

Wird das Glied d^2 vernachlässigt, so ergibt sich:

$$d = \frac{2 K c^2}{1 + 4 K c}$$

Der Molenbruch y der Dimeren im Assoziationsgemisch ist $y = d/c$, und damit ergibt sich im vorliegenden Falle die Zähligkeit zu $f = 1 + y$.

KURT HEYNS und HORST GOTTSCHALCK

Über katalytische Oxydationen, XV¹⁾

Katalytische Oxydation von Chinasäure und Shikimisäure

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie,
Universität Hamburg

(Eingegangen am 28. Juli 1960)

Chinasäure und Shikimisäure lassen sich in schwach saurer wäßriger Lösung mit Sauerstoff bei Gegenwart eines Platinkatalysators oxydieren. Der dehydrierende Angriff erfolgt bei Chinasäure an der axialen Hydroxylgruppe unter Entstehung von 5-Dehydro-chinasäure. Shikimisäure ist in der vorliegenden Halbsesselform unter wesentlich milderen Bedingungen oxydierbar. Der dehydrierende Angriff erfolgt an der quasiaxialen Hydroxylgruppe unter Bildung von 5-Dehydro-shikimisäure.

5-Dehydro-chinasäure und 5-Dehydro-shikimisäure nehmen als Zwischenprodukte bei der Biosynthese von aromatischen Naturstoffen eine zentrale Stellung ein, wie in den letzten Jahren von DAVIS²⁾, METZENBERG³⁾, SPRINSON⁴⁾ sowie GROSS⁵⁾ und ihren Mitarbb. gezeigt wurde. Es wird angenommen, daß bei diesem Syntheseweg aus einem C₃- und einem C₄-Bruchstück des Kohlenhydratstoffwechsels eine Heptonsäure gebildet wird, die durch Ringschluß in 5-Dehydro-chinasäure übergeht. *Aerobacter aerogenes* besitzt ein Enzym, welches 5-Dehydro-chinasäure direkt aus Chinasäure bilden kann. In weiteren Reaktionsstufen werden 5-Dehydro-shikimisäure und Shikimisäure gebildet, deren 5-Phosphat schließlich in Prephensäure übergeht, aus der

¹⁾ XIV. Mitteil.: K. HEYNS und L. BLAZEJEWICZ, Tetrahedron [London] **9**, 67 [1960].

²⁾ I. I. SALAMON und B. D. DAVIS, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5567 [1953]; U. WEISS, B. D. DAVIS und E. S. MINGIOLI, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5572 [1953]; E. B. KALAN, B. D. DAVIS, P. R. SRINIVASAN und D. B. SPRINSON, J. biol. Chemistry **223**, 907, 913 [1956].

³⁾ R. L. METZENBERG und H. K. MITCHELL, Biochem. J. **68**, 168 [1958].

⁴⁾ P. R. SRINIVASAN, M. KATAGIRI und D. B. SPRINSON, J. biol. Chemistry **234**, 713 [1959].

⁵⁾ E. L. TATUM und S. R. GROSS, J. biol. Chemistry **219**, 797 [1956].

⁶⁾ R. GREWE und J.-P. JESCHKE, Chem. Ber. **89**, 2080 [1956]; R. GREWE, H. BÜTTNER und G. BURMEISTER, Angew. Chem. **69**, 61 [1957]; R. GREWE und G. WINTER, ebenda **71**, 163 [1959].

eine Anzahl wichtiger Aminosäuren entstehen. Bestimmte Mutanten von *Neurospora crassa* können 5-Dehydro-shikimisäure irreversibel in Protocatechusäure überführen.

Versuche, Stufen dieser biochemischen Reaktionsfolgen auf chemischem Wege durchzuführen, wurden von DAVIS²⁾ und GREWE⁶⁾ unternommen. GREWE⁶⁾ gelang es, Chinasäure sowohl mit Salpetersäure als auch mit Brom zu 5-Dehydro-chinasäure zu oxydieren und 5-Dehydro-chinasäure zu 5-Dehydro-shikimisäure zu dehydratisieren. Die Oxydation von Shikimisäure zu 5-Dehydro-shikimisäure als Modellreaktion für die entsprechende biochemische Dehydrierungsreaktion ist bisher noch nicht gelungen, da bei Anwendung der üblichen Oxydationsmittel eine Sprengung des Cyclohexenringes eintritt. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir diesen Schritt unter Anwendung des Verfahrens der katalytischen Oxydation verwirklichen. Ferner wurde dieses Verfahren zur Überführung von Chinasäure in 5-Dehydro-chinasäure angewendet.

Bei Betrachtungen über die Selektivität der katalytischen Oxydation bei Polyhydroxyverbindungen der Cyclohexanreihe spielt die Konstellationsanalyse eine wesentliche Rolle. Es seien daher die Konstellationsverhältnisse für Chinasäure und Shikimisäure kurz erörtert.

Untersuchungen von K. HEYNS und H. PAULSEN⁷⁾ über die katalytische Oxydation von sekundären Hydroxylgruppen in der Reihe der Cyclite hatten zu dem Ergebnis geführt, daß nur axiale Hydroxylgruppen selektiv zu Ketogruppen oxydiert werden. Äquatoriale OH-Gruppen werden im allgemeinen nicht angegriffen. Die Oxydation bleibt so beim *myo*-Inosit mit einer axialen Hydroxylgruppe auf der Stufe des Monoketons stehen. Dieses Oxydationsprinzip ist bisher bei allen Cycliten⁸⁾ und auch Aminocycliten⁹⁾ bestätigt worden. Liegen mehrere axiale OH-Gruppen im Molekül vor, so wird in der Regel nur eine Gruppe oxydiert.

Die Chinasäure (I) liegt als Cyclohexanderivat in der stabilen Sesselform vor und besitzt 4 sekundäre OH-Gruppen. Die Sesselform kann wiederum in 2 Formen vorliegen: der stabileren C1-Form und der weniger stabilen 1C-Form, bei der alle äquatorialen Substituenten zu axialen vertauscht werden und umgekehrt. Voluminöse Gruppen, wie Carboxylgruppen, nehmen bevorzugt die äquatoriale Stellung ein. Aus diesem Grunde wird die Carboxylgruppe der Chinasäure am C-Atom 1 sich stets in äquatorialer Lage anordnen. Dadurch ist die Konstellation der Chinasäure bestimmt, und die beiden OH-Gruppen an C-3 und C-4 müssen äquatorial und nur die sekundäre OH-Gruppe am C-Atom 5 muß axial stehen. Es ist daher zu erwarten, daß die Hydroxylgruppe in 5-Stellung bei der katalytischen Oxydation dehydriert wird, da die tertiäre axiale OH-Gruppe am C-Atom 1, das gleichzeitig die Carboxylgruppe trägt, naturgemäß nicht für eine Oxydation unter Erhaltung des Ringes in Frage kommt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Erwartung, denn bei der katalytischen Oxydation wird fast ausschließlich 5-Dehydro-chinasäure (II) gebildet. Überraschend erscheint die Tatsache, daß bei der Oxydation von Chinasäure nach GREWE⁶⁾ gleichfalls 5-Dehydro-chinasäure entsteht. Nach den bisher

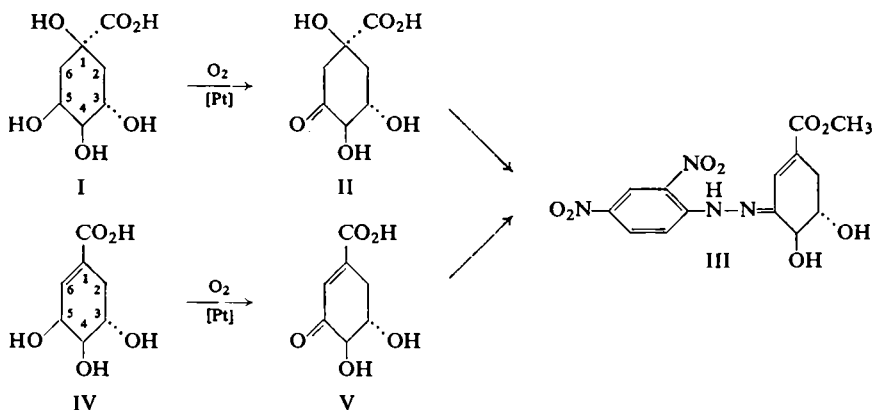
⁷⁾ Chem. Ber. **86**, 833 [1953].

⁸⁾ K. HEYNS und H. PAULSEN, Angew. Chem. **69**, 600 [1957].

⁹⁾ K. HEYNS und H. PAULSEN, Chem. Ber. **89**, 833 [1956].

vorliegenden Erfahrungen in der Cyclitreihe werden dort durch Salpetersäureoxydation selektiv äquatoriale OH-Gruppen oxydiert, während axiale OH-Gruppen unangegriffen bleiben; so liefert die Oxydation von *myo*-Inosit mit Salpetersäure *d,l*-*epi*-Inose¹⁰⁾.

Die Oxydation der Chinasäure (I) erfolgt in schwach saurer wäßriger Lösung bei 50° mit Reinplatin als Katalysator. Durch Bestimmung des Reduktionswertes der gebildeten Ketoverbindungen ergab sich, daß ein maximaler Reduktionswert von 75% nach etwa 8 Std. erreicht wurde. Chromatographisch ließen sich neben 5-Dehydro-chinasäure (II) nur zwei schwach reduzierende Nebenprodukte, eines davon 5-Dehydro-shikimisäure, nachweisen. Die Isolierung der Dehydrochinasäure erfolgte nach DAVIS und SALAMON²⁾ über das Brucinsalz in einer Ausbeute von 45%.



Sie stimmt in ihren Eigenschaften mit der von DAVIS²⁾ und GREWE⁶⁾ beschriebenen Substanz überein. Zur Charakterisierung wurde sie nach GREWE⁶⁾ mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in schwefelsaurer Lösung in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon (III) des 5-Dehydro-shikimisäure-methylesters übergeführt, welcher mit einer authentischen Probe¹¹⁾ identisch war.

Shikimisäure (IV) liegt wie alle Cyclohexenverbindungen in der Form eines Halbsessels vor: 4 der 6 Ringkohlenstoffatome liegen in einer Ebene, während zwei C-Atome aus dieser Ebene herausragen. Auch beim Halbsessel sind zwei verschiedene Konstellationen möglich. Aus Gründen der höheren Stabilität wird sich die Form einstellen, bei der die Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 4, wie bei der Chinasäure, in äquatorialer Stellung stehen, während die OH-Gruppe am C-Atom 5 „quasi-axial“ angeordnet ist. Bisher sind noch keine Untersuchungen über die katalytische Oxydation von in Semisesselform vorliegenden Verbindungen durchgeführt worden. Es zeigte sich, daß bei der katalytischen Oxydation auch hier die OH-Gruppe in 5-Stellung, d. h. die quasiauxiale OH-Gruppe, außerordentlich leicht unter Bildung von 5-Dehydro-shikimisäure (V) dehydriert wird. Demnach werden gleichfalls „quasiauxiale“ OH-Gruppen selektiv neben äquatorialen OH-Gruppen oxydiert.

¹⁰⁾ TH. POSTERNAK, *Helv. chim. Acta* **19**, 1333 [1936]; **25**, 746 [1942].

¹¹⁾ Herrn Prof. R. GREWE, Kiel, danken wir für die Überlassung von 5-Dehydro-chinasäure.

„Quasiauxiale“ OH-Gruppen werden offenbar sehr viel leichter als axiale OH-Gruppen oxydiert, wobei die vorliegende Allylstellung sicherlich mitbestimmend für die leichte Oxydierbarkeit sein dürfte. Die Oxydation der Shikimisäure (IV) erfolgt mit Reinplatin bereits bei Raumtemperatur. Neben 5-Dehydro-shikimisäure (V) als Hauptprodukt wurden papierchromatographisch Protocatechusäure (durch Wasserabspaltung aus V), 5-Dehydro-chinasäure (durch Wasseranlagerung an V), das Redukton der 5-Dehydro-shikimisäure und eine vierte, nicht aufgeklärte Verbindung als Nebenprodukte nachgewiesen. Die Reinigung des Oxydationsproduktes mittels Verteilungschromatographie an basischen Ionenaustauschern (Dowex I, Acetatform) bereitete zunächst beträchtliche Schwierigkeiten, da durch Elution mit Salzsäure in der üblichen Weise eine Auftrennung von 5-Dehydro-shikimisäure vom Ausgangsprodukt Shikimisäure nicht möglich war. Durch Zusatz von Dioxan zum Elutionsmittel konnte eine vollständige Trennung der Säuren erzielt werden. Ein zunächst wenig Protocatechusäure enthaltendes Produkt wurde durch Umkristallisation rein erhalten.

Die 5-Dehydro-shikimisäure (V) wurde gleichfalls in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon (III) des 5-Dehydro-shikimisäure-methylesters übergeführt. Dies war identisch mit der aus Chinasäure (I) über II erhaltenen Verbindung. Damit ist erwiesen, daß die Oxydation in beiden Fällen am C-Atom 5 erfolgte. Chinasäure läßt sich demnach mittels der selektiv an der axialen, Shikimisäure mittels der selektiv an der „quasiauxialen“ OH-Gruppe angreifenden katalytischen Oxydation zur entsprechenden Ketoverbindung umsetzen.

Der HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, danken wir für die Überlassung von Shikimisäure. In gleicher Weise sind wir Herrn Prof. B. LINDBERG, Stockholm, zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5-Dehydro-chinasäure (II): 5 g *L*-Chinasäure (I) wurden in einem Dreihalskolben in 500 ccm Wasser gelöst (p_H -Wert der Lösung etwa 3). Der Kolben war mit Gaseinleitungsrührer versehen und wurde mittels eines Thermostaten bei einer Badtemperatur von 50° gehalten. Man fügte Platin aus 2,5 g Platinoxid hinzu und leitete 8 Stdn. lang Sauerstoff ein. Die Geschwindigkeit der Reaktion nahm mit fortschreitender Zeit ab. Nach 8 Stdn. Oxydationsdauer war ein Reduktionswert⁷⁾ von 75% erreicht. Die Oxydation wurde dann abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die Lösung einschließlich der Waschwässer i. Vak. bei 40° eingedampft. Um das Wasser weitgehend zu entfernen, wurde der gelbe Sirup mehrmals in Äthanol aufgenommen und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ccm absol. Äthanol aufgenommen. Der größte Teil des Sirups löste sich nach kurzer Zeit, geringe Mengen eines flockigen Niederschlages wurden abfiltriert. Man gab langsam eine Lösung von 10 g Brucin in 50 ccm Alkohol hinzu, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel, ließ das Gemisch 2 Tage lang im Eisschrank stehen, saugte den Kristallbrei ab, wusch mit eiskaltem Alkohol und trocknete im Vakuumexsikkator über P_2O_5 . Das Brucinsalz (11,4 g) löste man in 30 ccm Wasser, versetzte mit etwas Kohle, filtrierte und ließ langsam eine wäßr. Pikrinsäurelösung zutropfen, bis kein weiterer Niederschlag mehr ausfiel (730 ccm gesätt. Pikrinsäurelösung). Die Mischung wurde einige Stunden im Eisschrank aufbewahrt, dann saugte man den orangeroten Niederschlag ab, wusch mit eiskaltem Wasser und extrahierte das schwach gelb gefärbte Filtrat 6 Stdn. lang mit Äther. Die wäßr. Lösung wurde i. Vak. auf ca. 15 ccm eingeengt und noch einmal mit Äther extrahiert. Dann wurde sie i. Vak. eingedampft und die Reinigung über das Brucinsalz wiederholt (10,05 g Brucinsalz).

Die so gereinigte Substanz wurde mehrmals in trockenem Aceton gelöst und wieder eingedampft, schließlich in wenigen ccm Aceton aufgenommen, von Verunreinigungen abfiltriert und mit viel Chloroform versetzt. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Eisschrank erhielt man 2,2 g (44% d. Th.) einer schwach gelb gefärbten, papierchromatographisch einheitlichen Substanz, die nach Trocknen im Vakuumexsikkator über P_2O_5 zwischen 127 und 140° unter Zersetzung schmolz.

Durch Lösen in Aceton, Zugabe von Chloroform bis zur Trübung und mehrtägiges Stehenlassen im Eisschrank wurde das Produkt in kristalliner Form erhalten. Abermaliges Umfällen lieferte 1,2 g 5-Dehydro-chinasäure (II). Nach mehrtägigem Trocknen im Vakuumexsikkator über P_2O_5 : Schmp. 139–140°; $[\alpha]_D^{20}$: –44,0° ($c = 0,45$, in Methanol).

$C_7H_{10}O_6$ (190.1) Ber. C 44.21 H 5.30 Gef. C 43.87 H 5.44

5-Dehydro-shikimisäure (V): Die katalyt. Oxydation der Shikimisäure wurde in derselben Apparatur durchgeführt wie die der Chinasäure. 1,0 g L-Shikimisäure (IV) in 100 ccm Wasser wurde mit Platinkatalysator aus 1 g Platinoxid bei Raumtemperatur oxydiert. Nach 5 Std. war ein Reduktionswert⁷⁾ von 56% erreicht. Die Oxydation wurde dann abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die braungefärbte Lösung i. Vak. eingedampft.

Eine konz. Lösung des Sirups in einer Mischung aus 65 Tln. Wasser und 35 Tln. Dioxan (über Natrium getrocknet und destilliert) wurde auf eine Säule mit Dowex 1 (Acetatform, 200–400 mesh) $2,1 \times 30$ cm gegeben, die mit Wasser/Dioxan (65:35) gewaschen worden war. Nach Waschen mit Wasser/Dioxan wurde mit 0,05 n Salzsäure/Dioxan (65:35) eluiert. Fraktionen zu etwa 10 ccm wurden aufgefangen. Die papierchromatographische Untersuchung ergab folgendes Bild:

Fraktionen 120–145 Shikimisäure

Fraktionen 150–190 5-Dehydro-shikimisäure

Die Fraktionen 150–190 wurden bei 25° Badtemperatur i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein schwach gelb gefärbtes Produkt, das noch geringe Mengen Protocatechusäure enthielt. Nach Umkristallisieren aus Essigester wurden 350 mg chromatographisch reine krist. 5-Dehydro-shikimisäure (V) erhalten (35% d. Th.). Schmp. 145–148°; $[\alpha]_D^{20}$: –54,1° ($c = 1,0$, in Äthanol).

$C_7H_8O_5 \cdot H_2O$ (190.1) Ber. C 44.21 H 5.30 Gef. C 45.04 H 5.64

5-Dehydro-shikimisäure-methylester-2,4-dinitro-phenylhydrazon (III): Eine Probe 5-Dehydro-chinasäure (II) wurde in Methanol gelöst, eine Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in konz. Schwefelsäure hinzugegeben und das Gemisch 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Der dunkelrote Niederschlag wurde abfiltriert. Umkristallisieren aus Pyridin/Methanol lieferte orangerote Kristalle. Schmp. 239–240°.

Das gleiche Produkt wurde durch analoge Umsetzung von 5-Dehydro-shikimisäure (V) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin dargestellt.

Papierchromatographische Untersuchungen: Alle Substanzen und die Oxydationslösungen wurden papierchromatographisch untersucht (Schleicher & Schüll-Papier 602 h:p). Die besten Trenneffekte für das Paar Chinasäure/5-Dehydro-chinasäure ließen sich mit dem Gemisch Butanol/Eisessig/Wasser (7:0,7:2,3) erzielen. Shikimisäure und 5-Dehydro-shikimisäure waren mit dem Gemisch Äthanol/n-Amylalkohol/1 n Essigsäure (2:1:1) zu trennen.

R_F -Werte im Gemisch Butanol/Eisessig/Wasser: Chinasäure 0,15, 5-Dehydro-shikimisäure 0,11.

R_F -Werte im Gemisch Äthanol/n-Amylalkohol/1 n Essigsäure: Shikimisäure 0,51, 5-Dehydro-shikimisäure 0,34.

Die Chromatogramme wurden vorzugsweise mit ammoniakalischer Silberlösung entwickelt, die alle reduzierenden Oxydationsprodukte zu erkennen erlaubt. 5-Dehydro-chinasäure und 5-Dehydro-shikimisäure erscheinen als dunkelbraune Flecken, während Chinasäure und Shikimisäure nach 1–2 Tagen als gelbbraune Flecken herauskommen. Besser lassen sich Chinasäure und Shikimisäure nach R. U. LEMIEUX und H. F. BAUER¹²⁾ mit Natriumperjodat/Kaliumpermanganat-Lösung indizieren, wodurch auch 5-Dehydro-chinasäure und 5-Dehydro-shikimisäure sichtbar gemacht werden.

¹²⁾ Analytic. Chem. **26**, 920 [1954].

KURT HEYNS und JÜRGEN LENZ

Über katalytische Oxydationen, XVI¹⁾

Über die Darstellung von Penturonsäuren

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie,
Universität Hamburg

(Eingegangen am 28. Juli 1960)

1.2-Cyclohexylden-D-xylofuranose läßt sich mit Sauerstoff am Platin-Kohle-Katalysator zu 1.2-Cyclohexylden-D-xyluronsäure oxydieren, deren Spaltung *D-Xyluronsäure* liefert. Benzyl- β -D-ribofuranosid liefert an Adams-Katalysator mit Sauerstoff Benzyl- β -D-riburonid, welches nach Spaltung *D-Riburonsäure* ergibt.

Nachdem in den letzten Jahren eine Reihe neuer seltener Uronsäuren, über deren Vorkommen bisher nichts bekannt war (L-Iduronsäure²⁾, L-Guluronsäure³⁾, 2-Amino-2-desoxy-D-galakturonsäure⁴⁾), als Bausteine von Polysacchariden erkannt worden sind, dürften Penturonsäuren, denen man bisher wenig Beachtung geschenkt hat, gleichfalls an Interesse gewinnen. Das Verfahren der katalytischen Oxydation mit Sauerstoff am Platinkontakt macht die Penturonsäuren aus geeigneten Derivaten der entsprechenden Pentosen in guter Ausbeute leicht zugänglich.

Ein präparativ einfaches spezielles Verfahren liegt bisher nur für die Synthese der D-Araboronsäure⁵⁾ vor. Es besteht in der Bleitetraacetatspaltung des D-Glucuronsäure- γ -lactons, die in glatter Reaktion ein Gemisch von D-Araboronsäure und dessen γ -Lacton liefert. H. OHLE und H. ERLBACH⁶⁾ berichten über die Oxydation von 1.2-Isopropyliden-3.6-anhydro-

¹⁾ XV. Mitteil.: K. HEYNS und H. GOTTSCHALCK, Chem. Ber. **94**, 343 [1961], vorstehend.

²⁾ P. HOFFMAN, A. LINKER und K. MEYER, Science [Washington] **124**, 1252 [1956]; Arch. Biochem. Biophysics **69**, 435 [1957]; J. A. CIFONELLI, J. LUDOWIEG und A. DORFMANN, J. biol. Chemistry **233**, 541 [1958].

³⁾ F. G. FISCHER und H. DÖRFEL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **302**, 186 [1955].

⁴⁾ K. HEYNS, G. KIESSLING, W. LINDENBERG, H. PAULSEN und M. E. WEBSTER, Chem. Ber. **92**, 2435 [1959].

⁵⁾ P. A. J. GORIN und A. S. PERLIN, Canad. J. Chem. **34**, 693 [1956].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2759 [1929].