

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II

8. Selektive katalytische Oxydationen mit Edelmetallkatalysatoren*)

Von Prof. Dr. K. HEYNS und Dr. H. PAULSEN

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Universität Hamburg

Die katalytische Oxydation mit Edelmetallkatalysatoren, vor allem an Platinkontakte mit Luft oder Sauerstoff in wässriger Lösung oder organischen Lösungsmitteln, ist zur selektiven Oxydation (Dehydrierung) vor allem von Polyhydroxy-Verbindungen und Kohlenhydrat-Derivaten geeignet. Primäre Hydroxyl-Gruppen werden bevorzugt vor sekundären oxydiert; von sekundären Hydroxyl-Gruppen werden axiale spezifisch neben äquatorialen Gruppen oxydiert. Direkt oder nach geeigneter Blockierung empfindlicher Molekelgruppen sind Synthesen zahlreicher chemisch und biochemisch interessanter Verbindungen in verschiedenen Substanzgruppen möglich geworden, die sonst nur schwer zugänglich wären. Arbeitsweise, Anwendungsgebiete und Ergebnisse des Verfahrens werden dargelegt.

A. Allgemeines

- 1.) Die katalytische Oxydation als Dehydrierung
 - 2.) Der Katalysator und die Oxydationsbedingungen
 - 3.) Oxydation einfacher Alkohole
- B. Oxydation prim. Hydroxyl-Gruppen
- 1.) Aldosen
 - 2.) Ketosen
 - 3.) Darstellung von Uronsäuren
 - 4.) Aminozucker
 - 5.) Polyalkohole
 - 6.) Ungesättigte Alkohole

C. Oxydation sek. Hydroxyl-Gruppen

- 1.) Cyclite
 - 2.) Aminoacyclite
 - 3.) Steroide
- D. Arbeitsvorschriften
- 1.) Katalysator-Herstellung
 - 2.) 2-Keto-L-gulonsäure aus L-Sorbose
 - 3.) D-Glucuronsäure aus 1,2-Isopropyliden-D-glucofuranose
 - 4.) Darstellung von D-Glucosaminuronsäure
 - 5.) Trimethylolessigsäure aus Pentaeurythrit
 - 6.) myo-Inosose-(2) aus myo-Inositol
 - 7.) Oxydation von 3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxycholansäuremethylester

A. Allgemeines

Die katalytische Oxydation mit molekularem Sauerstoff wird vor allem in der Technik unter verschiedensten Bedingungen mit unterschiedlichen Ergebnissen ausgeführt¹⁾. Als Katalysatoren sind Metalle, Metalloxyde und Salze verwendbar; besonders wirkungsvoll haben sich Nickel, Kupfer, Platin, Silber, die Oxyde von Vanadin, Zink, Aluminium sowie die Salze von Kobalt und Mangan erwiesen. In großem Maße wird die leicht kontinuierlich zu leitende katalytische Oxydation in der Gasphase technisch angewandt, z. B. die Oxydation von Alkoholen zu Aldehyden und Säuren bzw. zu Ketonen. Vereinzelt hat auch die Oxydation in flüssiger heterogener Phase, bei der Sauerstoff durch das Reaktionsgut geblasen wird, technische Bedeutung erlangt, so bei der Paraffin-Oxydation zu Fettsäuren²⁾ oder der Oxydation von Kohlenwasserstoffen zu Peroxyden. Als präparative Methode haben die katalytischen Oxydationen bisher nicht entfernt den Umfang wie die katalytischen Hydrierungen erlangt, die in verschiedenen Modifikationen als selektive Verfahren zur Reduktion spezieller funktioneller Gruppen organischer Moleküle sehr weit entwickelt wurden.

Hier wird das Verfahren der katalytischen Oxydation am Platin-Kontakt in wässriger Lösung oder in organischen Lösungsmitteln bei niederen Temperaturen als eine für selektive Umsetzungen in speziellen Fällen ausgezeichnet anwendbare präparative Methode beschrieben. Die Versuchsanordnungen und -apparaturen sind denen der katalytischen Hydrierung ähnlich. Fein verteiltes Platin ist

nicht nur als spezifischer Hydrierungskatalysator, sondern auch für die Umkehrreaktion als Oxydations- bzw. Dehydrierungskatalysator für zahlreiche Reaktionstypen präparativ mit gutem Erfolg verwendbar. So lassen sich primäre Alkohole zu Aldehyden und Säuren sowie sekundäre Alkohole zu Ketonen unter so milden Reaktionsbedingungen oxydieren, daß das Verfahren für empfindliche Verbindungen besonders geeignet ist. Der eigentliche Wert der Methode liegt jedoch darin, daß selektive Oxydationen damit möglich sind. Polyoxy-Verbindungen, die mehrere oxydativ angreifbare Hydroxyl-Gruppen aufweisen, wie Kohlenhydrate, können je nach den Bedingungen auswählend an einer bestimmten Gruppe oxydiert werden. Es hat sich gezeigt, daß im allgemeinen primäre Hydroxyl-Gruppen vor sekundären Hydroxyl-Gruppen bevorzugt angegriffen werden. Liegen nur sekundäre Hydroxyl-Gruppen vor, so reagieren axiale Gruppen vorzugsweise vor äquatorialen. Die Selektivität der katalytischen Oxydation an Platin ist so bedeutend, daß sie in gewissen Fällen, z. B. bei den Cycliten, durchaus neben die bakteriellen Oxydationen zu setzen ist, die sich im allgemeinen durch besondere Spezifität auszeichnen.

1.) Die katalytische Oxydation als Dehydrierung

Die erste Beobachtung, daß ein Platin-Katalysator bei Gegenwart von Luftsauerstoff Oxydationen katalysiert, beschrieb *Strecker*³⁾ 1855 mit der Bildung von Zimtaldehyd aus Zimtalkohol. Von *Gorup-Besanez*⁴⁾ und *Dafert*⁵⁾ verrührten Mannit-Lösungen mit Platinmohr an der Luft oder ließen sie langsam eindunsten und stellten die Bildung von reduzierenden Stoffen und Säuren fest, die sie als Mannose und Mannonsäure ansprachen. Unter ähnlichen Bedingungen beobachtete *Grimeaux*⁶⁾ die Bildung von Glycerinaldehyd aus Glycerin in wässriger Lösung bei Gegenwart von Platin-schwarz und Luft.

*) 7. Mitteilung dieser Reihe vgl. diese Ztschr. 69, 124 [1957].

¹⁾ *Houben-Weyl*: Methoden der Organ. Chemie, 4. Auflage 1955, Bd. 4/2, 344; Bd. 7/1, 190; Bd. 8, 402. *G. M. Schwab*: Handb. d. Katalyse, Bd. 7, Teil 1, S. 478, Wien 1943. *A. Kutzelnigg*: diese Ztschr. 50, 353 [1937]. *W. Wolf*, Fette u. Seifen 49, 117 [1942].

²⁾ *F. Wittka*: Gewinnung der höheren Fettsäuren durch Oxydation der Kohlenwasserstoffe, Leipzig 1940.

³⁾ *A. Strecker*, Liebigs Ann. Chem. 93, 370 [1855].

⁴⁾ *E. von Gorup-Besanez*, ebenda 178, 259, 273 [1861].

⁵⁾ *F. W. Dafert*, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 227 [1884].

⁶⁾ *M. Grimeaux*, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 101, 1276 [1887].

Ein gehendere Untersuchungen wurden erst von *H. Wieland*⁷⁾ begonnen. Verschiedene einfache Alkohole lieferten in verdünnter wäßriger Lösung mit fein verteilem Platin und Sauerstoff ihre Aldehyde. *Wieland* deutete diese Reaktion als Dehydrierung, bei der das Platin den Wasserstoff des Alkohols aktiviert. Der molekulare Sauerstoff dient lediglich als Acceptor für den aktivierte Wasserstoff, indem er ihn zu Wasser oxydiert und so aus dem Gleichgewicht entfernt. Als Stütze dieser Dehydrierungstheorie wurde angesehen, daß die Reaktion auch ohne Anwesenheit von Sauerstoff, in Gegenwart von z. B. Methylenblau als Acceptor für den vom Platin aktivierte Wasserstoff abläuft, wobei es in die farblose Leuko-Form übergeht. Daher wurde der Platinkatalysator als Modell einer Dehydrase hingestellt, dessen Reaktionen den Dehydrationsreaktionen entsprechen sollten, die das biologische Geschehen beherrschen. Die *Wielandsche* Dehydrierungstheorie bestätigten durch quantitative Untersuchungen der Potentiale des Katalysators *Müller* und *Schwabe*⁸⁾. Sie verwendeten eine Apparatur, die es erlaubt, das Potential des Platin-Katalysators nach Art eines Gaselektrode während der Oxydation zu messen. Ein derartiges Meßergebnis bei der Oxydation von Äthylalkohol zu Essigsäure bei Gegenwart einer überschüssigen Menge Natriumhydroxyd zeigt Bild 1.

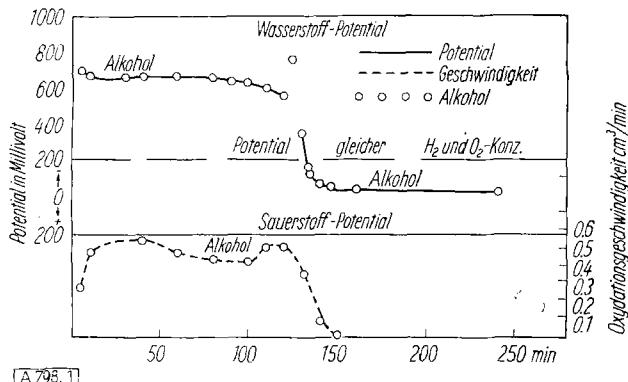


Bild 1
Oxydation von Äthylalkohol zu Essigsäure bei NaOH-Überschub mit Platin-Katalysator

Die Oxydation wird hierbei durch die Alkali-Zugabe bis zur Essigsäure geführt. Andererseits lassen sich durch starke H-Ionen-Konzentrationsänderungen bewirkte Potentialsprünge vermeiden. Die Kurve zeigt, daß das Potential des Katalysators während der Oxydation stark wasserstoff-seitig liegt. Der Katalysator muß wie bei einer Wasserstoff-Elektrode mit Wasserstoff beladen sein. Er hat offensichtlich vom adsorbierten Alkohol den Wasserstoff gelöst und in sich aufgenommen, während der desorbierte Rest mit Wasser zum Aldehyd weiterreagiert. In einer zweiten Reaktion wird der so aktivierte Wasserstoff mit dem molekularen Sauerstoff oxydiert. Diese zweite Oxydationsstufe soll nach *Macrae*⁹⁾ über eine primäre Bildung von Wasserstoffperoxyd als Zwischenverbindung verlaufen, dessen Existenz er durch Bildung von Cerperoxyd nachgewiesen hat, indem er die Oxydation in Gegenwart von Cer(III)-oxyhydrat ausführte. Das entstandene Wasserstoffperoxyd wird durch die ebenfalls vorhandene Katalasewirkung des Platin-Katalysators sehr schnell wieder zerlegt.

An dem Punkt, bei dem volumenmäßig kein Sauerstoff-Verbrauch mehr festzustellen ist (untere Kurve), die Oxydation zur Essigsäure also beendet ist, schlägt das Poten-

⁷⁾ *H. Wieland*, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 484, 2606 [1912]; 46, 3327 [1913]; 54, 2353 [1921].

⁸⁾ *Erich Müller* u. *K. Schwabe*, Z. Elektrochem. 34, 170 [1928]; *Kolloid-Z.* 52, 163 [1930].

⁹⁾ *Th. F. Macrae*, Biochemic. J. 27, 1248 [1933].

tial des Katalysators (obere Kurve) um und liegt nun stark wasserstoff-seitig. In diesem Augenblick steht dem Katalysator kein dehydrierungsfähiger Wasserstoff — wie er wohl im Alkohol und Aldehyd, nicht jedoch in der Essigsäure vorhanden ist — zur Verfügung und er nimmt das Potential des im Überschuß vorhandenen molekularen Sauerstoffs an. Die Anschauung, die die katalytische Oxydation mit Platin als eine Dehydrierung anspricht, dürfte damit weitgehend bestätigt sein.

Kürzlich wurden von *Rollenberg* und *Baertschi*¹⁰⁾ Untersuchungen mit dem Sauerstoff-Isotop ^{18}O unternommen. Hierbei wurde Äthylalkohol zu Essigsäure in zwei Versuchen oxydiert, bei denen einmal der verwendete Sauerstoff mit ^{18}O , im zweiten jedoch das Lösungsmittel Wasser mit H_2^{18}O markiert war. In der gebildeten Essigsäure waren im ersten Fall nur 5 % des ^{18}O zu finden, während bei der zweiten Oxydation 70—80 % des ^{18}O aus dem Wasser aufgenommen war. Dieses Ergebnis spricht ebenfalls für die Dehydrierungstheorie. Es ist jedoch nicht beweisend, da die gleiche Isotopenverteilung auch durch einfachen Isotopenaustausch des als Zwischenprodukt entstehenden Acetaldehyds erklärt werden kann, da dieser, wie man weiß, sehr schnell austauscht.

2.) Der Katalysator und die Oxydationsbedingungen

Als Katalysator wird ein 5—10proz. Platinkatalysator auf Aktivkohle verwendet, der durch Hydrierung oder Reduktion mit Formaldehyd oder Hydrazinsulfat auf der Kohle niederschlagen wird, wobei bei manchen Reaktionen der mit Formaldehyd bereitete Katalysator aktiver sein soll¹¹⁾. In vielen Fällen, z. B. bei der Darstellung verschiedener Uronide^{12, 13, 44)} und Cycloketosen⁵⁷⁾, ergibt ein reiner Platin-Katalysator nach *Adams*, durch Hydrierung von Platindioxyd dargestellt, bessere Ausbeuten. Hierbei wird empfohlen, den frisch hydrierten Katalysator durch mehrfaches Evakuieren vom absorbierten Wasserstoff zu befreien^{12, 13)}. Auch ein Katalysator mit Aluminiumoxyd als Träger mit 0,5 % Platin hat sich bewährt¹⁶⁾; er eignet sich besonders für das Gegenstromverfahren.

Für das Gelingen der Oxydation ist es entscheidend, daß die Lösung des Reaktionsgutes, in welcher der Katalysator suspendiert ist, besonders innig mit dem Katalysator und dem feinverteilten Sauerstoff in Berührung gebracht wird, ohne daß dies zu heftig geschieht. Als Reaktionsgefäße können Hydrierapparaturen mit Schütteltennen oder Magnetrührgefäßen verwendet werden, da sie im geschlossenen System die Verfolgung des Sauerstoffverbrauches gestatten. Zur Oxydation bei niedrigen Temperaturen haben sich besonders *Kluyversche* Belüftungskolben bewährt, durch deren Bodenfritte Luft gesaugt oder Sauerstoff gepreßt wird, wodurch das Gas sehr fein verteilt wird. Bei höheren Temperaturen werden meist Dreihalskolben mit schnellaufendem, eine gute Durchmischung erzielenden Rührer, verwendet, in die ein Strom von Sauerstoff eingeblasen wird. Die gewünschte Temperatur muß durch Thermostaten eingestellt werden. Verwendet man bei dieser Anordnung eine Umlaufapparatur¹⁷⁾, bei der der Sauerstoff im geschlossenen Kreislauf stets aufs Neue eingeleitet wird, so ist auch hier die Bestimmung des Sauerstoff-Verbrauches möglich. Die Oxydation ist auch kontinuierlich, z. B. für technische Anlagen möglich, indem man die Reaktionslösung durch eine Katalysatorsäule (Al_2O_3 mit 0,5 % Pt) fließen läßt und Sauerstoff im Gegenstrom durchleitet¹⁶⁾. Rohrlänge und

¹⁰⁾ *M. Rollenberg* u. *P. Baertschi*, Helv. chim. Acta 34, 1973 [1956].
¹¹⁾ *G. B. Taylor*, *G. B. Kistiakowsky* u. *J. H. Perry*, J. physic. Chem. 34, 799 [1930].

¹²⁾ *Kwan-Chung Tsou* u. *A. Seligman*, J. Amer. chem. Soc. 74, 5605 [1952].

¹³⁾ *Kwan-Chung Tsou* u. *A. Seligman*, ebenda 75, 1042 [1953].

¹⁴⁾ *J. B. Patrick*, *R. P. Williams*, *C. W. Waller* u. *B. L. Hutchings*, J. Amer. chem. Soc. 78, 2652 [1956]; *R. L. Mann*, *D. O. Woolf*, ebenda 79, 120 [1957].

¹⁵⁾ *C. Mannich* u. *G. Sievert*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1750 [1942].

¹⁶⁾ *Corn Products Refining Co.*, FP. 1044563 [1953]; Chem. Zbl. 55, 7977.

¹⁷⁾ *K. Heyns* u. *L. Blazejewicz*, unveröffentl.

Durchflußgeschwindigkeit sind so zu regulieren, daß in der austretenden Lösung das Substrat vollständig oxydiert ist. Durch Heizen der Säule sind Umsetzungen bei höherer Temperatur zu erzielen. Auch wurde die Oxydation im Autoklaven bei erhöhtem Sauerstoff-Druck versucht¹⁸⁾. Das Verfahren bietet jedoch keine Vorteile, da der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Dehydrierung dabei anscheinend nicht beschleunigt wird.

Man oxydiert vorteilhaft in verdünnten Lösungen (etwa 2–7 proz.). Bei Konzentrationen über 10 proz. wird die Umsetzungsgeschwindigkeit gehemmt und die Ausbeuten werden schlechter. Als Lösungsmittel kommt für Polyhydroxy-Verbindungen in erster Linie Wasser in Betracht. Es sind ferner Oxydationen in organischen Lösungsmitteln wie Essigester, Aceton¹⁹⁾, Benzin und Chloroform¹⁷⁾ mit gutem Erfolg vorgenommen worden, wenn auch die Möglichkeiten hier bisher noch wenig überprüft worden sind.

Untersuchungen über Katalysatorvergiftungen geben kein einheitliches Bild. Schwefelwasserstoff und tert. Amine (Pyridin, Chinolin) wirken allgemein stark hemmend²⁰⁾. Nach einigen Autoren ist Phenol²¹⁾ ein starkes Katalysatorgift, andere konnten jedoch keine Hemmung feststellen¹³⁾. Ebenso konnte eine Giftwirkung von Calcium- und Silicat-Ionen nur bei einzelnen Oxydationen beobachtet werden¹⁷⁾. Auf jeden Fall muß die Oxydationslösung vollkommen homogen sein. Enthält sie eine zweite Phase, z. B. Spuren Öltröpfchen in Wasser, so ballt sich der Katalysator zusammen, und die Oxydation kommt sofort zum Stillstand.

Primäre Alkohol-Gruppen werden in neutraler bis schwach saurer Lösung im allgemeinen bis zur Aldehydstufe und nur in geringem Maße weiter zur Säure oxydiert. Jedoch sind die Aldehyd-Ausbeuten nicht immer befriedigend. In Gegenwart von Alkali wird die gebildete Säure laufend abgefangen, die Oxydation führt dann in guten Ausbeuten zu den Carbonsäuren. Als Zusatz hat sich Natriumhydrogencarbonat besonders bewährt, da damit die Oxydationen in nahezu neutraler bis schwach alkalischer Lösung möglich sind. Sekundäre Alkohole werden ohne jeden Zusatz in neutraler bis schwach saurer Lösung zu den entsprechenden Ketonen oxydiert.

Für jede spezielle Reaktion müssen die günstigsten Reaktionsbedingungen meist durch Reihenversuche ermittelt werden. Schon geringe Temperaturdifferenzen, Änderungen der Konzentrationen und des pH-Verlaufs, die Beschaffenheit des Katalysators und die Erzielung einer möglichst günstigen Verteilung von Katalysator und Sauerstoff können das Gelingen der Reaktion entscheidend beeinflussen.

3.) Oxydation einfacher Alkohole

Die Oxydierbarkeit von Alkoholen zu Carbonsäuren in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Alkali mit Platin-Kohle-Katalysator wurde von Heyns und Blazejewicz¹⁷⁾ näher untersucht. Danach nimmt die Oxydierbarkeit bei Verlängerung der Kohlenstoff-Kette stark ab. Während Äthanol bei 22 °C in 1,5 h vollständig in die Carbonsäure überführt wird, sind für Propanol schon 17 h Oxydationszeit erforderlich. Butanol wird bei 80 °C erst in 20 h, Hexanol bei 95 °C in 26 h oxydiert, wobei Dioxan als Lösungsmittel zugesetzt werden muß. Primäre aromatische Alkohole sind wesentlich leichter zu oxydieren als Hexanol. So sind Benzylalkohol und Phenyläthylalkohol

¹⁸⁾ J. W. E. Glattfeld u. S. Gershon, J. Amer. chem. Soc. 60, 2013 [1938].

¹⁹⁾ R. P. A. Sneeden u. R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. 77, 190 [1955].

²⁰⁾ K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. 558, 171, 177 [1947]; vgl. auch Can. P. 381 575, C. A. 33, 5416 [1939]; D.R.P. 692897 [1940]; USP. 2190377 [1940].

²¹⁾ C. A. Marsh, Nature [London] 168, 602 [1951]; J. chem. Soc. [London] 1952, 1578; Biochemic. J. 50, XI [1952].

bei 95 °C bereits in 10–12 h zur Säure oxydiert. Diese Alkohole wurden mit Toluolsulfosäure hydrotrop in wäßrige Lösung gebracht. Am langsamsten werden Glykole oxydiert. Die Oxydationszeiten bei 95 °C liegen für Äthylenglykol bei 11 h, für Butandiol-1,4 bei 32 Stunden. Wendet man bei der Oxydation von Glykolen nur 1 Mol Alkali an, so wird nur eine Hydroxyl-Gruppe zur Säure oxydiert. Die Stufe der Oxsäure läßt sich, z. B. bei Glykolsäure, abfangen. Von den sekundären Alkoholen entspricht isopropanol in seiner Oxydierbarkeit dem n-Propanol. Höhere sekundäre Alkohole sind in wäßriger Lösung nicht mehr oxydierbar, da die gebildeten Ketone zu wasserunlöslich sind und den Katalysator zusammenballen.

Sneeden und Turner¹⁸⁾ haben die katalytische Oxydation von Modellsubstanzen in organischen Lösungsmitteln, hauptsächlich in Essigester mit Adams-Platinkatalysator, untersucht. Die Oxydation von primären Alkohol-Gruppen zu Aldehyden liefert nur beim Benzylalkohol gute Ausbeuten (72%), Octylalkohol ergab nur 21% Aldehyd. Recht gut ließen sich aber bei Zimmertemperatur sekundäre Alkohole, wie Cyclohexanol, Methylcyclohexanol, zu den Ketonen oxydieren, was wir in eigenen Untersuchungen bestätigen konnten. Danach sind auch offene Alkohole wie Hexanol-2, Octanol-2 und Decanol-2, wenn auch mit abnehmender Reaktionsgeschwindigkeit, in Benzin oder Dioxan zu den Ketonen katalytisch zu oxydieren¹⁷⁾.

B. Oxydation von primären Hydroxyl-Gruppen

1.) Oxydation von Aldosen

Aldosen werden an ihrer Aldehyd-Gruppe sehr leicht zur Carboxyl-Gruppe oxydiert. So läßt sich nach Busch²²⁾ D-Glucose bereits mit Palladium-Katalysator (auf CaCO₃ niedergeschlagen) bei Zimmertemperatur und bei Gegenwart der entsprechenden Menge Alkali zu D-Gluconsäure oxydieren. Die Weiteroxydation der D-Gluconsäure in alkalischer Lösung mit Palladium-Katalysator führt nach Poethke²³⁾ zu folgenden Abbauprodukten: Arabonsäure, Erythronsäure, Weinsäure, Tartronsäure, Oxalsäure und CO₂. Demnach wird Gluconsäure nicht unter Erhalt der Kohlenstoff-Kette zu Zuckersäure weiteroxydiert, sondern laufend vom C-Atom 1 aus unter CO₂-Abspaltung abgebaut, ehe erst bei der Weinsäure auch Dicarbonsäure-Bildung einsetzt.

Heyns und Heinemann²⁴⁾ haben die Darstellung von D-Gluconsäure durch Oxydation von D-Glucose mit dem wesentlich aktiveren Platin-Kohle-Katalysator in Gegenwart der äquivalenten Menge Alkali beschrieben. Nach dem gleichen Verfahren haben Heyns und Stöckel²⁵⁾ D-Galactose, D-Mannose, D-Xylose und L-Arabinose zu den Aldonsäuren umgesetzt. Die Pentosen werden dabei wesentlich rascher oxydiert. Sie benötigen zur Oxydation nur 45 min bei 22 °C, während D-Glucose z. B. 5 h erfordert.

Mehltretter²⁶⁾ oxydierte Glucose mit Platin-Kohle-Katalysator unter verschärften Bedingungen bei 50 °C und fand, daß dann auch die primäre Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 6 spezifisch zur Carboxyl-Gruppe unter Bildung von Zuckersäure oxydiert werden kann. Diese Feststellung ist von Bedeutung für die Uronsäure-Synthesen (s. unten).

2.) Oxydation von Ketosen

Bei Ketosen ist die primäre Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 1 durch die benachbarte Keto-Gruppe so aktiviert, daß sie sich ebenso leicht oxydieren läßt wie eine Aldehyd-

²²⁾ M. Busch, DRP. 702729 [1941]; C. A. 35, 7980 [1941].

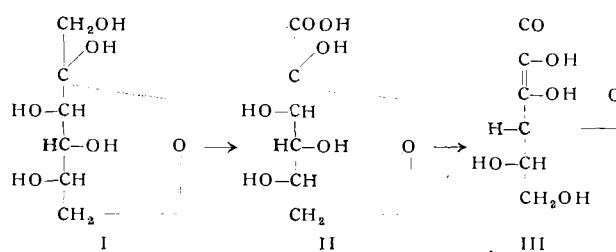
²³⁾ W. Poethke, Pharmazie 4, 214 [1949].

²⁴⁾ K. Heyns u. R. Heinemann, Liebigs Ann. Chem. 558, 187 [1947].

²⁵⁾ K. Heyns u. O. Stöckel, ebenda 558, 192 [1947].

²⁶⁾ C. L. Mehlretter, C. E. Rist u. B. H. Alexander, USP. 2472168 [1949]; C. A. 43, 7506 [1949].

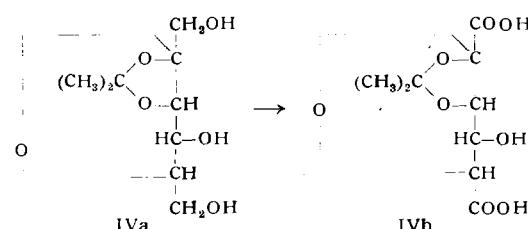
Gruppe bei Aldosen. Sie ist in jedem Falle viel leichter angreifbar als die Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 6. So erhält man nach Heyns²⁰⁾ durch katalytische Oxydation mit Platin-Kohle-Katalysator bei 30 °C aus L-Sorbose I 2-Keto-L-gulonsäure II in Ausbeuten von über 60%, die zu Ascorbinsäure III umgelagert werden kann. Zum Auffangen der gebildeten Säure und zur Aufrechterhaltung des neutralen



Milieus wird NaHCO_3 zugesetzt. Es gelingt so durch direkte Oxydation von L-Sorbose, in guter Ausbeute die 2-Keto-L-gulonsäure als Vorstufe der Ascorbinsäure zu gewinnen, ohne daß eine Blockierung der empfindlichen Gruppen notwendig wäre, wie z. B. bei der Permanganat-Oxydation von Diaceton-sorbose nach Reichstein²⁷⁾. Analog wie L-Sorbose ist auch D-Fructose durch Oxydation in 2-Keto-D-gluconsäure überführbar²⁸⁾.

Ascorbinsäure selbst, deren Oxydation mit Sauerstoff schon durch Metallionen, z. B. Eisen- oder Kupfer-Ionen, katalysiert wird, ist bei Gegenwart des Platin-Kohle-Katalysators unter mildesten Bedingungen äußerst leicht zu oxydieren. Bei 0 °C wird sie durch Luftdurchleiten in 80 min quantitativ und ohne wesentliche Nebenprodukte in Dehydro-ascorbinsäure umgewandelt²⁸⁾.

Blockierte Sorbose-Derivate sind in hohen Ausbeuten zu den Ketogulonsäuren katalytisch oxydierbar. So wird über die quantitative katalytische Oxydation von 2:3, 4:6-Di-isopropyliden-L-sorbose zu 2:3,4:6-Di-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure berichtet²⁹⁾. Auch Methyl- α -L-sorbosid läßt sich quantitativ katalytisch oxydieren³⁰⁾. Das gebildete Methylglykosid der 2-Keto-L-gulonsäure ist aber nicht ohne weitgehende Zerstörung der Molekel wieder zu spalten. Trenner³¹⁾ hat 2:3-Isopropyliden-L-sorbofuranose IVa der katalytischen Oxydation bei erhöhter Temperatur (60 °C)



unterworfen und erhielt 2:3-Isopropyliden-2-keto-furanosido-L-gulozuckersäure IVb, die er unter gleichzeitigem Abspalten des Isopropyliden-Restes in ein Ascorbinsäure-Derivat umwandeln konnte. Unter diesen Oxydationsbedingungen wird also außer der primären OH-Gruppe am C-Atom 1 auch die primäre Gruppe am C-Atom 6 oxydiert. Die Reaktion entspricht der Oxydation von Glucose zu Zuckersäure.

3.) Darstellung von Uronsäuren

Die katalytische Oxydation hat hier ein breites, vielseitiges Anwendungsfeld gefunden. Uronide werden vielfach für Stoffwechseluntersuchungen benötigt, und D-Glucuron-

²⁷⁾ T. Reichstein u. A. Grüssner, Helv. chim. Acta 17, 311 [1934].

²⁸⁾ K. Heyns u. H. Paulsen, unveröffentl.

²⁹⁾ Knoll AG. (B. Görlich), DBP. 935968 [1955]; Chem. Zbl. 56, 6243.

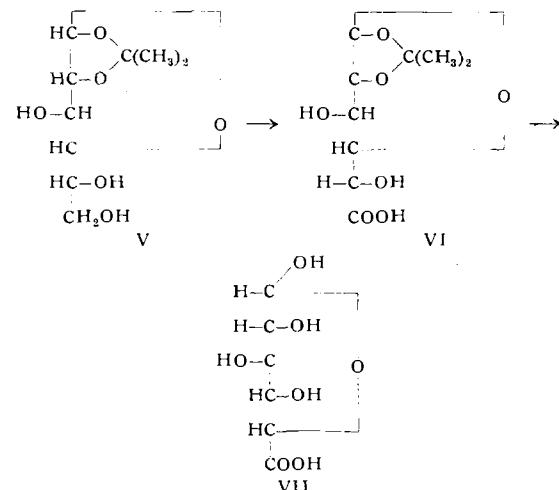
³⁰⁾ Private Mitteilg. v. Dr. Elder, Chicago.

³¹⁾ N. R. Trenner, USP. 2428438 [1947]; C. A. 42, 924 [1948]. USP. 2483251 [1949]; C. A. 44, 3521 [1950].

säure ist therapeutisch interessant geworden. Es fehlte jedoch lange an wirklich gangbaren Synthesen.

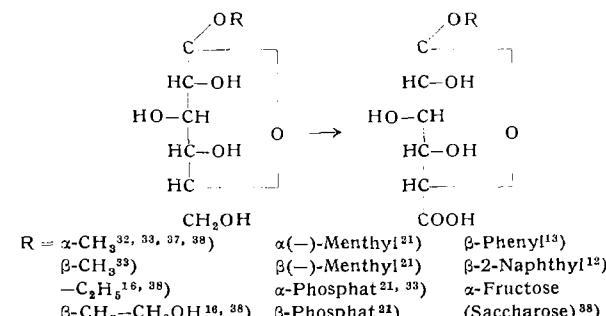
Eine Glucuronsäure-Synthese wurde möglich, indem zunächst die empfindliche reduzierende Gruppe am C-Atom 1 der D-Glucose in geeigneter Weise blockiert wurde. So ließ sich das Methyl- α -D-glucosid bei 60 °C in guten Ausbeuten zum Methyl- α -D-glucuronid katalytisch oxydieren^{32, 33)}. Die gebildete Säure wurde wieder durch laufende NaHCO_3 -Zugabe gebunden.

Methyl- α -D-glucuronid läßt sich aber nur in mäßiger Ausbeute wieder spalten, da ein erheblicher Teil der freigesetzten D-Glucuronsäure bei den notwendigen stark sauren Hydrolysebedingungen bereits zerstört wird. Fernandez-Garcia³⁴⁾ und Mehltretter³⁵⁾ gingen darum von 1:2-Isopropyliden-D-glucofuranose V aus.



Die bei der Oxydation entstehende 1:2-Isopropyliden-D-glucuronsäure VI läßt sich unter milden Bedingungen mit Oxalsäure zur freien D-Glucuronsäure VII spalten. Die Synthese liefert über 30% kristallisiertes D-Glucuronsäurelacton. Als Ausgangsprodukt läßt sich nach Mehltretter³⁶⁾ auch 1:2-Cyclohexyliden-D-glucofuranose, also das Acetal des Cyclohexanons, verwenden.

Glucoside der verschiedensten Typen sind in der Folgezeit katalytisch zu ihren Uroniden oxydiert worden. Eine zusammenfassende Übersicht geben die folgenden Formeln. Auch relativ empfindliche Verbindungen wie D-Glucose-1-phosphat (α - und β -Form) ließen sich oxydieren²¹⁾. Daneben ist das Verfahren auch auf die Synthese von Uroniden anderer Zucker angewendet worden. Marsh²¹⁾ und Barker³³⁾ oxydierten Methyl-D-galactopyranosid (α - und β -



³²⁾ C. L. Mehltretter, USP. 2562200 [1951]; C. A. 46, 3561 [1952].

³³⁾ S. A. Barker, E. J. Bourne u. M. Stacy, Chem. and Ind. 1951, 970.

³⁴⁾ R. Fernandez-Garcia, L. Amoros, H. Blay, E. Santiago, H. Soltero-Diaz u. A. Colon, El Crisol [Puerto Rico] 4, 40 [1950]; C. A. 45, 555 [1951].

³⁵⁾ C. L. Mehltretter, B. H. Alexander, R. L. Mellies u. C. E. Rist, J. Amer. chem. Soc. 73, 2424 [1951].

³⁶⁾ C. L. Mehltretter, Adv. Carbohydrate Chem. 8, 244 [1953].

²¹⁾ Corn Products Refining Co., EP. 679776 [1952].

³⁸⁾ Corn Products Refining Co., DBP. 886305 [1953]; Chem. Zbl. 54, 9138.

Form) und Methyl- α -mannopyranosid (α - und β -Form) zu den α -Galacturon- bzw. α -Mannuronsäure-Derivaten.

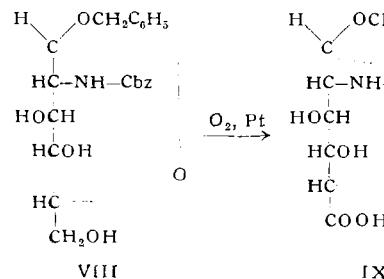
Von Overend und Mitarbeitern³⁹⁾ sind Desoxyzucker oxydiert worden: Methyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und Methyl-2-desoxy- α -D-galactopyranosid zu den Uroniden, 2-Desoxy-D-glucose zur 2-Desoxy-D-glucozuckersäure. Die Oxydationszeiten für die letzteren Reaktionen sind extrem lang (7–8 Tage), während die Oxydation der Glucose-Derivate etwa 10–20 h in Anspruch nimmt. In der Reihe der Pentosen ist die Darstellung des Methyl-D-arabinuronids beschrieben¹⁶⁾.

Schwierigkeiten bereitete zunächst die Oxydation von Phenylglucosiden. Nach Marsh²¹⁾ soll in geringen Mengen abgespaltenes Phenol als starkes Katalysatorgift wirken. Kwan-Chung Tsou und Seligman¹⁸⁾ gelang diese Oxydation, indem sie einen anderen Katalysator (reiner Platin-Katalysator nach Adams) verwendeten und bei 100 °C arbeiteten. Sie stellten auf diese Weise 2-Naphthyl- β -D-glucuronid¹²⁾ und Phenyl- β -D-glucuronid¹³⁾ dar.

4.) Oxydation von Aminozuckern

Auch für Aminozucker ist die katalytische Oxydation geeignet. Nach Heyns und Koch⁴⁰⁾ ist D-Glucosamin-hydrochlorid unter milden Bedingungen (30 °C) in Gegenwart der zur Bindung der HCl notwendigen Menge KHCO_3 direkt zu D-Glucosaminsäure oxydierbar, die wegen ihrer guten Kristallisationsfähigkeit leicht zu gewinnen ist. Dieses Verfahren ist der von Pringsheim und Ruschmann⁴¹⁾ angegebenen Oxydationsmethode mit Quecksilberoxyd vorzuziehen.

Zur Darstellung der bisher unbekannten D-Glucosaminuronäure (2-Amino-2-desoxy-D-Glucuronsäure) (X) war wegen den zur Oxydation der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 6 notwendigen schärferen Reaktionsbedingungen außer der Blockierung der Aldehyd-Gruppe am



C-Atom 1 außerdem ein weiterer Schutz der empfindlichen Amino-Gruppe am C-Atom 2 erforderlich. Am günstigsten erwies sich die Blockierung als N-Carbobenzoxy-Gruppe, die bei der Oxydationsreaktion genügende Stabilität zeigte. Sie verlieh den Produkten eine gute Kristallisationsfähigkeit und ließ sich überdies leicht durch Hydrierung wieder entfernen. So oxydierten Heyns und Paulsen⁴²⁾ zunächst Methyl-N-carbobenzoxy- α -D-glucosaminid zur Uronsäure, aus welcher durch Hydrierung freies Methyl- α -D-glucosaminuronid zu erhalten ist. Die Spaltung dieses Methylglycosids war jedoch unmöglich, so daß die Oxydation auf das Benzyl-N-carbobenzoxy- α -D-glucosaminid VIII übertragen wurde. Das recht schwer lösliche VIII ließ sich bei 95 °C in Suspension oxydieren, wobei die Uronsäure IX als Natriumsalz fortlaufend in Lösung ging. Das erhaltene Benzyl-N-carbobenzoxy- α -D-glucosaminuronid IX ist durch gleichzeitige hydrierende Abspaltung des Benzyl- und Carbobenzoxy-Restes in die schön kristallisierende freie D-Glucosaminuronäure (X) zu überführen.

³⁹⁾ W. G. Overend, F. Shafizadeh, M. Stacy u. G. Vaughan, J. chem. Soc. [London] 1954, 3633.

⁴⁰⁾ K. Heyns u. W. Koch, Chem. Ber. 86, 110 [1953].

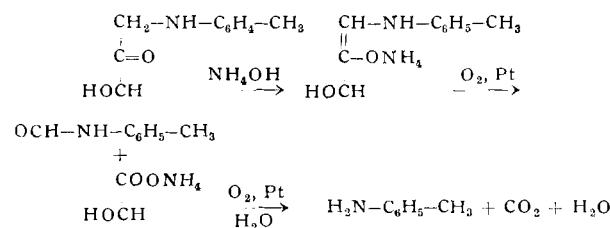
⁴¹⁾ P. Pringsheim u. G. Ruschmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 680 [1915].

⁴²⁾ K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. 88, 188 [1955].

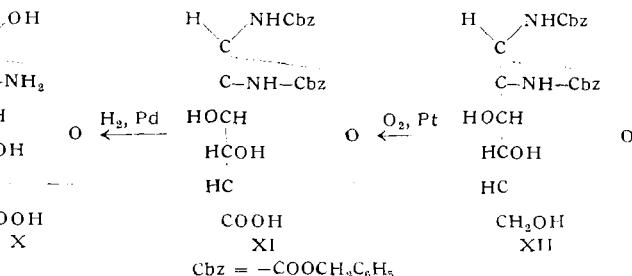
Eine weitere D-Glucosaminuronäure-Synthese⁴³⁾ zeigt die Anwendungsbreite des katalytischen Verfahrens. D-Glucosamin setzt sich in flüssigem Ammoniak zu 1-Amino-D-glucosamin um, welches als N,N'-Biscarbobenzoxy-1-amino-D-glucosamin (XII) isolierbar ist. Auch diese Verbindung, die immerhin ein N-Glykosid darstellt, kann in neutraler Lösung bei 90 °C zur Uronsäure (XI) oxydiert werden. Die hydrierende Spaltung und gleichzeitige Hydrolyse liefert wiederum D-Glucosaminuronäure.

Die D-Galactosaminuronäure (2-Amino-2-desoxy-D-galakturonsäure) erhielten erst kürzlich Heyns und Beck⁴⁴⁾, indem sie Benzyl-N-carbobenzoxy- α -D-galactosaminid zur Uronsäure oxyderten, dessen hydrierende Spaltung freie D-Galactosamin-uronsäure liefert. Die Isolierung ist etwas ungünstiger, da alle Verbindungen des D-Galactosamins wesentlich leichter löslich sind als die des D-Glucosamins.

Weygand und Bergmann⁴⁵⁾ untersuchten die Oxydation von Amadori-Produkten, also Derivaten des Isoglucosamins. Sie oxydierten p-Tolyl-isoglucosamin in ammoniakalischer Lösung (2 normal) bei 50 °C mit Platin-Kohle und stellten einen Abbau der Verbindung zu D-Arabonsäure fest. Es wird folgender Mechanismus angenommen:



Die Oxydation der enolisierten Amadori-Verbindung soll D-Arabonsäure und Formyltoluidid liefern, welches gespalten wird und dessen Formaldehyd-Anteil bei der Weiter-



oxydation Ameisensäure und Kohlendioxyd ergibt. Mit p-Anisyl- und p-Phenetethyl-D-isoglucosamin war der gleiche oxydative Abbau zu D-Arabonsäure möglich.

5.) Oxydation von Polyalkoholen

In der Reihe der Hexite haben Glattfeld und Gershon¹⁸⁾ besonders die katalytische Oxydation von Mannit und Dulcit eingehend untersucht. Als Katalysator wurde Platin-Dioxyd verwendet, welches mit dem Substrat zu Platin reduziert wurde. Ein äquivalenter Teil z. B. des Mannits oxydierte dabei bereits zu D-Mannose. Die Hauptmasse wurde dann mit Sauerstoff katalytisch weiteroxydiert (80–90 °C). Hierbei wurde in wässriger Lösung ohne Alkali-Zusatz gearbeitet, also unter Bedingungen, bei denen bevorzugt Aldehyde oder Ketone gebildet werden. Aus Mannit, der bei der Oxydation immer nur einen Zucker liefert, gleichgültig ob die primäre Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 1 oder 6 oxydiert wird, konnte durch katalytische Oxydation 35% D-Mannose als Phenylhydrazone oder 20% als Methylmann- α -nosid isoliert werden. Die Weiteroxydation von D-Mannose führt über D-Mannonsäure, D-Mannuronsäure

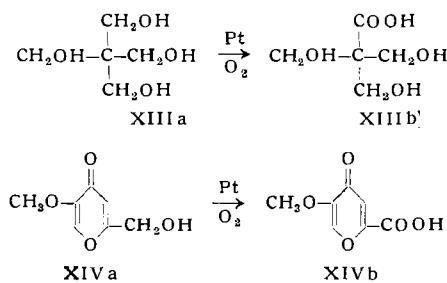
⁴³⁾ H. Paulsen, Dissertation Hamburg 1955.

⁴⁴⁾ K. Heyns u. M. Beck, unveröffentl.

⁴⁵⁾ F. Weygand u. A. Bergmann, Chem. Ber. 80, 261 [1947].

schließlich zu **D**-Mannozuckersäure, wobei alle Zwischenstufen im Gemisch vorliegen. Dulcit ergab analog zum Mannit **D,L**-Galactose in 30% Ausbeute als Phenylhydrazone.

Pentaerythrit (**XIIIA**), der vier gleichwertige primäre Hydroxyl-Gruppen enthält, wurde von *Heyns* und *Beck*⁴⁶) in Gegenwart von 1 Mol Alkali bei 35 °C zu Trimethylol-essigsäure (**XIIIB**) katalytisch oxydiert. Die Reaktion bleibt auf dieser Stufe weitgehend stehen, da offenbar die übrigen Hydroxyl-Gruppen schwerer oxydiert werden, sobald eine Carboxyl-Gruppe in der Moleköl vorhanden ist. Der Versuch der Weiteroxydation unter kräftigeren Bedingungen führt zum Abbau.

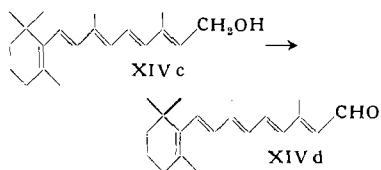


Kojisäure-monomethyläther (**XIVa**) kann nach *Heyns* und *Vogelsang*⁴⁷) bei einem p_H von 5–6 bei 65 °C zu Komensäure-methyläther (**XIVb**) katalytisch oxydiert werden. Freie Kojisäure wird dagegen bei der katalytischen Oxydation weitgehend zerstört und liefert nur geringe Mengen Komensäure. Eine Giftwirkung der phenolischen Gruppe der Kojisäure auf den Katalysator wurde nicht beobachtet (vgl.²¹).

6.) Oxydation ungesättigter Alkohole

Die katalytische Oxydation ungesättigter Alkohole ist bisher sehr wenig untersucht worden. Außer der Arbeit von *Strecker*⁹), der Zimtalkohol zu Zimtaldehyd oxydierte, hat sich *Delaby*⁴⁸) mit der Oxydation von α,β -ungesättigten Alkoholen beschäftigt. Allylalkohol wurde mit Palladium-schwarz zu Acrolein ohne Lösungsmittel bei 85 °C oxydiert.

Eine neue interessante Anwendungsmöglichkeit der katalytischen Oxydation von ungesättigten Verbindungen wurde erst kürzlich im Bereich der Carotinoide von *Karrer* und *Hess*^{49a}) aufgefunden. Sie oxydieren Vitamin A (**XIVc**) mit *Adams*-Katalysator in Eisessig



bei normaler Temperatur zu Retinin (Vitamin A-Aldehyd) **XIVd**.

C. Oxydation sekundärer Hydroxyl-Gruppen

1.) Oxydation von Cycliten

Erste Untersuchungen über selektive katalytische Oxydationen von sekundären Hydroxyl-Gruppen zu Ketonen stammen von *Heyns* und *Paulsen*⁴⁹) am myo-Inositol (**XVIa**). Es zeigte sich, daß myo-Inositol (**XVIa**) kataly-

⁴⁶) K. *Heyns* u. M. *Beck*, *Chem. Ber.* 89, 1648 [1956].

⁴⁷) K. *Heyns* u. G. *Vogelsang*, ebenda 87, 13 [1954].

⁴⁸) R. *Delaby*, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 182, 140 [1926].

^{48a}) P. *Karrer* u. W. *Hess*, *Helv. chim. Acta* 40, 265 [1957].

⁴⁹) K. *Heyns* u. H. *Paulsen*, *Chem. Ber.* 86, 833 [1953].

⁵⁰) Es wird hier die im angelsächsischen Schrifttum allgemein verwendete Nomenklatur von H. G. *Fletchers* jr., L. *Anderson* u. H. A. *Lardy*, *J. org. Chemistry* 16, 1238 [1951] und S. J. *Angyal* u. C. G. *MacDonald*, *J. chem. Soc. [London]* 1952, 686

tisch bei 60 °C in nahezu neutraler Lösung ohne Zusatz zu einem Monoketon mit Platinkatalysator auf Aktivkohle oxydierbar ist. Die Reaktion bleibt auf der Stufe des Monoketons stehen und liefert weiter oxydierte oder gar Ring-spaltprodukte nur in untergeordneter Menge. Oxydiert wird am myo-Inositol (**XVIa**) nur die einzige axiale Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 2, wobei myo-Inosose-(2) (**XVIb**)⁵¹) entsteht, welche auch durch bakterielle Oxydation von myo-Inositol mit *Acetobacter suboxydans*⁵²) erhältlich ist. Die katalytische Oxydation greift bevorzugt axiale Hydroxyl-Gruppen an und entspricht in ihrer Selektivität durchaus der bakteriellen Oxydation. Auch der Sequoyit⁵³) (**XVIIa**), ein 5-O-Methyläther des myo-Inosits, läßt sich leicht spezifisch an der axialen OH-Gruppe an 2 zum meso-Inosose-(2)-Derivat (**XVIIb**) oxydieren⁵⁵).

Weitere katalytische Oxydationen von fast allen Inositen vor allem durch *Angyal* und *Pitman*⁵⁴) sowie *Anderson* und *Post*⁵⁵) bestätigten das Prinzip der Selektivität der Oxydation der axialen Hydroxyl-Gruppen. Es wird immer nur eine axiale Hydroxyl-Gruppe oxydiert, so daß auch bei Inositen mit mehreren axialen Hydroxyl-Gruppen stets nur das Monoketon entsteht. Bei den gebildeten Inososen, die noch weitere axiale Hydroxyl-Gruppen enthalten, sind diese offenbar nicht mehr ohne weiteres oxydativ angreifbar.

Besitzt ein Inositol zwei axiale Hydroxyl-Gruppen, so werden diese für sich im allgemeinen gleichmäßig oxydativ angegriffen. So erhält man nach *Angyal*⁵⁴) aus epi-Inositol (**XXIIa**) racemische **D,L-epi-Inosose-(2)** (**XXIIb**) und aus neo-Inositol (**XXIIIa**) nur neo-Inosose-(2) (**XXIIIb**), da hier beide Oxydationsmöglichkeiten das gleiche Produkt liefern. Die letztere Oxydation ist auch von *Allen*⁵⁶) ausgeführt worden, der anschließend durch Hydrierung des Phenylhydrazons der neo-Inosose-(2) (**XXIIIb**) mit Platin das neo-Inosamin-(2) synthetisieren konnte, welches kürzlich von *Patrick* und Mitarbeitern¹⁴) aus einem dem Hygromycin ähnlichen Antibioticum isoliert worden ist.

D-Inositol (**XVIIIA**) und **L**-Inositol (**XXa**) mit je zwei axialen Hydroxyl-Gruppen liefern nach *Anderson*⁵⁵) nur **L**-myo-Inosose-(1) (**XVIIb**) bzw. **D**-myo-Inosose-(1) (**XXb**), da in beiden Fällen beide axialen Gruppen gleichwertig sind. Die bakterielle Oxydation von **L**-Inositol (**XXa**) und auch von neo-Inositol (**XXIIIa**) führt zum Unterschied dazu zu Diketonen. Beim Pinit (**XIXa**) und beim Quebrachit (**XXIa**), beides Methyläther von **D**- bzw. **L**-Inositol (**XVIIIA**, **XXa**) sind dagegen jeweils die beiden axialen Hydroxyl-Gruppen nicht mehr gleichwertig. Hier zeigt sich nun eine neue Selektivität der katalytischen Oxydation, denn nach *Anderson* und *Post*⁵⁵) wird beim Pinit (**XIXa**) und Quebrachit (**XXIa**) von den beiden dargebotenen axialen Hydroxyl-Gruppen nur eine auswählend oxydiert, und es werden nur die Inososen **XIXb** und **XXIb** erhalten. Das

benutzt. Das Präfix *myo*- ist der Silbe *meso*- gleichzusetzen. Es ist *meso*-Inositol gleich *myo*-Inositol, *meso*-Inosose-(2) gleich *myo*-Inosose-(2) u. a. Prof. Dr. Th. *Posternak*, Genf, danken wir für den Hinweis auf die Empfehlungen der Nomenklaturkommission der IUPAC, die für die Beibehaltung von *meso*-Inositol eintritt. (Bull. Soc. chim. biol. 38, 298 [1956]). Die Auffassungen über die Nomenklaturfragen sind demnach bedauerlicherweise nicht einheitlich.

⁵¹) G. *Hesse*, B. *Banerjee* u. H. *Schildknecht*, *Experientia* 13, 31 [1957]) vermuten in den Reizhormonen für Mimosiden die von *Heyns* und *Paulsen*⁴⁹) beschriebene und von H. v. *Euler* und A. *Glaser* (Ark. Kemi 8, 61 [1954]) isolierte Redukton-Form der Inososen oder ein weiteres Inosose-Umwandlungsprodukt.

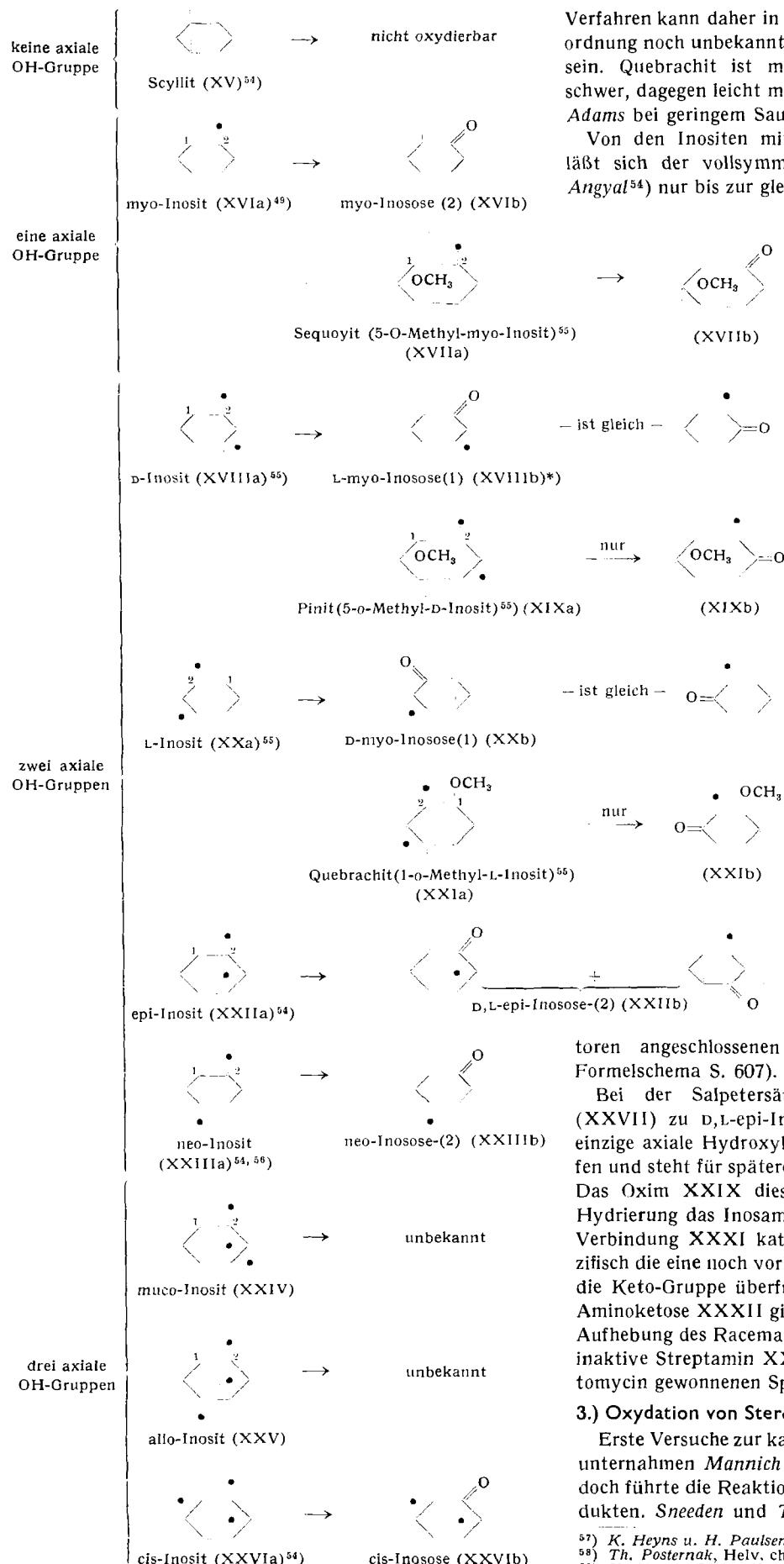
⁵²) A. J. *Kluyver* u. A. G. J. *Boezaardt*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 58, 956 [1939].

⁵³) L. *Anderson*, E. S. *DeLuca*, A. *Bieder* u. G. G. *Post*, *J. Amer. chem. Soc.*, 79, 1171 [1957].

⁵⁴) Prof. Dr. S. J. *Angyal*, Sydney, möchten wir danken, daß er uns freundlicherweise seine noch unveröffentlichten Ergebnisse mitteilte und bereitwillig die Zustimmung zur Aufnahme in dieses Übersichtsreferat gab.

⁵⁵) J. Amer. chem. Soc., im Druck. Prof. Dr. L. *Anderson*, Madison, sind wir gleichfalls für die Übermittlung seiner bisher unveröffentlichten Ergebnisse zu besonderem Dank verpflichtet.

⁵⁶) G. R. *Allen* jr., J. Amer. chem. Soc. 78, 5691 [1956].



Axiale OH-Gruppen sind durch • gekennzeichnet.

* Nomenklatur vgl. ⁵⁰

Verfahren kann daher in manchen Fällen zur sterischen Zuordnung noch unbekannter Inositol-Derivate von Bedeutung sein. Quebrachit ist mit Platin-Kohle-Katalysator nur schwer, dagegen leicht mit reinem Platin-Katalysator nach Adams bei geringem Sauerstoff-Druck zu oxydieren.

Von den Inositen mit drei axialen Hydroxy-Gruppen läßt sich der vollsymmetrische cis-Inositol XXVIa nach Angyal ⁵⁴) nur bis zur gleichfalls symmetrischen cis-Inosose XXVIb oxydieren. Die anderen

Inosite, muco-Inositol (XXIV) und allo-Inositol (XXV) sind in ihrer Reaktionsweise noch nicht voll aufgeklärt. Scyllit (XV), welcher keine axiale, sondern nur äquatoriale Hydroxyl-Gruppen besitzt, ist überhaupt nicht durch katalytische Oxydation unter üblichen Bedingungen angreifbar ⁵⁴).

2.) Oxydation von Aminocycliten

Aminocyclite lassen sich im Gegensatz zu Inosinen weiteroxydieren, wenn sie noch axiale Hydroxyl-Gruppen besitzen. Das Prinzip der Selektivität der katalytischen Oxydation gegenüber axialen Hydroxyl-Gruppen ist auch hier erfüllt. Allerdings muß die empfindliche Amino-Gruppe während der Oxydation geschützt werden, was am günstigsten mittels der Carbobenzoxy-Gruppe geschieht. Heyns und Paulsen ⁵⁷) haben so N-Carbobenzoxy-D, L-myoinosamin-(4) (XXXI) zu N-Carbobenzoxy-D, L-2-keto-myoinosamin-(4) (XXXII) katalytisch mit Adams-Platin-Katalysator oxydiert und so erstmals eine cyclische Aminoketose erhalten. Diese Reaktion ist die wichtigste Zwischenstufe einer von den Autoren angeschlossenen Streptamin-Synthese (vgl. Formelschema S. 607).

Bei der Salpetersäure-Oxydation von myo-Inositol (XXVII) zu D,L-epi-Inosose-(2) ⁵⁸) (XXVIII) bleibt die einzige axiale Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 2 unangegriffen und steht für spätere Oxydationen noch zur Verfügung. Das Oxim XXIX dieser Inosose liefert durch „trans“-Hydrierung das Inosamin XXX ⁵⁹), dessen Carbobenzoxy-Verbindung XXXI katalytisch oxydiert wird, wobei spezifisch die eine noch vorhandene axiale Hydroxyl-Gruppe in die Keto-Gruppe überführt wird. Das Oxim XXXIII der Aminoketose XXXII gibt durch „trans“-Hydrierung unter Aufhebung des Racemats nur eine Verbindung, das optisch inaktive Streptamin XXXIV, welches mit dem aus Streptomycin gewonnenen Spaltprodukt identisch ist.

3.) Oxydation von Steroiden

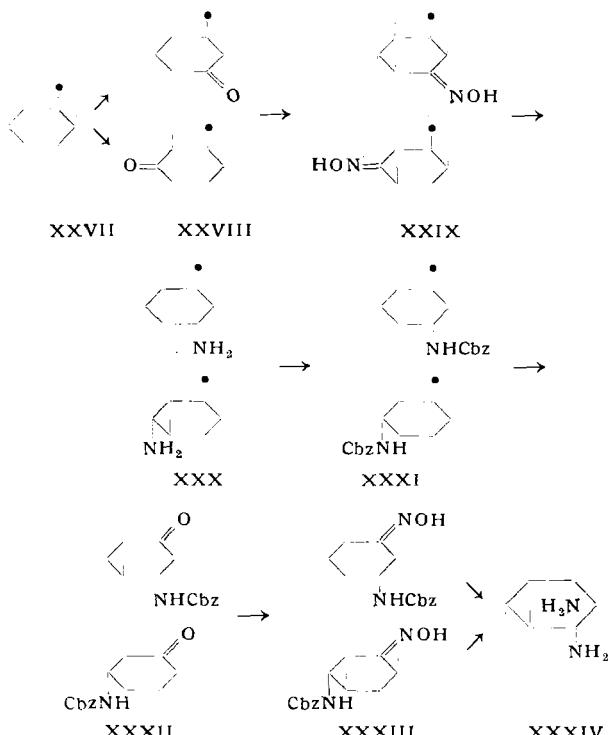
Erste Versuche zur katalytischen Oxydation an Steroiden unternahmen Mannich und Sievert ¹⁵) am Ouabagenin, jedoch führte die Reaktion nicht zu klar übersichtlichen Produkten. Sneeden und Turner ^{19, 60}) haben diese Substan-

⁵⁷) K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. 89, 1152 [1956].

⁵⁸) Th. Posternak, Helv. chim. Acta 19, 1333 [1936]; 25, 746 [1942]. H. Straube-Rieke, H. A. Lardy u. L. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 75, 694 [1953].

⁵⁹) R. P. A. Sneeden u. R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. 77, 130 [1955].

gruppe systematisch untersucht und zunächst Cholestanol und Oxycholansäureester als Modellsubstanzen oxydiert. Sie arbeiteten in Essigester als Lösungsmittel mit einem Adams-Platin-Katalysator bei Zimmertemperatur. Cholestan-3 α -ol und Cholestan-3 β -ol ließen sich ohne wesentlichen Unterschied zu Cholestan-3-on oxydieren. Daraus ergibt sich, daß bei Steroiden die Reaktionsgeschwindigkeit der Oxydation von axialen und äquatorialen Hydroxyl-Gruppen, wenigstens für die Hydroxyl-Gruppen am C-Atom 3, sich nicht so erheblich unterscheiden wie bei den Cycliten.



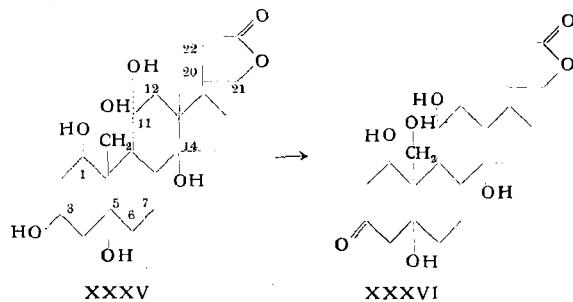
$\text{Cbz} = -\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; XXVIII–XXXIII sind Racemate, deren beide Antipoden dargestellt sind. Axiale OH-Gruppen sind mit \bullet gekennzeichnet.

Die Oxydation von 3 α -Hydroxy-cholansäure-methylester, 3 α , 6 α -Dihydroxy-cholansäure-methylester, 3 α , 12 α -Dihydroxy-cholansäure-methylester und 3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy-cholansäure-methylester liefert in jedem Falle nur die 3-Keto-Verbindung. Die Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 3 zeichnet sich also durch besonders leichte katalytische Oxydierbarkeit gegenüber den anderen Hydroxyl-Gruppen aus. Der Grund kann die besondere Lage dieser Gruppe an der äußersten Spitze der Moleköl sein, die für eine dehydrierende Absorption an den Katalysator besonders günstig erscheint. Im Gegensatz zur katalytischen Oxydation ist bei der Chromsäure-Oxydation in Eisessig die Reihenfolge der Oxydierbarkeit der Hydroxyl-Gruppen gerade umgekehrt. Sowohl bei AB-cis- als auch bei AB-trans-verknüpften Steroiden ist von den hier betrachteten Hydroxyl-Gruppen die am C-Atom 3 (axial und äquatorial) die am langsamsten oxydierbare Gruppe⁶¹⁾. Cholesterin ließ sich katalytisch bisher nicht oxydieren.

Sneeden und Turner⁶⁰⁾ haben diese Selektivität der Oxydation der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 3 auch am Herzgiftgenin (Cardenolid) Dihydro-ouabagenin (XXXV) gefunden, welches sie zum Keton XXXVI oxydierten. Die Sonderstellung der Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 3 ist so bedeutend, daß sie mit Vorrang zur Keto-Gruppe oxydiert

⁶¹⁾ L. Fieser u. M. Fieser: Natural Products related to Phenanthrene, 3. Aufl., S. 126, New York [1949]. J. Schreiber u. A. Eschenmoser, Helv. chim. Acta 38, 1529 [1955].

wird, obwohl in der Moleköl noch eine primäre Hydroxyl-Gruppe am C-Atom 19 vorhanden ist, an der kein Angriff stattfindet.



D. Arbeitsvorschriften

1.) Katalysatorherstellung

a) Platin 10 % auf Kohle durch Hydrierung: 45 g Carboraffin (Merck) werden in 1 l Wasser und 10 ml konz. HCl suspendiert und 50 ml einer Lösung hinzugefügt, die 5 g Platin als Platinchlorwasserstoffsäure enthält. Es wird in einem 2-l-Gefäß hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wird der Katalysator gut ausgewaschen und bei 50 °C im Vakuum getrocknet

b) Platin 10 % auf Kohle durch Formaldehyd-Reduktion: 90 g Carboraffin (Merck) werden mit einer Lösung von 10 g Platin als Platinchlorwasserstoffsäure in 600 ml Wasser in einem 1,5-l-Gefäß verrührt. Es wird mit NaHCO_3 neutralisiert, auf 80 °C erhitzt und innerhalb von 45 min unter mechanischem Rühren portionsweise mit 55 ml 38 proz. Formaldehyd-Lösung versetzt. Dabei ist durch gleichzeitige Zugabe von NaHCO_3 die gebildete Ameisensäure zu neutralisieren, damit die Lösung stets schwach alkalisch bleibt. Die Lösung wird noch weitere 2 h unter Rühren auf 80 °C gehalten. Nach dem Erkalten wird der Katalysator abgesaugt, gründlich ausgewaschen und an der Luft oder bei 50 °C im Vakuum getrocknet.

c) Reiner Platinkatalysator: 0,5 g Platindioxyd nach Adams werden in dem Lösungsmittel (10 ml), in welchem oxydiert werden soll (z. B. Wasser, Essigester, Benzin), vorhydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird das Gefäß mehrfach unter Nachfüllen mit Luft sorgfältig evakuiert, um den Wasserstoff möglichst weitgehend zu entfernen. Der Katalysator wird feucht verwendet und aufbewahrt.

2.) 2-Keto-L-gulonsäure aus L-Sorbose¹⁹⁾

180 g L-Sorbose werden in 5 l dest. Wasser gelöst, mit 100 g NaHCO_3 in 4 l Wasser versetzt und nach Zugabe von 200 g Katalysator (5 % Platin auf Kohle, dargestellt nach 1a) in einer 15-l-Flasche 54 h offen unter Luftzutritt geschüttelt. Der Umsatz beträgt dann 62 % 2-Keto-L-gulonsäure. Zur Überprüfung der Reaktion wird am besten die gebildete 2-Keto-L-gulonsäure quantitativ bestimmt¹⁹⁾. Nach Abtrennen des Katalysators wird mit verd. NaOH die Lösung auf pH 8 eingestellt und die Oxalsäure mit Calciumacetat ausgefällt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, wobei sich das Natriumsalz der 2-Keto-L-gulonsäure abscheidet. Der zurückbleibende dickflüssige, von Kristallen durchsetzte Sirup erstarrt beim Stehen. Er wird mit Methanol-Wasser 60:40 verrieben, worauf sich 118 g Na-Salz (50 % d.Th.) abtrennen lassen. Aus der Mutterlauge sind nach Klären mit Kohle und Eindampfen noch 8–10 g Na-Salz zu gewinnen. 8 % 2-Keto-L-gulonsäure bleiben unisolierbar im Restsirup, der noch 8 % L-Sorbose enthält. Das Na-2-keto-L-gulonat wird aus Wasser-Alkohol umkristallisiert (Fp 145 °C [Zers.]). Es enthält 1 Mol H_2O , welches über P_2O_5 zu entfernen ist. $[\alpha]_D^{24} = -24,4^\circ$ (C = 1,8 Wasser).

3. D-Glucuronsäure aus 1,2-Isopropyliden-D-glucofuranose³⁵⁾

60 g 1,2-Isopropyliden-glucofuranose (V) und 6,3 g NaHCO_3 werden in 900 ml Wasser in einem 3-l-Dreihalskolben gelöst. Nach Zugabe von 6,3 g Katalysator (13 % Platin auf Kohle, dargestellt nach 1b) wird die Lösung mit einem kräftigen Rührer (3000 Umdreh./min) heftig durchmischt und durch ein Einleitungsrohr ein Preßluftstrom (etwa 112 l/h) eingeblasen, welcher durch Waschen mit konz. H_2SO_4 zuvor gereinigt worden war. (Die Preßluft muß wegen der Katalysatorvergiftung schmiermittelfrei sein. Bei Verwendung von Sauerstoff bestehen derartige Bedenken nicht.) Die Reaktionstemperatur von 50 °C wird durch Thermostaten konstant gehalten. Nach 1,25 h ist das pH der Lösung auf 7,5 gesunken; es werden wiederum 6,3 g NaHCO_3 hinzugefügt. Insgesamt werden innerhalb von 7 h dreimal 6,3 g NaHCO_3 zur Aufrechterhaltung

des p_{H} -Wertes hinzugegeben. Nach 11,5 h ist die Reaktion beendet. Der Katalysator wird abgesaugt, gut ausgewaschen und die Lösung auf 200 ml im Vakuum eingeengt, vorsichtig mit konz. HCl auf p_{H} 2 gebracht und zehnmal mit 200 ml Essigester extrahiert. Die mit Na_2SO_4 getrockneten Extrakte geben nach dem Einengen im Vakuum 35 g (53,5 % d.Th.) kristallisierte 1,2-Isopropyliden- α -glucuronsäure (VI), F_p 140–143 °C, als Rückstand. Das aus Essigester umkristallisierte Produkt hat F_p 145–146 °C, $[\alpha]_{D}^{25} -7,4$ (C = 2,34 Wasser). Durch Hydrolyse mit Oxalsäure ist daraus die freie α -Glucuronsäure zu erhalten^{33).}

4.) Darstellung von α -Glucosaminuronäure⁴²⁾

15 g α -Benzyl-N-carbobenzoxy- α -glucosaminid VIII werden mit 6 g Adams-Katalysator (dargestellt nach 1c) in 1500 ml Wasser in einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und ausgezogenem Einleitungsrohr suspendiert. Unter Rühren (1800 Umdreh./min) und Einblasen eines Sauerstoff-Stroms (5–10 Blasen/sek) wird bei 80 °C oxydiert. 4,1 g NaHCO_3 in 50 ml Wasser werden kontinuierlich zugefügt, um das p_{H} der Lösung zwischen 7,0–8,0 zu halten. Die Hälfte des NaHCO_3 wird in etwa 2 h verbraucht. Das unlösliche Glykosid (VIII) geht dabei entsprechend der Oxydation als Na-Salz des Uronids IX in Lösung. Die Reaktion ist nach 12 h beendet. Eine herausgenommene Probe soll dann in der Kälte nicht mehr gel-artig erstarren. Die Reaktion kann unterbrochen werden, dies ist oft sogar vorteilhaft. Nach Abtrennen und Auswaschen des Katalysators wird auf 300 ml eingeengt. Die dabei sich ausscheidenden Schleimstoffe (Ausgangsmaterial) werden durch Schütteln mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ und Quarzsand in eine filtrierbare oder zentrifugierbare Form gebracht. Die Lösung muß schwach alkalisch bleiben, da sonst die Säure bereits ausfällt. Aus dem Filtrat wird die Uronsäure mit 6 ml konz. HCl ausgefällt und aus 1 l heißem Wasser unter Entfärbung mit Tierkohle umkristallisiert. Ausbeute 6 g (40 % d.Th.), F_p 186 °C (Zers.), $[\alpha]_{D}^{20} +132,3$ (C = 2,5 in Pyridin). Aus diesem Uronid IX ist durch Hydrierung mit Pd-Katalysator die freie α -Glucosaminuronäure X erhältlich.

5.) Trimethyolessigsäure aus Pentaerythrit⁴⁶⁾

30 g Pentaerythrit in 1,8 l Wasser werden mit 20 g Katalysator (10 % Platin auf Kohle, dargestellt nach 1b) versetzt und die Lösung mit 40 ml 8 proz. NaHCO_3 -Lösung auf p_{H} 6,2 eingestellt. Unter kräftigem Rühren (Dreihalskolben) wird Sauerstoff eingeblasen; Reaktionstemperatur 35 °C. Das p_{H} der Lösung nimmt zu Beginn schnell ab und wird durch laufende Zugabe von NaHCO_3 -Lösung zwischen 6 bis 7 gehalten. Mit der Zeit sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit, so daß der NaHCO_3 -Verbrauch erheblich langsamer wird. Nach 8 h wird die Reaktion abgebrochen; etwa 180–200 ml NaHCO_3 -Lösung also 65 % d.Th. sind dann verbraucht. Nach Abtrennen des Katalysators wird die Lösung im

Vakuum auf 100 ml eingeengt und über einen basischen Austauscher (Lewatit MN, OH-Form) gegeben. Die Trimethyolessigsäure wird mit 30 proz. Essigsäure vom Austauscher eluiert. Die Eluate werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert nach kurzer Zeit. Umkristallisieren aus Isopropanol, jedoch kristallisiert die Säure nur langsam aus. Ausbeute 50 % d.Th., F_p 210–213 °C.

6.) myo-Inosose-(2) aus myo-Inositol^{49, 62)}

7,5 g myo-Inositol in 500 ml Wasser werden mit 4 g Adams-Katalysator (dargestellt nach 1c) im Dreihalskolben unter kräftigem Rühren und Einleiten von Sauerstoff bei 45 °C oxydiert. Die Reaktion läßt sich durch Bestimmung des Reduktionswertes mittels Fehling-Titration⁴⁹⁾ verfolgen. Nach 3 $\frac{1}{3}$ h ist der maximale Reduktionswert, etwa 75–80 % Umsatz, erreicht. Das gleiche Ergebnis wird mit dem Pt-Kohle-Katalysator nach 1a erzielt, wenn im Kluyverschen Belüftungskolben unter Luftdurchsaugen bei 70–75 °C 8 h oxydiert wird. Nach Abtrennen des Katalysators wird die Lösung auf 20 ml im Vakuum eingeengt, unter Kühlung mit einer Lösung von 8 g Phenylhydrazin und 1 g Na-acetat in 15 ml 50 proz. Essigsäure versetzt und gekühlt 40 min kräftig gerührt, wobei der sich bald abscheidende dicke Brei mit Wasser verdünnt wird. Das rote Produkt (6 g) wird zur Entfernung des Farbstoffes in 15 ml Äthanol suspendiert und mit Äthanol nachgewaschen. Das verbleibende rohe Phenylhydrazon (5 g) wird mit 50 ml Äthanol, 5 ml frisch dest. Benzaldehyd und 2 ml Eisessig 5 min erhitzt, bis sich fast alles gelöst hat oder fein suspendiert ist. Nach Zugabe von 250 ml siedendem Wasser wird nochmals 3–5 min gekocht. Die gut ausgeätherte Lösung wird mit Tierkohle entfärbt und im Vakuum auf etwa 5 ml eingeengt. Es wird heißes Methanol (25 ml) bis zur beginnenden Trübung zugefügt. Beim Erkalten scheidet sich myo-Inosose-(2) (2 g) in schönen Prismen ab. F_p 198 °C (Zers.).

7.) Oxydation von 3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy-cholansäure-methylester¹⁹⁾

200 mg Katalysator werden nach 1c in Essigester hergestellt und in einer Lösung von 410 mg 3 α , 7 α , 12 α -Trihydroxy-cholansäure-methylester in 25 ml Essigester suspendiert. Die Mischung wird in Sauerstoff-Atmosphäre in einer geschlossenen Hydrierapparatur kräftig magnetisch gerührt. Nach 16 h ist die Sauerstoff-Aufnahme beendet. Der Katalysator wird entfernt und die Lösung eingeengt. Der rohe Rückstand wird aus verd. Äthanol umkristallisiert und ergibt 290 mg 3-Keto-7 α , 12 α -dihydroxy-cholansäure-methylester (70 % d.Th.), F_p 173–175 °C.

Eingegangen am 11. März 1956 [A 798]

³³⁾ Verbesserte Variante des Verfahrens.

Analytisch-technische Untersuchungen

Identifizierung von Uran-Spaltprodukten durch Papierchromatographie

Von Doz. Dr. H. GÖTTE und Dr. DORIS PÄTZE

Max-Planck-Institut für Chemie, Mainz

Während bisher nur künstliche Mischungen von Uran-Spaltprodukten papierchromatographisch getrennt wurden, wird hier gezeigt, daß mit einfachen Mitteln der qualitative Nachweis der wichtigsten Elemente echter Uran-Spaltungsgemische möglich ist, soweit die Halbwertszeit 5 h übersteigt. Es wurden Uran-Proben benutzt, die 6 Tage bis 3 Monate im Reaktor bestrahlt worden waren.

In einer früheren Arbeit¹⁾ wurde gezeigt, daß sich künstliche Gemische der nicht mit Schwefelwasserstoff fällbaren Uran-Spaltprodukte papierchromatisch identifizieren lassen. Dazu wird das zu analysierende Gemisch der Radionuklide zusammen mit einer Mischung der Elemente, denen sie zugehören können, chromatographiert. Die in nachweisbaren Mengen anwesenden Elemente dienen dabei als Träger für ihre unsichtbar vorliegenden radioaktiven Isotope. Im entwickelten Chromatogramm sind demnach die Flecken aller der Elemente radioaktiv, deren radioaktive Isotope im un-

bekannten Gemisch vorlagen. Die Radioaktivität der Farbflecken weist man nach, indem man die Chromatogramme unter einem engen Abschirmspalt, über dem sich ein Geiger-Müller-Zählrohr befindet, durchzieht und die Aktivitätsverteilung auf den Streifen auszählt. Das Prinzip dieses Verfahrens wurde zuerst von Lederer auf den Nachweis von Radio-Kobalt in ^{55}Fe -Präparaten angewendet²⁾. Die Radioaktivität läßt sich auch autoradiographisch nachweisen.

¹⁾ H. Götte u. D. Pätz, Z. Elektrochem. 58, 636–41 [1954].

²⁾ A. Michalowicz u. M. Lederer, J. Physique Radium 13, 669–70 [1952].