe im Anhydroring, das Ido-Derivat 3 eine *exo*-ständige Hydroxylgruppe. Nach NMR-Untersuchungen von Abraham³⁾ wird für die 3.6-Anhydro-1.2-*O*-iso-

¹⁾ XXV. Mitteil.: K. Heyns, E. Alpers und J. Weyer, Chem. Ber. 101, 4199 (1968), vorstehend.

²⁾ K. Heyns, W.-P. Trautwein und H. Paulsen, Chem. Ber. 96, 3195 (1963).

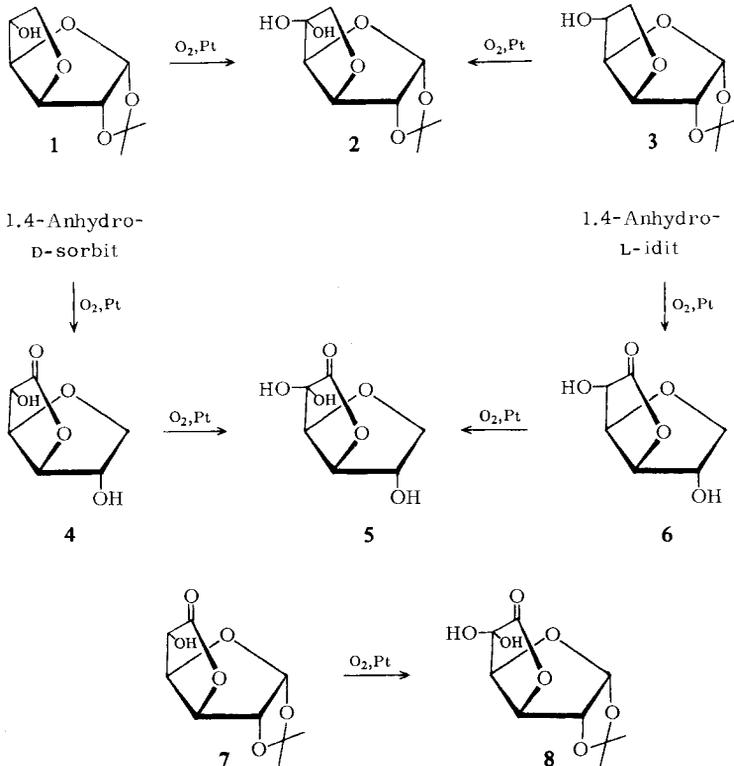
³⁾ R. J. Abraham, L. D. Hall, L. Hough und K. A. McLaughlan, J. chem. Soc. [London] 1962, 3699.

propylen- α -D-glucofuranose (**1**) und das 5-O-Tosyl-Derivat von **1** eine Konformation angenommen, in welcher der Furanosering in einer Halbsessel-Form, der Anhydro-ring in einer Briefumschlag-Form vorliegt.

3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**1**) mit *endo*-ständiger OH-Gruppe ließ sich leicht bei 30° katalytisch zu 3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulose (**2**) oxydieren, die zu 89% als kristallisiertes Hydrat isolierbar ist. In kristallisierter Form wie in wäßriger Lösung bildet **2** ein Hydrat, denn weder IR- noch UV-Spektren zeigen eine Carbonylbande. Bei Trocknung im Vakuum wird unter teilweiser Zersetzung das Hydratwasser abgegeben. Der entstehende sirupöse Rückstand zeigt dann im UV- und IR-Spektrum Carbonyl-Absorption.

Um die Oxydationsgeschwindigkeit der *endo*-OH-Gruppe in **1** mit der *exo*-OH-Gruppe in **3** zu vergleichen, wurden **1** und **3** in einem 1:1-Gemisch oxydiert und die Produkte chromatographisch analysiert. Nach 1,5 Stdn. war **1** quantitativ, von **3** dagegen nur 20–30% zu **2** oxydiert. Dieser Versuch zeigt deutlich, daß im Gluco-Derivat **1** die *endo*-ständige Hydroxylgruppe erheblich schneller als die *exo*-ständige Hydroxylgruppe im Ido-Derivat **3** oxydiert wird. Es kann damit die bei den 1,4;3,6-Dianhydro-hexiten gefundene Regel bestätigt werden.

Die katalytische Reduktion des Ketoproduktes **2** mit Platin führt bevorzugt zur Bildung des Gluco-Derivats **1** mit *endo*-ständiger Hydroxylgruppe.



Weitere Beispiele für das 2.6-Dioxa-bicyclo[3.3.0]octan-System sind die 3.6-Anhydroaldonsäure-1.4-lactone. Oxydiert man 3.6-Anhydro-L-gulono-1.4-lacton (**4**), das als Zwischenprodukt bei der Oxydation von 1.4-Anhydro-D-sorbit entsteht¹⁾, so erhält man in quantitativer Ausbeute 3.6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosonsäure-1.4-lacton (**5**). Es wird also nur die *endo*-ständige Hydroxylgruppe im Lactonring oxydiert, während die *exo*-ständige Hydroxylgruppe im Furanosering nicht angegriffen wird.

Bei der Oxydation von 3.6-Anhydro-D-idono-1.4-lacton (**6**), das zwei *exo*-ständige Hydroxylgruppen besitzt und als Zwischenprodukt bei der katalytischen Oxydation von 1.4-Anhydro-L-idit entsteht¹⁾, wird nur die *exo*-ständige Hydroxylgruppe im Lactonring angegriffen, und zwar zu etwa 30%.

In beiden Fällen erhält man dasselbe Oxydationsprodukt **5**. Da sich 1.4-Anhydro-D-sorbit und 1.4-Anhydro-L-idit lediglich in der Stellung der Hydroxylgruppe an C-5 unterscheiden¹⁾, kann die Oxydation beider Verbindungen nur dann ein identisches Ketoprodukt liefern, wenn die Dehydrierung an C-5 stattgefunden hat. 3.6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosonsäure-1.4-lacton (**5**) kann ausgehend vom 1.4-Anhydro-D-sorbit auf diesem Wege in kristallisierter Form mit einer Ausbeute von 70% isoliert werden. **5** liegt als Hydrat vor: Im UV-Spektrum tritt keine einem Ketolacton entsprechende Carbonyl-Absorption auf, und das Hydratwasser kann durch Vakuumtrocknung bei 50° nicht entfernt werden.

Auf Grund dieser Oxydationsergebnisse ist eine Erweiterung der allgemeinen Regel möglich: Enthält einer der beiden Tetrahydrofuran-Ringe eine Lacton-Gruppierung, so werden *exo*-ständige Hydroxylgruppen im Lactonring schneller als *exo*-ständige Hydroxylgruppen im Anhydroring oxydiert. Es läßt sich also für die katalytische Oxydation dieser Verbindungen folgende Selektivitätsreihe aufstellen:



Die katalytische Reduktion des Ketolactons **5** mit Platin ergibt als Hauptprodukt 3.6-Anhydro-L-gulono-1.4-lacton (**4**), bei dem die Hydroxylgruppe im Lactonring *endo*-ständig orientiert ist.

Mit den 3.6-Anhydro-aldonsäure-1.4-lactonen vergleichbar ist das 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucofuranosid-urono-6.3-lacton (**7**). Diese Substanz wurde bisher mit verschiedenen Oxydationsmitteln nur in geringen Ausbeuten in 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulose-urono-6.3-lacton (**8**) übergeführt⁴⁾. Hier erweist sich die katalytische Oxydation am Platinkontakt als eindeutig besseres Verfahren. Oxydiert man bei einem pH-Wert von 5.5, der durch Zugabe von *n* NaOH konstant gehalten wird, und benutzt zur Durchmischung einen Schnellrührer, so kann in 2 Stdn. das Ketolacton **8** in einer Ausbeute von 74% erhalten werden.

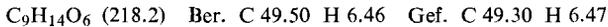
Den *Atlas Chemical Industries* danken wir für die Überlassung der 1.4-Anhydro-hexite.

⁴⁾ H. Weidmann, Mh. Chem. **96**, 773 (1965).

Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographie: Verwendet wurden Kieselgel G nach Stahl und für die präparative Dünnschichtchromatographie Kieselgel PF nach Stahl. Laufmittel und R_F -Werte werden bei den einzelnen Verbindungen angegeben. Als Sprühmittel dienten in allen Fällen alkalische Permanganatlösung oder Diphenylamin/Anilin (je 4proz.) in sirupöser Phosphorsäure.

*3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulo*se (**2**): 500 mg *3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose* (**1**)⁵⁾ in 500 ccm Wasser wurden mit 300 mg vorhydriertem Adams-Katalysator 1.5 Stdn. bei 30° mit *Sauerstoff* geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und zur Trockne eingengt. Das kristalline Rohprodukt von **2**, chromatographisch praktisch rein, wurde aus Wasser oder Benzol/Petroläther (1 : 2) umkristallisiert. Ausb. 470 mg **2** (89%), Schmp. 70—71.5° (im verschlossenen Röhrchen), $[\alpha]_D^{20}$: 41.5° ($c = 2$, in Wasser).

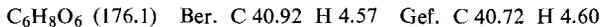


Die Analyse entspricht einer hydratisierten Ketoverbindung.

Chromatographische Untersuchung der Oxydation von 3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**1**) und *3,6-Anhydro-1,2-O-isopropyliden- β -L-idofuranose* (**3**) im Verhältnis 1 : 1: Je 100 mg **1** und **3**⁶⁾ in 20 ccm Wasser wurden mit 100 mg vorhydriertem Adams-Katalysator 1.5 Stdn. bei 30° mit *Sauerstoff* geschüttelt. Nach dieser Zeit ließ sich dünn-schichtchromatographisch zeigen, daß **1** quantitativ zu **2** oxydiert war, **3** dagegen noch zu 70—80% im Reaktionsgemisch vorhanden war. Als Laufmittel für die dünn-schichtchromatographische Trennung von **1**, **2** und **3** diente Petroläther/Essigester (3 : 2). R_F -Werte: **1**: 0.46; **2**: 0.60; **3**: 0.50.

Katalytische Reduktion von 2: 100 mg **2** in 20 ccm Wasser wurden mit 50 mg vorhydriertem Adams-Katalysator bei 20° 12 Stdn. mit *Wasserstoff* geschüttelt. Dünnschichtchromatographisch wurde die *Gluco-Verbindung* **1** als Hauptprodukt der Reduktion neben mehreren nicht identifizierten Nebenprodukten nachgewiesen. Die *Ido-Verbindung* **3** war nicht im Reduktionsgemisch nachweisbar.

3,6-Anhydro-L-xylo-2-hexulosonsäure-1,4-lacton (**5**): 10 g *1,4-Anhydro-D-sorbit* in 500 ccm Wasser wurden mit 3.7 g vorhydriertem Adams-Katalysator 20 Stdn. bei 20° mit *Sauerstoff* geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde bei 30° zur Trockne eingengt, in 500 ccm Aceton aufgenommen, filtriert und erneut auf 250 ccm eingengt. Nach Zusatz von 100 ccm Chloroform wurde die Lösung auf 20 ccm konzentriert. Beim Anreiben der Lösung begann **5** zu kristallisieren. Ausb. 7.5 g **5** (70%), Schmp. 126—128° (aus Aceton/Chloroform), $[\alpha]_D^{20}$: 91.2° ($c = 2$, in Aceton).



Die Analyse entspricht einer hydratisierten Ketoverbindung. **5** ist leichtlöslich in Wasser, Alkohol, Pyridin, Aceton und Essigester; schwerlöslich in Chloroform, Benzol und Petroläther.

Oxydation von 1,4-Anhydro-L-udit: 200 mg *1,4-Anhydro-L-udit* in 20 ccm Wasser wurden mit 200 mg vorhydriertem Adams-Katalysator im offenen Becherglas unter Durchleiten von *Sauerstoff* 2.5 Stdn. bei 20° oxydiert. Die Reaktionslösung wurde mit Hilfe eines pH-Meters,

⁵⁾ H. Ohle, L. v. Vargha und H. Erlbach, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1211 (1928).

⁶⁾ L. v. Vargha, Chem. Ber. **87**, 1351 (1954).

⁷⁾ H. Weidmann, Liebigs Ann. Chem. **679**, 178 (1964).

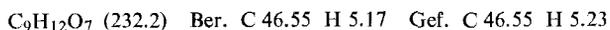
an das eine automatische Bürette angeschlossen war, durch Zugabe von $n/10$ NaOH beim konstanten pH-Wert 6.0 gehalten. Es wurden 3 ccm $n/10$ NaOH verbraucht, was einer 32proz. Weiteroxydation des 3.6-Anhydro-D-ido-1.4-lactons (**6**) zu **5** entspricht. Die filtrierte Lösung wurde eingengt und in Aceton aufgenommen. Die Trennung der Lactone **5** und **6** erfolgte durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel PF) mit Benzol (wassergesättigt)/Äthylenglykoldimethyläther (2:1). R_F -Werte: **5**: 0.40; **6**: 0.58. Ausb. 36 mg **6** (18%) und 10 mg **5** (5%).

Katalytische Reduktion von 5: 100 mg **5** in 20 ccm Wasser wurden mit 50 mg vorhydriertem Adams-Katalysator 12 Std. bei 20° mit *Wasserstoff* geschüttelt. Nach Einengen der filtrierten Lösung erhielt man einen Sirup, der teilweise kristallisierte. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte zwei Produkte, von denen das Hauptprodukt identisch mit 3.6-Anhydro-L-gulono-1.4-lacton (**4**) war.

Zur dünnschichtchromatographischen Verfolgung der Oxydationen von 1.4-Anhydro-D-sorbit und 1.4-Anhydro-L-udit sowie zur chromatographischen Verfolgung der Reduktion von **5** war Benzol/Äthanol (3:1) (wassergesättigt) ein geeignetes Laufmittel. R_F -Werte: **4**: 0.55; **5**: 0.69; **6**: 0.66.

1.2-O-Isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranos-5-ulose-urono-6.3-lacton (**8**)⁴: 10 g 1.2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranosid-urono-6.3-lacton (**7**) in 500 ccm Wasser wurden mit 2.2 g vorhydriertem Adams-Katalysator 2 Std. bei 20° und konstantem pH-Wert von 5.5 oxydiert. Die Oxydation wurde im offenen Becherglas vorgenommen. Ein Ultrarührer (10000 Umdrehungen/Min.) besorgte die Durchmischung von Katalysator, Sauerstoff und Substrat. Zusätzlich zu der vom Rührer angesaugten Luft wurde *Sauerstoff* durch das Reaktionsgemisch geleitet. Eine kombinierte Versuchsanordnung von pH-Meter und automatischer Bürette, die n NaOH enthielt, sorgte für den konstanten pH-Wert. Die filtrierte Lösung wurde auf 20 ccm eingengt, wobei 5 g **8** auskristallisierten, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde über Lewatit S100 entsalzt und erneut eingengt. Dabei kristallisierten weitere 3 g **8** aus.

Ausb. 8.0 g **8** (74%), Schmp. 153–154° (im geschlossenen Röhrchen) (Lit.⁴): 146 bis 149°), $[\alpha]_D^{20}$: 74° ($c = 2$, in Wasser) (Lit.⁴): $[\alpha]_D^{20}$: 76° ($c = 2$, in Wasser)).



Zur dünnschichtchromatographischen Verfolgung der Oxydation eignete sich Benzol/Äthanol (4:1) als Laufmittel. R_F -Werte: **7**: 0.70; **8**: 0.82.