

Beschreibung der Versuche

Bis-[α -pyridyl]-keton(III) aus α -Pyridil(I): 21.2 g Pyridil wurden mit 22.3 g Bleioxyd in der Reibschale innig vermischt. Das Gemisch wurde in einem Claisen-Säbelkolben zunächst so lange im Ölbad bei 140° unter häufigem Umrühren erhitzt, bis die anfänglich lebhafte Entwicklung von Kohlendioxyd beendet war. Die Masse schmolz schon unterhalb des Schmelzpunktes von Pyridil (155°) und nahm eine dunkelrotbraune Färbung an. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei 3 Torr destilliert. Es wurde ein bei 160° übergehendes helles Destillat erhalten, das beim Abkühlen blaßgelb erstarrte; Ausb. an Keton III 4.5 g. Aus Benzin farblose, äußerst leicht in Wasser lösliche Kristalle von brennendem Geschmack; Schmp. 54°.

$C_{11}H_8ON_2$ (184.2) Ber. C 71.72 H 4.38 N 15.21
Gef. C 71.99, 72.13 H 4.32, 4.33 N 14.98, 15.12

Beim Erhitzen des Ketons mit der gleichen Menge gepulvertem Kaliumhydroxyd entsteht ein Destillat von Pyridin. In dem vorsichtig neutralisierten Rückstand fällt auf Zusatz von Kupferacetat-Lösung das blauviolette Kupfersalz der Picolinsäure aus.

Das Keton III bildet ein Hydrochlorid vom Schmp. 154° (Zers.) sowie ein Pikrat vom Schmp. 180–181°.

Bis-[6-methyl-pyridyl-(2)]-keton (IV) aus 6,6'-Dimethyl- α -pyridil (II): 15 g 6,6'-Dimethyl- α -pyridil (II) und 19.5 g Bleioxyd wurden vermischt und innerhalb 20 Min. auf 120° erhitzt. Bei dieser Temperatur begann die CO₂-Entwicklung. Innerhalb weiterer 20 Min. wurde die Temperatur langsam auf 147° gesteigert und so lange auf dieser Höhe gehalten, bis auch nach Evakuierung keine CO₂-Entwicklung mehr festzustellen war. Hieran schloß sich eine Vak.-Destillation des Reaktionsgemisches, die bei etwa 2 Torr ein bei 152–156° übergehendes gelbes Öl ergab, das nach kurzer Zeit zu Nadeln erstarrte. Aus Ligroin erhielt man 2.5 g Keton IV in farblosen Nadeln vom Schmp. 62.5°.

$C_{13}H_{12}ON_2$ (212.2) Ber. C 73.56 H 5.70 N 13.20 Gef. C 73.76 H 5.77 N 13.01

19. Kurt Heyns und Wolfgang Koch: Oxydative Umwandlungen an Kohlenhydraten, VI. Mitteil.: Katalytische Oxydation von *d*-Glucosamin zu *d*-Glucosaminsäure*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 3. Juli 1952)

Bei Anwesenheit eines Platin-Katalysators läßt sich *d*-Glucosamin in 37-proz. Ausbeute bei p_H 7 zu *d*-Glucosaminsäure oxydieren. Zur Oxydation von *N*-Acetyl-*d*-glucosamin läßt sich das Verfahren nicht anwenden.

Für synthetische Arbeiten benötigten wir größere Mengen an Glucosaminsäure. Ihre übliche Darstellung durch Oxydation von Glucosamin-hydrochlorid mit gelbem Quecksilberoxyd und anschließende Zersetzung des gebildeten Quecksilbersalzes mit Schwefelwasserstoff¹) verläuft nur mit geringen und unterschiedlichen Ausbeuten und führt außerdem zu Produkten, die mit schwer abtrennbaren Schwefelverbindungen verunreinigt sind. Versuche, die Oxydation in Analogie zur Gluconsäure-Darstellung aus der Aldose mittels Broms und Alkalies durchzuführen, verliefen noch unbefriedigender, da der oxydative Angriff offensichtlich bevorzugt an der Aminogruppe erfolgt und eine vorherige Acetylierung und Abspaltung des Acetys nach der Oxydation umständlich ist und die Ausbeuten

*) V. Mitteil.: K. Heyns u. W. Stein, Liebigs Ann. Chem. 558, 194 [1947].

¹) P. Pringsheim u. G. Ruschmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 680 [1915].

im Endeffekt kaum verbessert. Die Einwirkung von chemischen Oxydationsmitteln auf Glucosamin führt zu noch unübersichtlicheren Verhältnissen, als es bei Kohlenhydraten an sich schon der Fall ist.

In vorangehenden Arbeiten^{2,3)} konnte gezeigt werden, daß die katalytische Oxydation von Kohlenhydraten unter Verwendung von geeigneten Edelmetall-Katalysatoren mit Luft oder Sauerstoff bei Einhaltung geeigneter Bedingungen hinsichtlich Konzentration, Temperatur, anwesender Begleit-substanzen und p_H -Werten eine beachtliche Spezifität aufweist und die präparative Gewinnung von Carbonsäuren durch vorzugsweise Oxydation bestimmter Aldehyd- oder prim. Alkoholgruppen in guten Ausbeuten ermöglicht.

So lassen sich *l*-Sorbose in 2-Keto-*l*-gulonsäure, *d*-Fructose in 2-Keto-*d*-gluconsäure²⁾, Aldohexosen und Aldopentosen sowie Disaccharide in die entsprechenden Aldonsäuren³⁾ überführen, wenngleich vor allem im letztergenannten Falle die Umsetzung unter offensichtlich wenig veränderten Bedingungen andere Wege gehen kann. Vermittels der gleichen katalytischen Reaktion gelingt auch die Darstellung entsprechender Derivate der Glucuronsäure, wenn 1,2-Isopropyliden-*d*-glucose nach C. L. Mehltretter, B. H. Alexander, R. Z. Mellies und C. E. Rist⁴⁾ oder Methyl-*d*-glucosid⁵⁾ verwendet werden, wobei die freie Glucuronsäure durch nachfolgende Acetal- oder Glucosid-Spaltung erhältlich ist.

Wir fanden nunmehr, daß man aus *d*-Glucosamin auch die *d*-Glucosaminsäure vorteilhaft im präparativen Ausmaß erhalten kann, wenn man sich der katalytischen Oxydation bedient, wenn auch die hier erhältlichen Ausbeuten geringer sind als bei den reinen Kohlenhydraten. Die Verhältnisse liegen insofern ungünstiger als bei Verwendung von Glucose, als das Glucosamin in neutraler und schwach alkalischer wäßriger Lösung wesentlich unbeständiger ist. Es neigt u.a. dazu, durch Reaktion der Carbonyl- und Aminogruppe zweier Moleküle Pyrazinringe zu bilden⁶⁾. Kürzlich beobachteten wir, daß schon neutrale Glucosamin-Lösungen merklich Luftsauerstoff aufnehmen⁷⁾. Mit zunehmendem p_H wächst der Betrag dieser Sauerstoff-Aufnahme stark an. Glucosaminsäure wird jedoch in Abwesenheit von Katalysatoren nicht gebildet, die Sauerstoffaufnahme steht also im Zusammenhang mit unerwünschten Nebenreaktionen, die mit steigendem p_H zunehmen. Andererseits ist ebenso wie bei anderen Zuckern im sauren Gebiet der Platin-Katalysator unwirksam. Es zeigte sich, daß unterhalb p_H 6.6 die Reaktion völlig unterbleibt. Man muß also bei einem p_H von etwa 7 arbeiten, was dadurch erreicht wird, daß man die wäßrige Lösung von Glucosamin-hydrochlorid mit Natronlauge etwa auf dieses p_H einstellt und außerdem noch Kaliumhydrogencarbonat zusetzt, um ein Absinken des p_H -Wertes infolge Carboxygruppen-Bildung zu verhindern.

²⁾ K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. 558, 177 [1947]; Dtsch. Reichs-Pat. 692897.

³⁾ K. Heyns u. R. Heinemann, Liebigs Ann. Chem. 558, 187 [1947]; K. Heyns u. O. Stöckel, Liebigs Ann. Chem. 558, 192 [1947]; vergl. auch Dtsch. Reichs-Pat. 702729 (C. 1941 I, 2860); C. L. Mehltretter, C. E. Rist u. B. H. Alexander, U.S.-Patent 2472168 [1949]; H. Wieland, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 3327 [1913]; W. Poethke, Pharmazie 4, 214 [1949]. ⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 2424 [1951].

⁵⁾ Bisher unveröffentlicht.

⁶⁾ C. A. Lobry de Bruyn u. W. A. van Ekenstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2476 [1898]. ⁷⁾ K. Heyns u. W. Koch, unveröffentlicht.

Die Oxydationsversuche wurden in cylindrischen Belüftungskolben mit Glasfritten (nach Kluyver) unter Durchdrücken von Sauerstoff ausgeführt. Es wurde ein 10-proz. Platin-Katalysator mit Carboraffin als Trägersubstanz verwendet. Da es kein geeignetes Verfahren gibt, um die Bildung von Glucosaminsäure in den Reaktionslösungen quantitativ zu erfassen, wurde der Umsatz zunächst auf Grund des Verschwindens von Glucosamin beurteilt. Die Menge des noch vorhandenen Glucosamins wurde durch Titration der reduzierenden Gruppen mit Fehlingscher Lösung bestimmt. Nach G. Ledderhose verhält sich 1 Mol. Glucosamin-hydrochlorid gegen Fehlingsche Lösung genau wie 1 Mol. Glucose⁸⁾. Wir konnten diesen Befund bestätigen. Falls im größeren Umfange Nebenprodukte auftreten, die ebenfalls Fehlingsche Lösung reduzieren, wird das Ergebnis natürlich verfälscht. Eine wesentliche Fehlerquelle ist das Auftreten von Nebenprodukten, die unter den Bedingungen der Fehling-Titration zu einer Gelbfärbung der Lösung führen; hierdurch wird das Erkennen des Endpunktes der Titration erschwert und somit die Genauigkeit herabgesetzt. Dennoch erwies sich die Methode als geeignet, einen ersten Überblick über den Umsatz zu ermöglichen.

Unsere Versuche ergaben, daß sowohl mit als auch ohne Verwendung des Katalysators eine Abnahme der reduzierenden Gruppen bewirkt wurde, in diesem Falle allerdings in geringerem Ausmaß. Es wird also in beiden Fällen Glucosamin verbraucht. Papierchromatographisch ließ sich aber nur nach Verwendung des Katalysators Glucosaminsäure nachweisen. Weiter zeigte sich, daß die stärkste Abnahme der reduzierenden Gruppen während der ersten 6 Std. erfolgt. Dies dürfte wohl darin seine Ursache haben, daß beim Fortgang der Reaktion wieder reduzierende Stoffe gebildet werden.

Nachdem erwiesen war, daß durch katalytische Oxydation größere Mengen Glucosamin-hydrochlorid umgesetzt werden, und daß dabei Glucosaminsäure gebildet wird, ergab sich die Aufgabe, diese zu isolieren. Da keine schwerlöslichen Salze der Glucosaminsäure bekannt sind, bringt man am zweckmäßigsten durch Einengen der Reaktionslösung die freie Säure zur Abscheidung. Die Löslichkeitsverhältnisse liegen einigermaßen günstig, so daß bei genügend großem Umsatz die Säure vor dem noch vorhandenen Glucosamin-hydrochlorid und den anorganischen Salzen auskristallisiert. Die bisher erreichte Ausbeute liegt bei 37 % d.Theorie. Die erhaltene Substanz wurde papierchromatographisch, durch Elementaranalyse und auf Grund der spezifischen Drehung identifiziert.

Es zeigte sich, daß die Temperatur von 30° für die Ausbeute vorteilhafter ist als die anfangs benutzte von 38°. Statt Bombensauerstoff kann auch Luft als Oxydationsmittel verwendet werden; die Ausbeuten sind dann allerdings etwas geringer.

Man findet in der älteren Literatur häufig die Angabe, *d*-Glucosaminsäure schmecke süß. Diesen Befund konnten wir nicht bestätigen. Sowohl die nach unserem Verfahren dargestellten Präparate als auch die Präparate, die wir nach dem Verfahren von Pringsheim und Ruschmann¹⁾ erhielten, waren nahezu völlig geschmacklos.

Um die durch die freie Aminogruppe bedingten Nebenreaktionen zu vermeiden und dadurch u.U. höhere Ausbeuten zu erhalten, versuchten wir, das gleiche Verfahren auf *N*-Acetyl-*d*-glucosamin anzuwenden. Im Anschluß an den Oxydationsversuch wurde die Acetylgruppe mit Salzsäure abhydrolysiert und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Glucosaminsäure wurde dabei nicht erhalten; statt dessen wurden 77 % der eingesetzten Substanz als Glucosamin-hydrochlorid wiedergefunden. Das Papierchromatogramm zeigte ebenfalls

⁸⁾ G. Ledderhose, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 4, 139 [1880].

nur einen starken Glucosaminfleck. Hieraus folgt die erstaunliche Tatsache, daß die Aldehydgruppe des *N*-Acetyl-*d*-glucosamins durch katalytische Oxydation nicht in die Carboxygruppe übergeführt wird. In diesem Zusammenhang scheint die zuerst von S. M. Partridge⁹⁾ gemachte und von uns bestätigte Beobachtung von Interesse, daß *N*-Acetyl-glucosamin im Gegensatz zu Glucosamin und anderen Aldosen auf Papierchromatogrammen durch ammoniakalische Silbernitrat-Lösung so gut wie gar nicht anfärbar ist. Dies mag seinen Grund darin haben, daß *N*-Acetyl-glucosamin sich nicht in eine Reduktonform umzulagern vermag, auf welche nach H. v. Euler¹⁰⁾ die Reduktionswirkung der Zucker zurückzuführen ist. Die Nichtangreifbarkeit der Aldehydgruppe des *N*-Acetyl-glucosamins durch die katalytische Oxydation deutet auf die Möglichkeit hin, daß vielleicht auch für diese Reaktion intermediäre Redukton-Bildung eine Rolle spielt. Wieweit dies tatsächlich zutrifft, vermögen wir z. Zt. noch nicht zu entscheiden.

Beschreibung der Versuche

Je 5 g Glucosamin-hydrochlorid wurden in 100 ccm Wasser und 8.0 ccm *n*NaOH unter Zusatz von 2.3 g Kaliumhydrogencarbonat die in der Tafel angegebene Zeit im Belüftungskolben nach Kluyver bei 38° mit einem kräftigen Sauerstoffstrom behandelt. Das Anfangs-*p_H* betrug 7.1; das End-*p_H* ist in der Tafel angegeben.

Die Darstellung des 10-proz. Platin-Katalysators erfolgte nach der früher angegebenen Vorschrift²⁾. Der unerwünschte Anstieg des *p_H*-Wertes ist darauf zurückzuführen, daß beim Durchströmen der erwärmten Lösungen mit O₂ das Hydrogencarbonat CO₂ abgibt. Man kann den *p_H*-Anstieg dadurch eindämmen, daß man vorher weniger Lauge zum Neutralisieren verwendet. Das Restglucosamin wurde durch Titration mit Fehlingscher Lösung bestimmt.

Tafel. Oxydation von *d*-Glucosamin zu *d*-Glucosaminsäure

Verss.	Katalysator	End- <i>p_H</i>	Belüftungs-dauer	Restglucosamin %	Umgesetztes Glucosamin %
1	2 g Pt-Katalysator	9.4	6 Stdn.	66	34
2	2 g Carboraffin	9.8	6 „	75	25
3	—	9.8	6 „	84	16
4	2 g Carboraffin	9.5	18 „	70	30
5	2 g Pt-Katalysator	9.3	24 „	57	43

Sämtliche Lösungen wurden papierchromatographisch untersucht. Es zeigte sich, daß die Reaktionslösungen 2, 3 und 4 völlig frei von Glucosaminsäure waren, während die Chromatogramme der Lösungen 1 und 5 neben dem Glucosaminfleck einen starken Fleck aufwiesen, der identisch mit dem war, den eine nach Pringsheim und Ruschmann¹¹⁾ dargestellte Glucosaminsäure ergab. Es wurde nach den früher beschriebenen Methoden chromatographiert¹¹⁾. Lösungsmittel: Butanol-Eisessig, Papier: Schleicher und Schüll 602 h : P.

⁹⁾ Biochem. J. 42, 238 [1948].

¹⁰⁾ H. v. Euler u. H. Hasselquist, Reduktone, Sammlung chem. und chem.-techn. Vorträge, Neue Folge, Heft 50 [1950].

¹¹⁾ K. Heyns u. G. Anders, 'Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 1 [1951]; K. Heyns u. W. Walter, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 15 [1951].

Zur präparativen Darstellung von *d*-Glucosaminsäure wurden 22 g Glucosamin-hydrochlorid, 22 ccm *n*NaOH, 10 g KHCO_3 , 900 ccm dest. Wasser und 10 g 10-proz. Pt-Katalysator 24 Stdn. im Belüftungsapparat mit einem kräftigen Sauerstoffstrom bei 30° gehalten; Anfangs- p_H 7.0, End- p_H 7.8.

Die Lösungen wurden vom Katalysator abgesaugt, anschließend mit 45 ccm *n*HCl auf p_H 4.0 gebracht und i. Vak. bei 50° Badtemperatur auf 75 ccm eingeengt. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wurde der krist. Niederschlag abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Diese Fraktion war ohne Umkristallisieren völlig rein. Das Filtrat wurde mit der gleichen Menge 96-proz. Alkohol versetzt. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wurde wieder abgesaugt. Ausb.: 1. Frakt. 4.7 g, 2. Frakt. 2.7 g = 7.4 g Glucosaminsäure (37% d. Th.). Beide Fraktionen erwiesen sich papierchromatographisch als frei von Glucosamin. Die Fraktion 1 wurde zur Analyse verwandt.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ (195.2) Gef. C 36.98 H 6.66 N 7.14 Ber. C 36.92 H 6.71 N 7.18

$[\alpha]_D^{25}$: 14.6° (verd. Salzsäure d 1.010).

Versuch zur Oxydation von *N*-Acetyl-*d*-Glucosamin: 11 g *N*-Acetyl-glucosamin, 5 g KHCO_3 , 450 ccm dest. Wasser und 5 g 10-proz. Pt-Katalysator wurden 24 Stdn. im Belüftungsapparat mit einem kräftigen Sauerstoffstrom bei 30° gehalten; Anfangs- p_H 7.0, End- p_H 8.0. Die Lösung wurde vom Katalysator abgesaugt und nach Zusatz von 200 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wurde i. Vak. eingeengt. Nachdem reichliche Kristall-Abscheidung eingetreten war, wurde die Lösung über Nacht in den Eisschrank gestellt. Durch Absaugen wurden 8.2 g Glucosamin-hydrochlorid erhalten, das sind 77% d. Th.; Niederschlag und Filtrat erwiesen sich papierchromatographisch als frei von Glucosaminsäure.

20. Friedhelm Korte und Ernst Günter Fuchs: Notiz zur Synthese des Xanthopterins

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes der Universität Hamburg und dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]

(Eingegangen am 14. Juli 1952)

Die von F. Korte¹⁾ beschriebene Xanthopterin-Synthese gelingt nur bei Verwendung einer Dichloressigsäure, die im Anschluß an ihre Darstellung noch einer besonderen Reinigung unterworfen wird. Das Mißlingen der Synthese bei Anwendung der nicht gereinigten Säure ist auf die Gegenwart geringer Mengen Blausäure und weiterer esterartig riechender Verunreinigungen zurückzuführen. Es wird ein einfaches Reinigungsverfahren für die Dichloressigsäure beschrieben, nach dessen Durchführung die Xanthopterin-Synthese mit Ausbeuten von über 45% glatt reproduzierbar ist.

Kürzlich¹⁾ berichtete der eine von uns über eine Synthese des Xanthopterins, die gegenüber den bisher bekannten den Vorzug der größeren Ausbeute hat und dabei leicht ausführbar ist: Dichloressigsäure wird mit Kaliumacetat zur Diacetylidoxy-essigsäure umgesetzt und diese als Rohprodukt mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin-sulfat in konz. Schwefelsäure zum Xanthopterin kondensiert.

Bei der Nacharbeitung ergaben sich unerwartete Schwierigkeiten. Verwendete man nach M. Delépine²⁾ aus Chloral und Kaliumcyanid hergestellte Dichloressigsäure, so erhielt man nur Spuren Xanthopterin und als Hauptprodukt braune Schmieren.

¹⁾ Chem. Ber. 85, 1012 [1952].

²⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 45, 827 [1929].