

Die Oxidation des D-Mannarsäure-1,4 : 6,3-dilactons

Kurt Heyns* und Adolf Linkies

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Martin-Luther-King-Platz 6

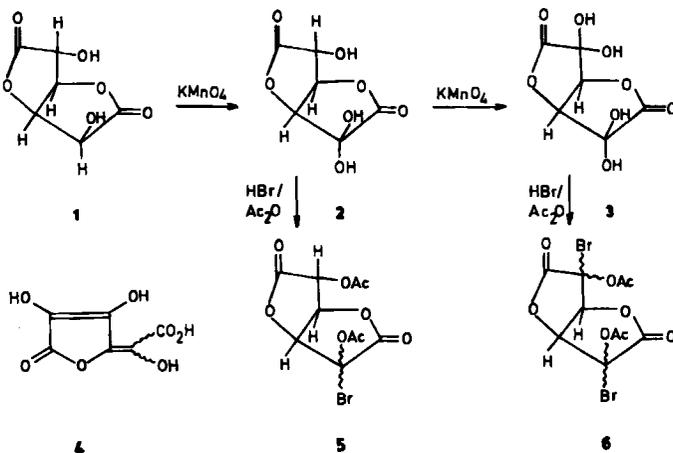
Eingegangen am 14. April 1975

Das Mannarsäuredilacton **1** wird durch KMnO_4 in Gegenwart von saurem Ionenaustauscher zu **2** und **3** oxidiert. Verbindung **3** erleidet leicht eine Umwandlung zum Redukton **4**. Die Umsetzung von **2** und **3** mit HBr in Acetanhydrid/Eisessig führt zu den Derivaten **5** bzw. **6**.

The Oxidation of D-Mannaro-1,4 : 6,3-dilactone

The mannarodilactone **1** is oxidized by KMnO_4 in the presence of activated cation exchanger to **2** and **3**. Compound **3** easily suffers conversion to the reductone **4**. Reaction of **2** and **3** with HBr in acetic anhydride/acetic acid yields the derivatives **5** and **6**, respectively.

D-Mannarsäure-1,4:6,3-dilacton (**1**)¹⁾ trägt zwei *endo*-ständige Hydroxylgruppen an C-2 und C-5. Im allgemeinen sind derartige Hydroxylgruppen der katalytischen Oxidation mit Sauerstoff am Platinkontakt zugänglich, wie durch Oxidation des 1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucofuranurono-6,3-lactons und des 3,6-Anhydro-L-gulono-1,4-lactons gezeigt wurde^{2,3)}. Bei **1** jedoch versagte diese Methode. Es erfolgte zwar eine Aufnahme



¹⁾ W. N. Haworth, D. Heslop, E. Salt und F. Smith, J. Chem. Soc. 1944, 217; P. Linstead, L. N. Owen und R. F. Webb, ebenda 1953, 1211.

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

³⁾ K. Heyns, E. Alpers und J. Weyer, Chem. Ber. 101, 4209 (1968).

von Sauerstoff, jedoch konnte weder das gewünschte Monoketon noch das Diketon bzw. deren Hydrate **2** und **3** isoliert noch unter den Reaktionsprodukten nachgewiesen werden.

Das *D-arabino*-2-Ulohexarsäure-1,4:6,3-dilacton und das *D-threo*-2,5-Diulohexarsäure-1,4:6,3-dilacton lassen sich jedoch als Hydrate **2** und **3** in Ausbeuten von 40 bzw. ca. 25% gewinnen, wenn Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel eingesetzt wird. Wegen der Alkaliempfindlichkeit von **2** und **3** ist es jedoch wichtig, daß das während der Reaktion entstehende Kaliumhydroxid sofort entfernt wird. Dies gelang durch Zugabe von saurem Ionenaustauscher und intensives Rühren des Reaktionsgemisches. Das Hydratwasser läßt sich aus **3** selbst bei 50°C i. Vak. nicht entfernen. **3** verliert unter diesen Bedingungen zwar Wasser, jedoch tritt dabei eine tiefergreifende Umwandlung zu **4** ein, die mit einer Gelbfärbung der Substanz einhergeht (s. u.).

Die Acetylierung von **2** und **3** mit Pyridin/Acetanhydrid lieferte eine Vielzahl von Produkten, auf deren Isolierung und Identifizierung verzichtet wurde. Hingegen führte die Umsetzung mit Acetanhydrid und HBr/Eisessig in übersichtlicher Reaktion zu den Verbindungen **5** und **6**, in denen die Hydroxylgruppen der hydratisierten Carbonylgruppen jeweils durch einen Acetoxyrest und ein Bromatom substituiert sind. 2,5-Di-*O*-acetyl-2-brom-*D-arabino*-hexarsäure-1,4:6,3-dilacton (**5**) kann in zwei diastereomeren Formen auftreten. Eine Entscheidung über die Konfiguration an C-2 konnte in Ermangelung einer geeigneten Methode, die eine Differenzierung erlauben würde, nicht getroffen werden. Beim 2,5-Di-*O*-acetyl-2,5-dibrom-*D-threo*-hexarsäure-1,4:6,3-dilacton (**6**) wären sogar drei Isomere denkbar. Auf Grund des NMR-Spektrums der isolierten Substanz jedoch, das für 3- und 4-H und ebenso für beide Acetylgruppen nur jeweils ein einziges Singulett zeigt, kann auf identische Konfigurationen an C-2 und C-5 geschlossen werden. Damit entfällt das unsymmetrische Isomere. Zwischen den beiden symmetrisch substituierten Diastereomeren konnte jedoch ebenfalls nicht unterschieden werden.

Bei der Behandlung von **3** mit Säuren wurde eine gelbe Substanz erhalten, die identisch war mit dem Produkt **4**, das durch Dehydratisierung von **3** erhalten wurde. Ebenso führte die Behandlung von **3** mit Basen unter Eliminierung von Wasser zu **4**. Dieses Verhalten findet Parallelen in der Umwandlung von 2- und 3-Ketohexonsäuren unter Protonen-Katalyse⁴⁾ und von 2-Ketohexonsäureestern unter Basen-Katalyse in Ascorbinsäuren⁵⁾.

4 kristallisiert mit einem mol Kristallwasser, das durch Trocknen über P₄O₁₀ jedoch entfernt werden kann. Die gelbe Farbe deutet auf das Vorliegen eines durchkonjugierten Systems hin. Im NMR-Spektrum in [D₆]DMSO findet sich nur ein Signal für austauschbare Hydroxylprotonen und kein Signal für an C gebundene H. Damit erschien die angegebene Struktur für **4** wahrscheinlich. Diese Butenolid-Struktur enthält die charakteristische α -Carbonyl-Endiolgruppierung von *aci*-Reduktonen. Entsprechend gibt **4** deren Reaktionen. So bildet es intensiv farbige Komplexe mit Fe³⁺- und Ti⁴⁺-Ionen. Ebenso läßt es sich mit Tillmans Reagenz⁶⁾ in neutraler Lösung titrieren. Dabei wird ein Äquivalent spontan verbraucht, ein zweites erst nach 11–12 min, entsprechend der nur allmählichen Öffnung des Lactonringes im neutralen Medium und der dadurch erfolgenden Freisetzung der zweiten Endiolgruppierung.

⁴⁾ G. Anderson, W. Charlton, W. N. Haworth und V. S. Nicholson, J. Chem. Soc. 1929, 1337.

⁵⁾ K. Maurer und B. Schiedt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 66, 1054 (1933); 67, 1239 (1939).

⁶⁾ H. v. Euler und H. Hasselquist, Chem. Ber. 88, 991 (1955); H. v. Euler und B. Eistert, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, S. 9, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1957.

4 kann in zwei geometrischen Isomeren vorliegen. Eine Entscheidung zu Gunsten der *Z*- oder der *E*-Form konnte nicht getroffen werden. Mit **4** wurde eine Substanz gewonnen, die die Darstellung von anderen interessanten Heterocyclen, insbesondere auch N-haltigen, auf Kohlenhydratbasis ermöglicht ⁷⁾.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch an Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Anfärbung mit alkalischer Permanganatlösung oder äthanolischer Schwefelsäure. – Optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 141, Schichtdicke 10 cm. – ¹H-NMR: Varian T 60 und HA 100.

D-arabino-2-Ulohexarsäure-1,4:6,3-dilacton (**2**): Zu 3.5 g Mannarsäuredilacton **1** in 150 ml Aceton werden 20 g saurer Ionenaustauscher IR 120 und anschließend unter kräftigem Rühren 2.5 g KMnO₄ gegeben. Durch Kühlen hält man die Temp. unter 10°C. Es bildet sich Mangan-dioxid. Nach Verschwinden der Permanganatfarbe wird in Essigsäure-äthylester/Essigsäure/Wasser (40 : 1 : 1) chromatographiert. Ist noch Ausgangsverbindung vorhanden, wird entsprechend viel KMnO₄, wieder unter kräftigem Rühren, hinzugegeben. Es ist allerdings für die Kristallisation von **2** günstiger, wenn noch etwas Ausgangsverbindung vorhanden ist, als daß die Diketoverbindung **3** schon in größerem Ausmaß gebildet ist. Nach Verschwinden der Permanganatfarbe wird filtriert und die Lösung bei höchstens 10°C zum Sirup eingeengt. Hierbei sollte keine Gelbfärbung erfolgen. Der Rückstand wird in 10 ml Aceton gelöst und mit Äther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1.6 g (40%); Schmp. 169–170°C, $[\alpha]_D^{25} = 198^\circ$ ($c = 1$ in Aceton).

C₆H₆O₇ (190.1) Ber. C 37.91 H 3.18 Gef. C 37.00 H 3.11

D-threo-2,5-Diulohexarsäure-1,4:6,3-dilacton (**3**): Zu 1.75 g **1** in 80 ml Aceton werden 10 g saurer Ionenaustauscher IR 120, dann unter starkem Rühren 2.15 g KMnO₄ gegeben. Die Temp. hält man durch Kühlen unter 10°C. Nach Verschwinden der Permanganatfarbe wird chromatographiert und bei Bedarf noch Permanganat hinzugefügt, bis im Laufmittel Essigsäure-äthylester/Essigsäure/Wasser (20 : 1 : 1) Verbindung **1** und **2** fast vollständig verschwunden sind. Dann wird filtriert und das Lösungsmittel bei höchstens 5°C entfernt. Der teilweise kristalline Rückstand wird in Essigester gelöst. Auf CHCl₃-Zugabe erfolgt Kristallisation. Ausb. 0.46 g (24%). Beim Erhitzen schmilzt die Verbindung nicht, sondern verkohlt allmählich. $[\alpha]_D^{25} = 189.6^\circ$ ($c = 1$ in Aceton).

C₆H₆O₈ (206.1) Ber. C 34.97 H 2.93 Gef. C 35.09 H 3.05

3,4-Dihydroxy-5-oxo-Δ^{2(5H),α}-furanlycolsäure (**4**): 9.0 g **1** werden in 400 ml Aceton gelöst. Man erniedrigt die Temp. durch Kühlen auf 10°C und gibt dann unter schnellem Rühren 50 g sauren Ionenaustauscher IR 120 und 11 g KMnO₄ hinzu. Während der Oxidation sollte die Temp. durch kräftiges Rühren unter 18°C gehalten werden. Sobald das Permanganat verbraucht ist, wird filtriert und die Lösung zum Sirup eingeengt. Dieser wird in siedendem Essigester gelöst und mit 5 ml Ameisensäure versetzt. Hierauf färbt sich die Lösung gelb, und **4** beginnt allmählich auszukristallisieren. Gelbe Kristalle. Nach einem Tag wird abfiltriert. Die Verbindung läßt sich umkristallisieren, indem man sie in heißem Wasser löst und zur Lösung $\frac{1}{3}$ der Menge an konz. Salzsäure gibt. Nach dem Erkalten werden die Kristalle sofort abgesaugt und getrocknet. Ausb. 4.75 g (43%). Die Verbindung besitzt keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlt allmählich. – UV ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ in Wasser): $\lambda_{\max} = 330$ nm.

C₆H₄O₇ · H₂O (206.1) Ber. C 34.97 H 2.93 Gef. C 35.18 H 2.96

Beim Trocknen i. Vak. über P₄O₁₀ bei 40°C wird 1 mol Wasser abgegeben.

C₆H₄O₇ (188.1) Ber. C 38.31 H 2.14 Gef. C 38.40 H 1.97

⁷⁾ K. Heyns und A. Linkies, Chem. Ber. **108**, 3637 (1975), nachstehend.

Das Pyridiniumsalz erhält man, indem man den nach der Oxidation anfallenden Sirup in 30 ml Methanol löst, 10 ml Pyridin hinzugibt und 5 min kocht. Dabei kristallisiert das Salz aus. Nach Umkristallisation aus Wasser Ausb. 5.6 g (48%). Die Verbindung besitzt keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlt allmählich.

$[\text{C}_5\text{H}_6\text{N}]\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7$ (267.2) Ber. C 49.45 H 3.40 N 5.24 Gef. C 49.34 H 3.56 N 5.29

Reaktionsprodukt 5 von 2 mit HBr/Acetanhydrid: Zu 0.20 g **2** werden unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser 5 ml Acetanhydrid und 1 ml gesättigte Lösung von HBr in Eisessig gegeben. Man läßt auf Raumtemp. kommen und rührt noch 8 h. Dann gibt man unter Rühren 100 ml Ligroin hinzu, wobei Kristallisation erfolgt. Aus Essigester Ausb. 0.19 g (54%), Schmp. 143–144°C, $[\alpha]_D^{25} = 24.4^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_8$ (337.1) Ber. C 35.63 H 2.69 Br 23.71 Gef. C 35.56 H 2.63 Br 23.73

Reaktionsprodukt 6 von 3 mit HBr/Acetanhydrid: Zu 100 mg **3** werden unter Eiskühlung und Rühren 2 ml Acetanhydrid und 2 ml HBr/Eisessig gegeben. Man läßt allmählich auf Raumtemp. kommen. Nach 24 h wird an der Ölpumpe sämtliches Lösungsmittel entfernt. Die Lösung des Rückstands in 10 ml CHCl_3 wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen erfolgt Kristallisation auf Pentanzugabe. Ausb. 120 mg (59%), Schmp. 121 bis 122°C, $[\alpha]_D^{20} = -145.2^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). – NMR (CD_3NO_2): 3-, 4-H $\delta = 6.13$ ppm s.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_8$ (416.0) Ber. C 28.87 H 1.94 Br 38.42 Gef. C 28.70 H 1.89 Br 38.52

[161/75]