

Beim Erhitzen auf 150° i. Vak. (1 Stde.) wurde ein kristallwasserfreies Produkt erhalten.

$C_6H_{14}O_4N_2 \cdot H_2SO_4$ (276.3) Ber. C 26.09 H 5.84 N 10.14 Gef. C 26.23 H 5.72 N 10.03

1.4-Diamino-tetrahydroxy-cyclohexan-hexaacetat: Durch Erwärmen des vorstehenden Sulfates (0.2 g) in 15 ccm Acetanhydrid unter Zusatz von 0.15 g Natriumacetat (1 Stde. unter Rückfluß) wurde das Hexaacetat erhalten, das nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther einen Schmp. von 340–355° hatte.

$C_{18}H_{26}O_{10}N_2$ (430.4) Ber. C 50.23 H 6.09 N 6.51 $COCH_3$ 60.00

Gef. C 50.21 H 5.96 N 6.38 $COCH_3$ 60.18

Triamino-phloroglucin-sulfat: 10 g Platinoxid wurden in 400 ccm 1*n* H_2SO_4 bei Zimmertemperatur aushydriert. Anschließend ließ man 20 g Trinitro-phloroglucin⁹⁾, die in 100 ccm 1*n* H_2SO_4 gelöst waren, zutropfen. Nachdem die berechnete Menge H_2 aufgenommen war, wurde die jetzt farblose Lösung filtriert und in 2 l Methanol eingegossen. Nach dem Abkühlen im Eisschrank wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und 20.5 g Triamino-phloroglucin-sulfat erhalten.

$C_6H_9O_3N_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2SO_4$ (318.2) Ber. C 22.64 H 3.80 Gef. C 22.45 H 4.01

1.3.5-Triamino-2.4.6-trihydroxy-cyclohexan-sulfat: 2 g Triamino-phloroglucin-sulfat wurden in 100 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 2 g PtO_2 bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 16 Stdn. waren 820 ccm H_2 verbraucht. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit 1 *n* H_2SO_4 auf p_H 3–4 eingestellt und mit Methanol gefällt. Der erhaltene Niederschlag (1.5 g) wurde in Wasser aufgenommen und mit Methanol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen im Eisschrank schied sich 1.3 g Triamino-trihydroxy-cyclohexan-sulfat als Monohydrat ab.

Durch Trocknen i. Vak. bei 80–100° erhielt man das wasserfreie Sulfat.

$C_6H_{15}O_3N_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2SO_4$ (324.3) Ber. C 22.20 H 5.59 N 12.96 S 14.83

Gef. C 22.20 H 5.45 N 13.15 S 14.84

Die Verbindung bildet ein bei 275–277° schmelzendes Hexaacetat.

$C_{18}H_{27}O_9N_3$ (429.4) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.78 Gef. C 49.87 H 6.18 N 10.07

236. Kurt Heyns und Manfred Beck: Die Oxydation von Pentaerythrit zu Trimethylolessigsäure (XI. Mitteil. über katalytische Oxydationen¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 17. April 1956)

Pentaerythrit läßt sich in schwach saurer bis neutraler Lösung mit Sauerstoff bei Gegenwart eines Platinkatalysators selektiv zu Trimethylolessigsäure (β,β',β'' -Trihydroxy-pivalinsäure) oxydieren, von der verschiedene Derivate dargestellt wurden.

Nachdem unsere vorhergehenden Untersuchungen über selektive Oxydationen an Polyhydroxyverbindungen mittels Sauerstoffs bei Gegenwart von Platinkatalysatoren ergeben hatten, daß bevorzugt primäre alkoholische Gruppen²⁾, in besonderen Fällen (*myo*-Inosit) auch sekundäre alkoholische Gruppen³⁾, oxydiert werden, haben wir jetzt das Verfahren der katalytischen Oxy-

⁹⁾ K. Freudenberg, H. Fikentscher u. W. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **442**, 322 [1925].

¹⁾ X. Mitteil.: K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. **89**, 1152 [1956].

²⁾ K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. **558**, 177 [1947]; K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. **88**, 188 [1955]. ³⁾ K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. **86**, 833 [1953].

dation auf den Pentaerythrit ausgedehnt. Pentaerythrit besitzt vier gleichwertige primäre alkoholische Gruppen, und es schien uns von Interesse zu untersuchen, wie weit die einzelnen Gruppen bei unserer Arbeitsweise angreifbar sind und ob sich partial oxydierte Verbindungen mit unverändertem Kohlenstoffskelett als Zwischenstufen fassen lassen. An Versuchen, den Pentaerythrit direkt zu oxydieren, hat es bisher nicht gefehlt^{4,5)}, jedoch haben diese unter Anwendung der verschiedensten Oxydationsmittel ausgeführten Untersuchungen bisher kein übersichtliches Ergebnis gebracht, da entweder schwer trennbare Gemische erhalten wurden oder ein vollständiger Abbau der Verbindung stattfand.

Wir haben jetzt gefunden, daß durch katalytische Oxydation von Pentaerythrit die Trimethylolessigsäure recht gut darzustellen ist. Diese Säure besitzt für verschiedene Stoffwechseluntersuchungen physiologisch-chemisches Interesse⁶⁾.

Über die Darstellung der Trimethylolessigsäure, welche bisher noch unbekannt war, berichteten kürzlich W. Kutscher und W. Nagel⁵⁾. Sie erhielten die Säure durch Verseifen von Tris-chlormethyl-essigsäure, die nach A. Mooradian und J. B. Cloke⁶⁾ durch Oxydation von Pentaerythrit-trichlorhydrin mit Salpetersäure erhältlich ist. Die Darstellung des Pentaerythrit-trichlorhydrins durch Reaktion von Thionylchlorid mit Pentaerythrit ist jedoch recht umständlich und nur wenig ergiebig, so daß es uns scheint, daß das zu gleicher Zeit von uns entwickelte, hier beschriebene, wesentlich einfachere Verfahren der Gewinnung der Trimethylolessigsäure den Vorzug verdient.

Oxydationsansätze unter den verschiedensten Bedingungen und mit verschiedenen Zusätzen ergaben, daß die Trimethylolessigsäure am günstigsten durch Oxydation bei 35° und p_H 5.8–7.0 (durch Natriumhydrogencarbonat-Zusatz eingestellt) zu erhalten ist, wobei sich ein 10-proz. Platin-Kohle-Katalysator am besten bewährte. Unter diesen Bedingungen ist die Trimethylolessigsäure hinreichend stabil gegen eine Weiteroxydation. Der zeitliche Verlauf der Oxydation kann durch Messung des Alkaliverbrauchs verfolgt werden. In alkalischer Lösung mit KOH-Zusatz und bei höherer Temperatur erfolgt zum Teil Weiteroxydation zur Dimethylolmalonsäure, welche papierchromatographisch mit einer Vergleichssubstanz identifiziert wurde. Diese Säure ist aber sehr instabil und decarboxyliert leicht, so daß man dann ein Gemisch verschiedener Abbau- und Oxydationsprodukte (bis zu vier Säuren) erhält. Oxalsäure wurde in keinem Fall als Abbauprodukt gefunden. Bei Oxydationsansätzen in saurer Lösung wurde die Bildung von Kohlendioxyd nachgewiesen, aber auch hier entstand als Hauptprodukt Trimethylolessigsäure.

Die Isolierung der Trimethylolessigsäure kann über die Triacetylverbindung erfolgen. Günstiger ist die Abtrennung mittels eines basischen Ionenaustauschers (Lewatit MN), wobei die Säure direkt in reiner kristallisierter Form anfällt. Die Trimethylolessigsäure ist extrem leicht wasserlöslich; sie

⁴⁾ B. Tollens u. P. Wigand, *Liebigs Ann. Chem.* **265**, 319 [1891]; P. Rave u. B. Tollens, *ebenda* **276**, 58 [1893]; H. J. H. Fenton u. H. Jackson, *J. chem. Soc. [London]* **75**, 1 [1899]; J. W. E. Glattfeld, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 1114 [1933]; J. W. E. Glattfeld u. J. M. Schneider, *ebenda* **60**, 415, 417 [1938].

⁵⁾ W. Kutscher u. W. Nagel, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **308**, 230 [1956].

⁶⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 942 [1945].

schmilzt unzersetzt. Wird sie weiter bis zur Zersetzung erhitzt, so erfolgt neben Decarboxylierung auch Wasserabspaltung.

Aus der Tris-acetoxymethyl-essigsäure ist mit Thionylchlorid leicht das entsprechende Säurechlorid zu erhalten, aus welchem das Amid und das Toluidid dargestellt wurden. Die Hofmannsche Reaktion des Säureamids, das besser direkt aus der Tris-acetoxymethyl-essigsäure nach J. R. Vaughan, jr. und R. L. Osato⁷⁾ herstellbar ist, führte nicht zu dem gewünschten Amin; es wird vielmehr wegen der leichten Verseifbarkeit des Amids das Salz der Trimethylolessigsäure zurückerhalten.

Bisher sind katalytische Oxydationen mit Platinkatalysatoren fast nur in wäßriger Lösung durchgeführt worden, wobei neben den Carbonsäuren nur geringe Spuren von Aldehyden entstehen. Wir haben in verschiedenen organischen Lösungsmitteln wie Eisessig, Essigester u. a. Oxydationsversuche unternommen. Dabei zeigte sich, daß die Carbonsäure-Bildung in diesen Fällen sehr stark zugunsten einer Aldehyd-Bildung zurücktrat. So ließ sich bei der Oxydation von Pentaerythrit je nach den Bedingungen die Entstehung von 2–4 Aldehyden papierchromatographisch mit ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung nachweisen. Die Aldehyde konnten als *p*-Nitro-phenylhydrazone abgeschieden werden, die jedoch als schwer trennbares Gemisch vorlagen.

Wir haben weiterhin versucht, das Trimethylolpropan katalytisch zu oxydieren. Diese Reaktion verlief jedoch nicht so eindeutig wie beim Pentaerythrit, da das Reaktionsprodukt sich zersetzt bzw. weiteroxydiert wird. Es wurden zwei Säuren papierchromatographisch als Hauptprodukte nachgewiesen.

Beschreibung der Versuche

Durchführung der Oxydation: Als Reaktionsgefäß diente ein Dreihalskolben mit schnellaufendem Rührer und Rückflußkühler. In die Lösung wurde ein Sauerstoffstrom von etwa 5–10 Blasen pro Sek. eingeleitet. Durch Thermostaten wurde die gewünschte Temperatur eingehalten.

Zur Darstellung des Katalysators wurden 10 g Platin als Platinchlorwasserstoffsäure in 2 l Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht und unter Zusatz von 90 g Carboraffin mit 45 ccm 40-proz. Formaldehyd-Lösung bei 80° reduziert. Nach Auswaschen und Trocknen bei 60° ist der Katalysator gebrauchsfertig.

Trimethylolessigsäure (3,3',3''-Trihydroxy-pivalinsäure): 30 g Pentaerythrit (Fluka, Schmp. 256°) wurden in 1.8 l Wasser gelöst, 20 g Katalysator hinzugefügt und das anfängliche p_H von 5.3 durch Zugabe von 40 ccm einer 8-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf 6.2 eingestellt. Dann wurde bei 35° Sauerstoff eingeblasen. Das p_H der Lösung, welches zu Beginn der Reaktion schnell absank, wurde durch laufende Zugaben von Natriumhydrogencarbonat-Lösung zwischen 6 bis 7 gehalten. Im Verlauf der Zeit beginnt die Geschwindigkeit der Reaktion nachzulassen, so daß die Zwischenräume zwischen den einzelnen Zugaben immer größer werden. (180–200 ccm Natriumhydrogencarbonat-Lösung waren notwendig.) Nach 8 Stdn. wurde die Reaktion abgebrochen. Der Umsatz betrug auf Grund des Alkaliverbrauchs etwa 65%. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die fast farblose Lösung i. Vak. auf 100 ccm eingengt und zur Absorption der gebildeten Trimethylolessigsäure über einen stark basischen Austauscher (Lewatit MN, OH[−]-Form) gegeben. Die Säure wurde mit 2*N* HCl eluiert und die Eluate i. Vak. eingedampft. Der wenig gefärbte Rückstand kristallisierte nach kurzer Zeit. Die Säure ist aus Isopropylalkohol umzukristallisieren; sie kristallisiert jedoch sehr langsam aus. Ausb. 50%, Schmp. 210–213°.

$C_5H_{10}O_5$ (150.1) Ber. C 40.00 H 6.71 Gef. C 39.75 H 6.59

Von Pentaerythrit, Trimethylolessigsäure, Tris-acetoxymethyl-essigsäure, Tris-acetoxymethyl-essigsäurechlorid und Tris-acetoxymethyl-essigsäureamid wurden IR-Spektren hergestellt und untereinander in Beziehung gesetzt.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 676 [1952].

Tris-acetoxymethyl-essigsäure: Ein in gleicher Weise wie oben gewonnener Oxydationsansatz von Pentaerythrit wurde zur Trockene eingedampft und zur Entfernung der letzten Spuren Wasser bei 40° im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Der Rückstand wurde in 100 ccm Acetanhydrid, 100 ccm Eisessig und 2 ccm Perchlorsäure gelöst und unter mehrfachem Schütteln 24 Stdn. stehengelassen. Die überschüss. Lösungsmittel wurden i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Die Lösung wurde zur Entfernung des Pentaerythrit-tetraacetats rasch ausgeäthert, dann mit Salzsäure angesäuert und wiederum zur Gewinnung der Tris-acetoxymethyl-essigsäure mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge wurden eingedampft und im Vakuumtrockenschrank bei 45° von der beigemengten Essigsäure befreit. Der Rückstand ließ sich unter gleichzeitiger Entfärbung mit Tierkohle aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisieren. Ausb. 20 g vom Schmp. 85 bis 90°, d. s. 33% d. Th., bezogen auf Pentaerythrit. Nochmaliges Umkristallisieren ergab ein analysenreines Produkt vom Schmp. 95°.

$C_{11}H_{16}O_8$ (276.2) Ber. C 47.82 H 5.84 Gef. C 47.79 H 5.95

Aus der Triacetylverbindung konnte die freie Trimethylolessigsäure wie folgt erhalten werden: 5 g Tris-acetoxymethyl-essigsäure wurden in 200 ccm mit Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst. Nach 24 Stdn. wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung über einen stark sauren Ionenaustauscher (Lewatit S 100, H⁺-Form) gegeben und die durchgelaufene Lösung i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand, 1.8 g (66% d. Th.), wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 210 bis 213° wie oben.

Tris-acetoxymethyl-essigsäurechlorid: 7.5 g Tris-acetoxymethyl-essigsäure wurden mit 20 ccm Thionylchlorid 15 Min. erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüss. Thionylchlorids und zweimaligem Nachdestillieren mit Benzol i. Vak. blieb ein Öl zurück, welches im Eisbad erstarrte. Ein stark gelb gefärbtes Produkt wird am besten durch Extraktion mit Petroläther gereinigt, sonst wird aus viel Petroläther (35°) umkristallisiert. Ausb. 4.9 g vom Schmp. 74° (61% d. Th.). Aus Ligroinlösung bilden sich beim Eindunsten große Kristalle, Schmp. 78°. Die frische umkristallisierte Substanz ist vollkommen frei von Salzsäuregeruch.

$C_{11}H_{15}O_7Cl$ (294.7) Ber. C 44.83 H 5.13 Cl 12.03 Gef. C 44.48 H 5.28 Cl 11.70

Tris-acetoxymethyl-essigsäureamid: Zu einer Lösung von 5 g Tris-acetoxymethyl-essigsäure in 80 ccm Tetrahydrofuran und 2.47 ccm Triäthylamin wurden unter Eiskühlung und Rühren 1.72 ccm Chlorameisensäure-äthylester in 20 ccm Tetrahydrofuran zutropft. Das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid wurde nach 30 Min. abfiltriert und anschließend 5 Min. Ammoniak in die Lösung eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Ammoniumcarbonats wurde die Lösung i. Vak. eingedampft und der im Eisbad schnell kristallisierende Rückstand aus wenig Benzol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 3 g (60% d. Th.) vom Schmp. 82–84°. Die analysenreine Substanz schmilzt nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff bei 88°.

$C_{11}H_{17}O_7N$ (275.3) Ber. C 47.99 H 6.23 N 5.09 Gef. C 47.76 H 6.25 N 4.74

Die gleiche Substanz konnte durch Umsetzung des Tris-acetoxymethyl-essigsäurechlorids mit der äquivalenten Menge Ammoniak in Chloroform erhalten werden.

Tris-acetoxymethyl-essigsäure-toluidid: 1 g Tris-acetoxymethyl-essigsäurechlorid in 10 ccm Pyridin wurde mit 1 g *p*-Toluidin versetzt. Nach 10 Min. Erwärmen wurde nach Entfernen des Pyridins in Wasser aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert und der entstehende Niederschlag zweimal aus Wasser umkristallisiert. Farblose lange Nadeln, Schmp. 137.5–138°.

$C_{15}H_{23}O_7N$ (365.4) Ber. C 59.16 H 6.35 N 3.83 Gef. C 59.13 H 6.27 N 4.00

R_F -Werte: Alle Substanzen und die Oxydationslösungen wurden papierchromatographisch untersucht (Butanol-Eisessig-Wasser 7:0.7:2.3). Die Säuren wurden mit Bromkresolgrün bzw. besser mit Bromphenolblau indiziert. Pentaerythrit und auch seine Oxydationsprodukte sind nach R. U. Lemieux und H. F. Bauer⁸⁾ mit Natriumperjodat-Kaliumpermanganat-Lösung zu indizieren.

R_F -Werte: Pentaerythrit: 0.42; Trimethylolessigsäure: 0.39; Tris-acetoxymethyl-essigsäure: 0.87; Dipentaerythrit: 0.06.

⁸⁾ Analytic. Chem. 26, 920 [1954].