

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].

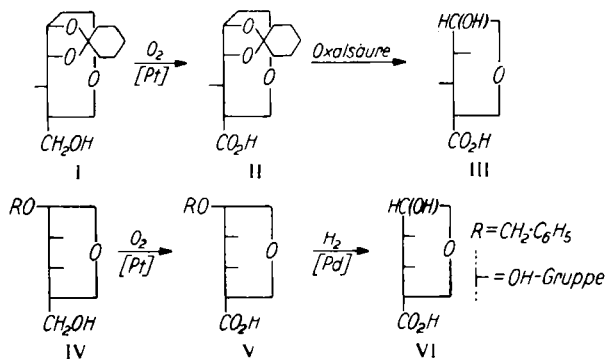
⁵⁾ P. A. J. GORIN und A. S. PERLIN, Canad. J. Chem. **34**, 693 [1956].

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

D-glucufuranose mit Kaliumpermanganat und S. MACHIDA⁷⁾ über die Oxydation von 1.2-Isopropyliden-D-glucufuranose mit Bleitetraacetat und Brom zur 1.2-Isopropyliden-D-xyluronsäure. Nach hydrolytischer Abspaltung der Isopropylidengruppe wurde die freie Uronsäure nur in Lösung oder in unbefriedigender Reinheit erhalten. Ein voll blockiertes Methyl-D-riburonid haben WALTON und Mitarbb.⁸⁾ durch Kaliumpermanganatoxydation von 2.3-Isopropyliden-methyl-D-ribofuranosid hergestellt. Die D- und L-Lyxuronsäure wurde von M. BERGMANN^{8a)} dargestellt.

Als bestes Verfahren zur Darstellung der Uronide von Hexosen hat sich bisher die Methode der katalytischen Oxydation^{9,10)} erwiesen. Nach Blockierung der leicht oxydablen Aldehydgruppen von Aldosen¹¹⁾ am C-Atom 1 mittels eines unter schonenden Bedingungen zu entfernenden Restes lassen sich mit Sauerstoff bei Gegenwart eines Platinkatalysators unter milden Bedingungen selektiv die primären Hydroxylgruppen am C-Atom 6 oxydieren, ohne daß sekundäre Hydroxylgruppen angegriffen werden. Die gebildete Uronsäure wird durch laufende Zugabe von Natriumhydrogencarbonat abgefangen, wodurch gleichzeitig der für die Oxydation günstigste p_H -Bereich eingehalten werden kann.

Für die Synthese der D-Xyluronsäure (III) wählten wir statt der sirupösen 1.2-Isopropyliden-D-xylofuranose als Ausgangsprodukt die gut kristallisierende und in Wasser hinreichend lösliche 1.2-Cyclohexylden-D-xylofuranose (I), welche sich leicht durch partielle Hydrolyse aus 1.2;3.5-Dicyclohexylden-D-xylofuranose¹²⁾ gewinnen ließ.



I ließ sich mit Sauerstoff bei Gegenwart eines Platin-Kohle-Katalysators (13-proz.) in rascher Reaktion (6 Stdn.) zur kristallisierten 1.2-Cyclohexylden-D-xyluronsäure (II) oxydieren. Entsprechende Hexose-Derivate, wie z. B. 1.2-Isopropyliden-D-glucose, werden wesentlich langsamer oxydiert¹⁰⁾. Diese Befunde entsprechen der Erfahrung, daß Pentosen allgemein schneller oxydierbar sind als Hexosen. Die katalytische

7) J. chem. Soc. Japan 70, 82 [1949]; C. A. 1951, 6582e.

8) E. WALTON, J. O. RODIN, C. H. STAMMER, F. W. HOLLY und K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 80, 5168 [1958].

8a) M. BERGMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1362 [1921].

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

10) C. L. MEHLTRETT, Advances Carbohydrate Chem. 8, 231 [1953].

11) K. HEYNS und R. HEINEMANN, Liebigs Ann. Chem. 558, 187 [1947].

12) V. M. MICÓVIĆ und A. STOJILJKOVIĆ, Tetrahedron [London] 4, 186 [1958].

Oxydation von Pentosen zu Pentonsäuren verläuft ebenfalls, wie wir zeigen konnten¹³⁾, in viel kürzerer Zeit als die von Hexosen zu Hexonsäuren. Das schwerlösliche Calciumsalz der Uronsäure II ließ sich mit Oxalsäure zur freien D-Xyluronsäure (III) hydrolysieren. D-Xyluronsäure stellt einen Sirup dar, der nur in Gegenwart von Natriumacetat eine schwache Linksdrehung aufweist. Die Säure bildet ein gut kristallisierendes Brucinsalz.

Von D-Ribose ist bisher nur eine 2.3-Isopropyliden-Verbindung bekannt. Als Ausgangsmaterial der Synthese der D-Riburonsäure verwendeten wir daher Benzyl- β -D-ribofuranosid (IV), welches direkt aus D-Ribose und Benzylalkohol erhältlich ist¹⁴⁾. Die Oxydation dieses Glykosids mit Platin-Kohle-Katalysator (13-proz.) führte zu keinem befriedigenden Resultat, dagegen verlief die Oxydation mit Adams-Katalysator sehr schnell in $1\frac{1}{2}$ Stdn. zum kristallisierten Uronid V. Durch hydrogenolytische Abspaltung des Benzylrestes wurde daraus die freie D-Riburonsäure (VI) als Sirup erhalten; sie bildet ebenfalls ein gut kristallisierendes Brucinsalz.

Sowohl D-Xyluronsäure als auch D-Riburonsäure bilden beim Einengen ihrer wäßrigen Lösungen i. Vak. kein Lacton. Beide Säuren werden unter hydrolytischen Bedingungen, z. B. einstündiges Erhitzen in 1 *n* HCl bei 50° nur unwesentlich zerstört. Benzyl- β -D-riburonid (V) wird unter diesen Bedingungen nahezu vollständig gespalten. Derartige Hydrolysenlösungen zeigen keine wesentliche Dunkelfärbung. Der Orcin-Test ist für beide Penturonsäuren negativ.

D-Riburonsäure gibt im Naphthoresorcin-Test einen in Äther rotviolett löslichen Farbstoff. Dessen Farbintensität entspricht nur etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ derjenigen des entsprechenden violetten Farbstoffes aus Glucuronsäure. D-Xyluronsäure ist im Naphthoresorcin-Test negativ und ergibt nur eine schwache Fluoreszenz.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1.2;3.5-Dicyclohexyliden-D-xylofuranose*¹²⁾: Eine Suspension von 90 Gramm *D-Xylose* in 950 ccm *Cyclohexanon*, versetzt mit 13 ccm konz. Schwefelsäure, wurde 24 Stdn. gerührt. Danach wurde die Schwefelsäure mit 40 g Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, das Natriumsulfat abfiltriert und das überschüss. Cyclohexanon i. Vak. abdestilliert. Der tiefgekühlte Rückstand wurde mit Methanol angerührt und kristallisierte dabei. Das Rohprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 90 g (55 % d. Th.). Schmp. 105°.

1.2-Cyclohexyliden-D-xylofuranose (I): 60 g *1.2;3.5-Dicyclohexyliden-D-xylofuranose* wurden mit Methanol in einen 1-l-Meßkolben gespült. Nach Zugabe von 10 ccm 4.5-proz. methanol. Chlorwasserstofflösung wurde mit Methanol bis zur Marke aufgefüllt und so lange geschüttelt, bis alles gelöst war (ungefähr 1 Stde.). Danach ließ man noch 5 Stdn. stehen und neutralisierte dann mit Natriumcarbonat. Es wurde vom ausgefallenen Natriumchlorid abfiltriert und das Methanol i. Vak. abdestilliert. Der krist. Rückstand wurde auf einem Filter so lange mit Wasser digeriert, bis sich nichts mehr löste. Ungelöst blieben auf dem Filter 26 g *Dicyclohexylidenxylose* zurück. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der krist. Rückstand unter Klärung mit Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 20 g (45 % d. Th.). Schmp. 91—92°. $[\alpha]_D^{25}$: -12.4° ($c = 0.89$, in Wasser).

$C_{11}H_{18}O_5$ (230.1) Ber. C 57.41 H 7.82 Gef. C 57.11 H 7.58

¹³⁾ K. HEYNS und O. STÖCKEL, *Liebigs Ann. Chem.* **558**, 192 [1947].

¹⁴⁾ R. K. NESS, H. W. DIEHL und H. G. FLETCHER JR., *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 763 [1954].

1.2-Cyclohexyliden-D-xyluronsäure (II): 7 g **I** wurden in einem 500-ccm-Dreihalskolben in 250 ccm Wasser gelöst. Nach Zugabe von 2.5 g 13-proz. Platin-Kohle-Katalysator, hergestellt nach K. HEYNS und H. PAULSEN⁹⁾, wurde die Lösung mit einem Rührer gut durchmischt und durch eine Düse von unten Sauerstoff in die Suspension geblasen. 2.4 g Natriumcarbonat wurden in mehreren Portionen zugesetzt, so daß die Lösung immer schwach alkalisch blieb, jedoch durfte der p_H -Wert nie über 7.3 steigen. Mit Hilfe eines Thermostaten wurde die Temperatur auf 45° gehalten. Nach etwa 6 Stdn. war die Reaktion beendet. Der genaue Zeitpunkt der Beendigung der Oxydation ergibt sich aus der Änderung des p_H -Wertes. Eine Überoxydation ist zu vermeiden, da dann die Ausbeuten an Uronsäure stark zurückgehen. Sollte sich der p_H -Wert schon vor Ablauf der 6 Stdn. nicht mehr in den sauren Bereich verschieben oder ins stärker alkalische Gebiet abgleiten, muß die Reaktion auf jeden Fall sofort abgebrochen werden. Die Bewegung des Rührers soll so schnell sein, daß die Lösung nicht nur gut durchmischt wird, sondern auch gleichmäßig schäumt.

Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. auf 100 ccm eingengt, der p_H -Wert mit konz. Salzsäure auf 5 gebracht und die hellbraun gefärbte Lösung mit Calciumchloridlösung versetzt. Der feinkörnige Niederschlag wurde abfiltriert, in Alkohol suspendiert und abermals filtriert. Es wurden 3.3 g des Calciumsalzes der Cyclohexylidenxyluronsäure (41 % d. Th.) erhalten. Das Filtrat wurde mit Essigester ausgeschüttelt, der Extrakt eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert, wobei 1.2 g = 17 % des Ausgangsproduktes zurückgewonnen wurden. 1.1 g des Calciumsalzes wurden in verd. Schwefelsäure suspendiert, sodann wurde sofort mit Essigester ausgeschüttelt. Der Eindampfrückstand des Extraktes ergab, aus Wasser umkristallisiert, 0.8 g *Cyclohexylidenxyluronsäure* (80 % d. Th.). Schmp. 159–160°; $[\alpha]_D^{25}$: –40.4° ($c = 1.16$, in Wasser).

$C_{11}H_{16}O_6$ (244.1) Ber. C 54.12 H 6.55 Gef. C 53.95 H 6.37

D-Xyluronsäure (III): 1.2 g *Calcium-1.2-cyclohexyliden-D-xyluronat* wurden in einer Lösung von 0.24 g *Oxalsäure* in 15 ccm Wasser durch Rühren suspendiert und 1½ Stdn. bei 95° gehalten. Danach wurde von dem ausgefallenen Calciumoxalat abfiltriert, das hellgelbe Filtrat mit Aktivkohle entfärbt und mit Essigester zur Entfernung von Spuren des Ausgangsproduktes extrahiert. Die wäßr. Lösung wurde der Gefriertrocknung unterworfen, da beim Eindampfen bei erhöhter Temperatur die Gefahr der Zersetzung besteht. Zurück blieben 430 mg eines glasartigen, gelblichen Sirups, der nach dem Ergebnis der Titration 400 mg *D-Xyluronsäure* enthielt. Das sind 62 % d. Th., bei Berücksichtigung der Tatsache, daß bei der Hydrolyse ein Überschuß von 20 % des Calciumsalzes benutzt wurde, um auf jeden Fall das Auftreten von Oxalsäure im Reaktionsprodukt zu vermeiden. Optische Drehung (bei Gegenwart von Natriumacetat) $[\alpha]_D^{25}$: –11.3° ($c = 0.80$, titrimetrisch bestimmt in Wasser).

Brucinsalz: Eine konz. Lösung des Sirups in Alkohol wurde mit einer ebenfalls konz. alkoholischen Brucinlösung versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus 60-proz. Alkohol umkristallisiert. Das Salz kristallisierte mit 2 Moll. Wasser aus. Schmp. 148°. R_F 0.27 (Gemisch: Butanol/Eisessig/Wasser 7 : 0.7 : 2.3).

$C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot C_5H_8O_6, 2 H_2O$ (594.6) Ber. C 56.56 H 6.39 N 4.71
Gef. C 55.88 H 6.57 N 4.31

Benzyl- β -D-ribofuranosid (IV)¹⁵⁾: Eine Suspension von 28 g getrockneter und gepulverter *D-Ribose* wurde 1½ Stdn. in 840 ccm einer 1-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in *Benzylalkohol* gerührt. Schon nach kurzer Zeit hatte sich alles gelöst. Anschließend wurde mit überschüss. Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, vom Natriumchlorid abfiltriert und der überschüss. Benzylalkohol bei 1 Torr abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in Essigester

¹⁵⁾ E. FISCHER und L. BEENSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 1163 [1895].

gelöst. Dabei fiel ein sehr feiner Niederschlag aus, der sich nur durch eine dünne Aktivkohleschicht filtrieren ließ. Das Filtrat wurde auf etwa 40 ccm eingengt und über Nacht in den Tiefkühlschrank gestellt. Die Kristalle wurden aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 22 g (49 % d. Th.). Schmp. 94–95°.

Benzyl-β-D-riburonid (V): 4 g IV wurden in einem 500-ccm-Dreihalskolben in 250 ccm Wasser gelöst. Die Temperatur der Lösung wurde auf 40° gebracht und 1 g vorhydrierter Adams-Katalysator sowie 0.5 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Es wurde kräftig gerührt und durch eine Düse Sauerstoff in die Suspension geblasen. Die Temperatur wurde mittels eines Thermostaten auf 40° gehalten. Nach 25 Min. war der p_H -Wert von 7.3 auf 6.4 gesunken. Es wurden 0.5 g Natriumcarbonat zugesetzt. Nach weiteren 40 Min. wurde der auf 6.4 abgesunkene p_H -Wert wieder mit 0.5 g Natriumcarbonat auf 7.2 gebracht. Nach weiteren 25 Min. wurde die Oxydation abgebrochen.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. auf 50 ccm eingengt. Die gelbliche Lösung wurde mit Salzsäure neutralisiert und bei 70° mit Calciumchloridlösung versetzt. Der ausgefallene Niederschlag von Calciumoxalat wurde abfiltriert und das Filtrat mit 200 ccm Essigester ausgeschüttelt, aus dem sich durch Eindampfen 1.6 g = 40% des Ausgangsproduktes zurückgewinnen ließen. Trotzdem hat es keinen Zweck, die Oxydationszeit zu verlängern, denn bei weiterer Oxydation nimmt die Ausbeute an Uronid wieder ab. Die wäßr. Lösung wurde mit halbkonz. Salzsäure auf p_H 2 gebracht und mit 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Der äther. Extrakt wurde eingedampft, der gelbe, ölige Rückstand in Methanol aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und abermals eingedampft. Der Rückstand kristallisierte sofort. Er wurde aus Essigester umkristallisiert: 2 g (48 % d. Th.). Schmp. 104–105°. $[\alpha]_D^{20}$: –63.3° ($c = 0.98$, in Wasser).

$C_{12}H_{14}O_6$ (254.1) Ber. C 56.71 H 5.51 Gef. C 56.35 H 5.52

D-Riburonsäure (VI): 500 mg V wurden in 30 ccm Wasser gelöst und mit 200 mg Palladiumkatalysator, hergestellt nach J. TAUSZ und N. v. PUTNOKY¹⁶⁾, bei Normaldruck hydriert. In 6 Stdn. wurden 40 ccm *Wasserstoff* aufgenommen. Die Lösung wurde vom Katalysator dekantiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein farbloser Sirup, enthielt nach titrimetrischer Bestimmung 250 mg *D-Riburonsäure* (VI) (79 % d. Th.). $[\alpha]_D^{20}$: +24.8° ($c = 0.81$, titrimetrisch bestimmt in Wasser).

Brucinsalz: Der Sirup wurde, in wenig Alkohol gelöst, mit einer konz. alkoholischen Brucinlösung versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus 60-proz. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 196–197°. R_F 0.25 (Gemisch: Butanol/Eisessig/Wasser 7 : 0.7 : 2.3).

$C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot C_5H_8O_6$ (558.6) Ber. C 60.10 H 6.09 N 5.01 Gef. C 60.00 H 6.23 N 5.13

¹⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1573 [1919].