

UNTERSUCHUNG DER KATALYTISCHEN LUFTOXIDATION DER PRIMÄREN HYDROXYLGRUPPE VON Di-O-ISOPROPYLIDENHEXOSEN

von

Z. CSÜRÖS, J. PETRÓ, E. FOGASSY und Á. LENGYEL

Lehrstuhl für Organische-chemische Technologie, Technische Universität
Budapest

(Eingegangen am 17. September 1973)

In unserer ersten Mitteilung [1] berichteten wir über die Herstellung eines Palladium-Katalysators auf Knochenkohlenbasis, der für die Oxydation der primären Hydroxylgruppe von Kohlenhydraten mittels Luft zur Carboxylgruppe geeignet ist. Diese Katalysatoren sind gegenüber den bisher bekannten bedeutend aktiver, ihre Lebensdauer ist größer, außerdem ergeben sie auch in 15–20%igen wäßrigen Lösungen gute Ausbeuten.

Im Laufe unserer Arbeit untersuchten wir die katalytische Luftoxydation der primären Hydroxylgruppen verschiedener Di-O-isopropylidenhexosen. Als Katalysator wurde Knochenkohlen-Palladium benutzt, das 20 Gewichtsprozent Palladium enthält und mit Polyvinylalkohol, durch Zugabe von NaBH_4 in Spurenmenge hergestellt wurde [1]. Als Modellverbindungen wurden 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-L-sorbose (DAS), 2,3,4,5-Di-O-isopropyliden- β -D-fruktopyranose (DAF) und 1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galaktopyranose (DAG) gewählt. Als Oxydationsprodukte wurden in jedem Falle die entsprechenden Monocarbonsäure-Derivate erhalten.

Diese Verbindungen wurden auch nach anderen Methoden oxydiert bzw. die erwähnten Carbonsäuren auch auf andere Weise hergestellt.

Charakteristisch ist, daß sich bei diesen Oxydationen keine Nebenprodukte bilden, die Produkte sich rein abscheiden lassen, von den Ausgangsstoffen abhängig Aldon- oder Uronsäure-Derivate gebildet werden.

Als Oxydationsmittel wurde zuerst in alkalischer Lösung Kaliumpermanganat (KMnO_4) benutzt. REICHSTEIN und GRÜSSER [2] und andere [3, 4, 5] oxydierten DAS, OHLE und BEREND [6] DAG mit alkalischem KMnO_4 innerhalb von 24 Stunden bei 65%iger Ausbeute. Ähnlich oxydierten AKIYA und SAWAMURA [7] innerhalb von 30 Stunden DAG mit 67%iger Ausbeute. Als Oxydationsmittel für Di-O-isopropylidenhexosen kann man auch Hypochlorit oder Hypobromit in Gegenwart von Katalysatoren, im allgemeinen Metallhydroxide — hauptsächlich Nickelhydroxide — anwenden [8].

Außer den obigen erschienen auch Veröffentlichungen über katalytische Luftoxydation.

HEYNS [9] oxydierte DAS in 4%iger wäßriger Lösung mit verschiedenen Katalysatoren. Er stellte fest, daß Platin, Palladium und Osmium gute Katalysatoren sind. Von den verschiedenen Trägermaterialien ist die Knochenkohle das beste und ein alkalischer pH-Bereich ist günstig. Die von HEYNS erhaltene Ausbeute betrug 60%.

DAS [10] wurde mit einem 10%igen Platinkatalysator auf Knochenkohlenbasis in einer Lösung von NaHCO_3 bei 50–60 °C innerhalb von 20 Stunden mit 90%iger Ausbeute oxydiert. Nach einem anderen Verfahren [11] wurden mit einem Knochenkohlen-Palladium-Katalysator bei 90 °C innerhalb von 18 Stunden ähnliche Ergebnisse erhalten.

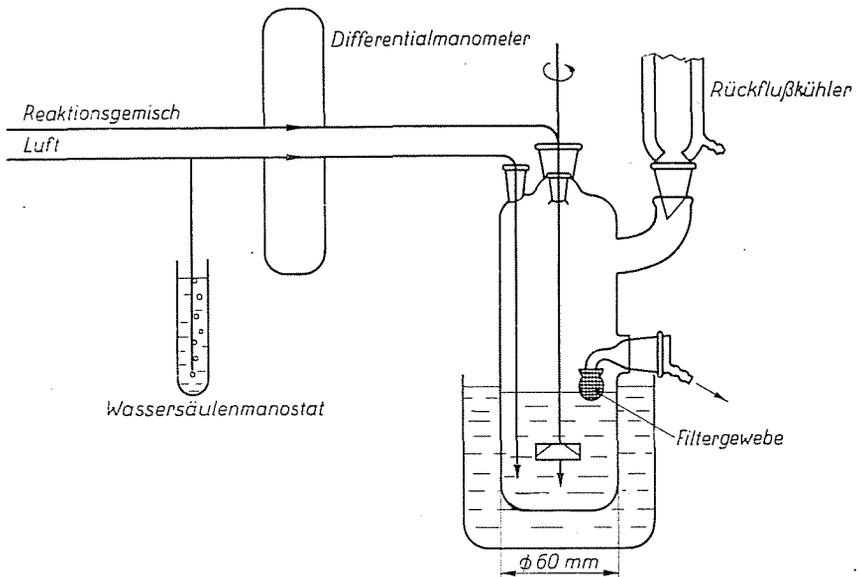


Abb. 1. Die für die Oxydationsversuche benutzte Apparatur

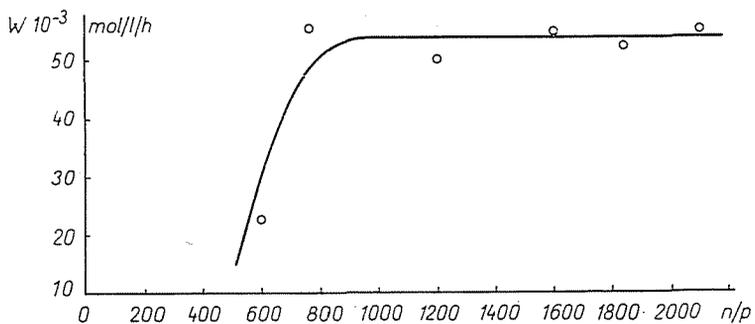


Abb. 2. Wirkung der Durchmischung auf die Reaktionsgeschwindigkeit

Es ist ersichtlich, daß mit der katalytischen Luftoxydation gute Ausbeuten zu erzielen sind, jedoch nur bei verdünnten Lösungen und langen Reaktionszeiten. HEYNS und POUTTON [12] stellten fest, daß die primäre Hydroxylgruppe von Polyhydroxylverbindungen manchmal leichter oxydiert wird, als die sekundäre. Ausbeuten über 60% lassen sich jedoch nur bei vollkommen geschützten Di-O-isopropylidenhexosen erreichen.

Bei unseren Versuchen wurde ein zylindrischer Reaktor mit kugelförmigem Boden, einem Durchmesser von 50 mm und einem Inhalt von 300 ml

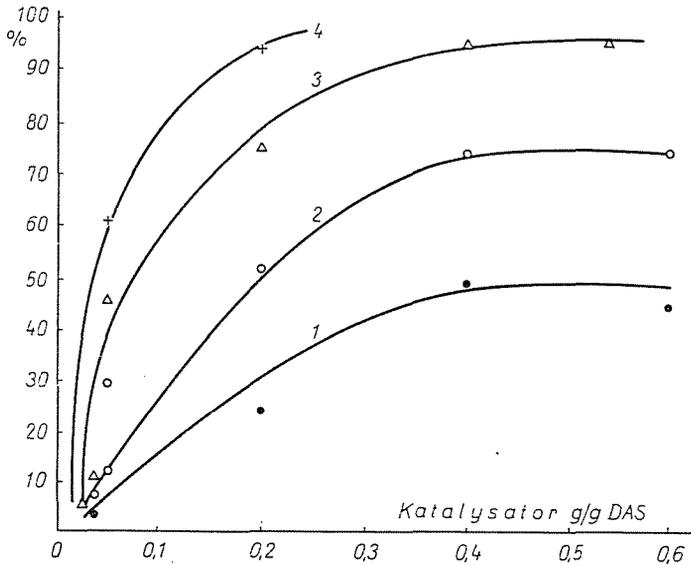


Abb. 3. Wirkung der Katalysatorkonzentration auf die Ausbeute (Ausgangskonzentration des Substrats ist konstant.). Reaktionszeiten: 1. 1 Std.; 2. 2 Std.; 3. 3 Std.; 4. 4 Std.

benutzt. Die Luft wurde durch ein Rohr von 5 mm innerem Durchmesser am Boden des Reaktors eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt. Die eingeleitete Luftmenge betrug 150 l/Reaktionsgemisch je Stunde. Die Reaktionsgeschwindigkeiten der Substrate bei verschiedenen Umdrehungszahlen des Rührers wurden gemessen. Nach den Versuchsergebnissen ergaben sich in allen Fällen gleiche Zusammenhänge, die in Abb. 2 dargestellt sind. Auf dieser Grundlage führten wir die Versuche im weiteren bei einer Rührgeschwindigkeit von 1300 U/min durch. Der angewandte Apparatyp kann auch bei der industriellen Verwirklichung verwendet werden. Das Gerät wurde mit Rückflußkühler, Probenstutzen und Thermometer versehen. Mit Hilfe eines Thermostats wurde mit einer Genauigkeit von 0,5 °C geheizt. Die Luft wurde mit Hilfe einer Gummimembranpumpe über ein Manometer und einen Manostaten hineingeleitet. Das Reaktionsgemisch-Volumen betrug in jedem

Falle 300 ml. Versieht man die Apparatur mit Eingabe- und Ableitungseinrichtungen, dann ist sie auch für kontinuierliche Versuche geeignet. In einem solchen Fall wurde das Reaktionsgemisch durch einen Filterkopf mit Filtergewebe, um den Katalysator zurückzuhalten, abgeleitet.

Wir untersuchten auch den Einfluß des Verhältnisses Katalysator zu Substrat auf die Ausbeute (Abb. 3). Es wurde festgestellt, daß über einer

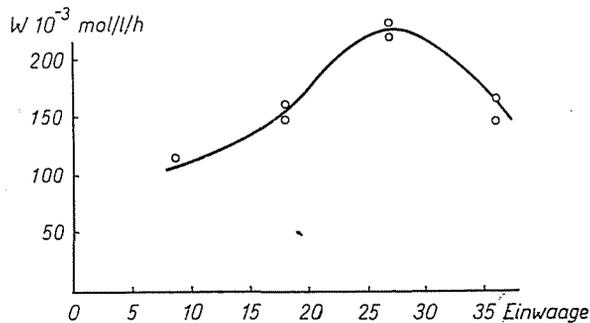


Abb. 4. Wirkung der Katalysatorkonzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit (für ein konstantes Verhältnis: Katalysator zu Substrat)

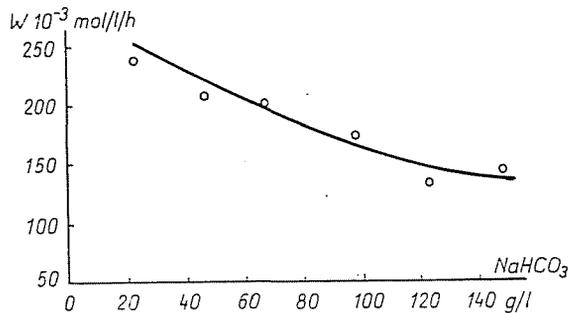


Abb. 5. Wirkung der NaHCO₃-Konzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit

gewissen Grenze die Ausbeute nicht weiter zunimmt. Bei einem konstanten Verhältnis von Katalysator zu Substrat erhält man jedoch ein Maximum (Abb. 4). Auf Grund der Ergebnisse läßt sich feststellen, daß die optimale Katalysatorkonzentration 20 g/l beträgt. Die weiteren Versuche wurden bei dieser Konzentration durchgeführt.

Es wurde untersucht, wie die Konzentration des als Säurebinder benutzten NaHCO₃ die Oxydation beeinflusst. Es läßt sich feststellen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit mit erhöhter Konzentration sinkt (Abb. 5, 6). Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden die Versuche mit Lösungen gleicher NaHCO₃-Konzentration (50 g/l) durchgeführt. Das Endprodukt lag im Reak-

tionsgemisch in Form von Natriumsalz vor. Nach den ausgeführten Messungen wird durch die Konzentration des Endprodukts über einem gewissen Wert die Reaktionsgeschwindigkeit gleichfalls herabgesetzt (Abb. 7). Der Grund dafür kann die Diffusion bzw. die behinderte Wirkung der Desorption sein.

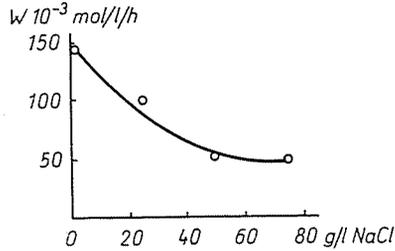


Abb. 6. Wirkung des Salzes auf die Reaktionsgeschwindigkeit

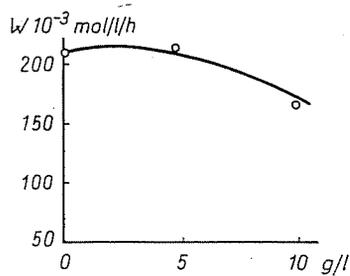


Abb. 7. Wirkung der Endprodukt-Konzentration auf die Reaktionsgeschwindigkeit

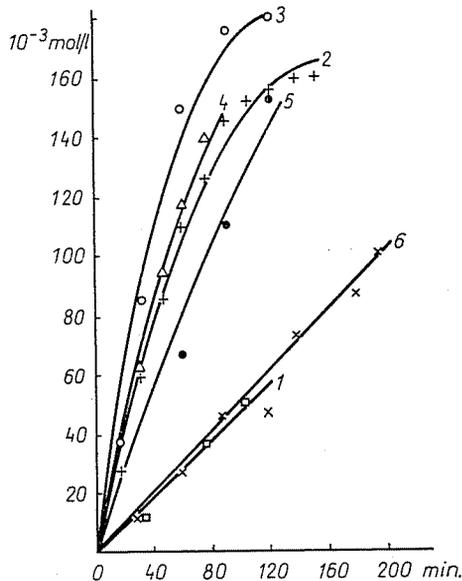
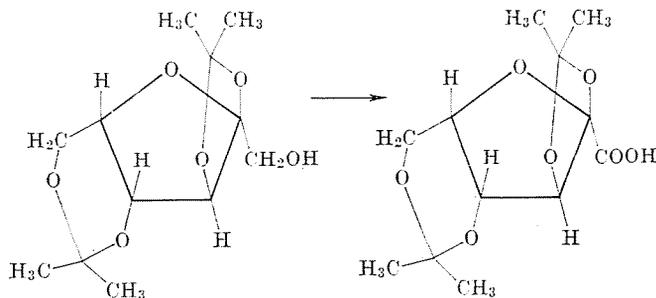


Abb. 8. Die DAS-Oxydation bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. Reaktionstemperaturen: 1. 56 °C; 2. 76 °C; 3. 85 °C; 4. 93 °C; 5. 95 °C; 6. 98 °C

Die Versuche wurden in der beschriebenen Apparatur durchgeführt. Es wurden NaHCO_3 , das Substrat, der Katalysator eingewogen und mit dest. Wasser auf 300 ml aufgefüllt. Der Rührer wurde gestartet. Nach dem Inlösengehen wurde nochmals das Volumen kontrolliert, mit dem eingestellten Thermostaten begann die Heizung der Apparatur. Als die Temperatur den gewünschten Wert erreichte, wurde eine Probe genommen. Es wurde der Anfangstiter der Lösung festgelegt (Titration mit 0,05 n HCl, Mischindikator aus Methylrot und Methylenblau), auf den die später entnommenen Proben bezogen wurden. Danach wurde die Luftereinleitung in Betrieb gesetzt und von diesem Zeitpunkt an die Reaktionszeit gemessen. Von Zeit zu Zeit wurden Proben genommen und nach der obigen Methode titriert. Aus dem HCl-Verbrauch wurde die bei der Oxydation entstandene Säuremenge ermittelt.

DAS ist ein vollkommen geschützter Ketozyucker, an dessen erstem C-Atom eine freie Hydroxylgruppe vorhanden ist, wodurch an diesem C-Atom durch Oxydation eine Carboxylgruppe ausgebildet werden kann. DAS liegt in Pyranoseform vor.



Bei der Oxydation bildet sich mit fast quantitativer Ausbeute 2,3-4,6-Di-O-isopropylidengulonsäure. Bei der Oxydation fallen keine Nebenprodukte an. Die wäßrige Lösung von DAS wurde bei verschiedenen Temperaturen oxydiert (Abb. 8). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde auch die Temperaturabhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit dargestellt und eine Kurve mit einem Maximum um 87 °C erhalten (Abb. 9). Durch Darstellung der Arrheniuschen Gleichung (Abb. 10) (zwischen 65–85 °C) ergab sich eine scheinbare Aktivierungsenergie von 13,6 kcal/Mol. Die Oxydation wurde in der Nähe des Temperaturoptimums (bei 85 °C) mit Lösungen verschiedener Konzentration durchgeführt (Abb. 11). Nach diesen Untersuchungen hat die Oxydationsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Konzentration ein Maximum (Abb. 12).

Da die Oxydation von DAS auch von industrieller Bedeutung ist, beschäftigten wir uns auch mit der kontinuierlichen Oxydation. Es wurde mit dem gleichen Gerät gearbeitet und die DAS-Lösung bei Messung mit dem

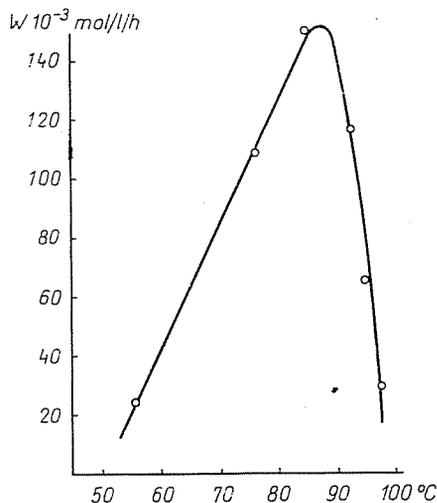
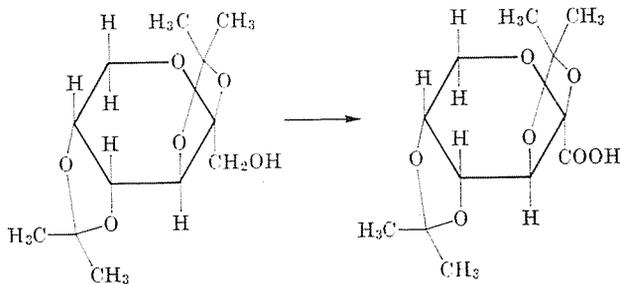


Abb. 9. Die Oxydationsgeschwindigkeit von DAS in Abhängigkeit von der Temperatur

Differentialmanometer eingebracht. Das Reaktionsgemisch wurde über ein Filter unmittelbar in der Höhe des Flüssigkeitsniveaus im Takt der Zugabe abgeleitet. Die Ausbeute-Aufenthaltszeit-Kurven stimmen in jedem Falle mit den in den gleichen Versuchen erhaltenen Ausbeute-Aufenthaltszeit-Kurven überein (vgl. Abb. 13).

Wir untersuchten auch die Oxydation von DAF, eines anderen vollkommen geschützten Zuckers. Diese Verbindung weicht im Aufbau von DAS ab, da sie einen Pyranosering enthält.



DAF wurde nach dem Bellschen Verfahren [13] hergestellt. Bei der Oxydation bildet sich 2,3-4,5-Di-O-isopropyliden-2-keto-D-glukonsäure.

Bei der Oxydation entstehen keine Nebenprodukte, die Ausbeute beträgt 89,7%.

Die Oxydationsgeschwindigkeit wächst mit der Temperatur (Abb. 14), über 95 °C oxydiert jedoch DAF nicht, wahrscheinlich infolge des Absinkens

der Sauerstoffkonzentration im Reaktionsgemisch (Abb. 15). Die nach der Arrheniusschen Gleichung (Abb. 16) zwischen 70–85 °C berechnete, scheinbare Aktivierungsenergie ergab sich zu 5,5 kcal/Mol.

Die Oxydation wurde bei 85 °C mit DAF-Lösungen verschiedener Konzentration durchgeführt (Abb. 17). Mit erhöhter Konzentration wächst die Reaktionsgeschwindigkeit und strebt gegen ein Maximum, danach nimmt sie ab (Abb. 18).

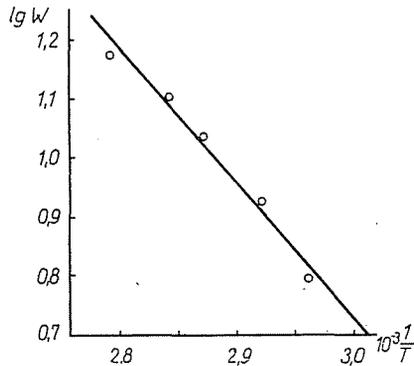


Abb. 10. Logarithmus der DAS-Oxidationsgeschwindigkeit als Funktion von $1/T$ zwischen 65–85°C

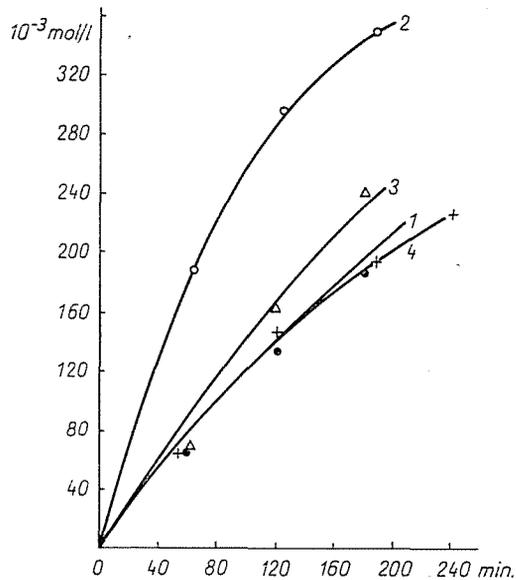


Abb. 11. Die DAS-Oxidation in Lösungen verschiedener Konzentration als Funktion der Reaktionszeit. Anfangskonzentration: 1. $192,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$; 2. $384,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$; 3. $576,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$; 4. $768 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Die vollkommen geschützten Keto Zucker DAS und DAF lassen sich nach unserem Verfahren oxydieren. Es ist anzunehmen, daß auch bei weiteren derartigen Verbindungen die Oxydation ähnlich verläuft. Danach prüften wir die Oxydation an geschützten Aldozuckern, bei denen das sechste C-Atom

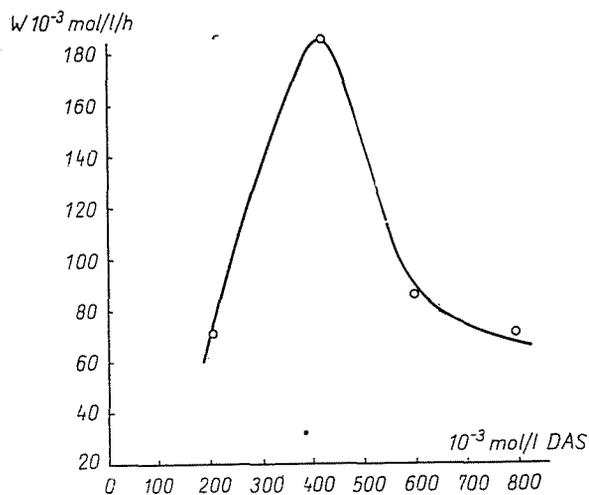


Abb. 12. Konzentrationsfunktion der DAS. Oxydationsgeschwindigkeit

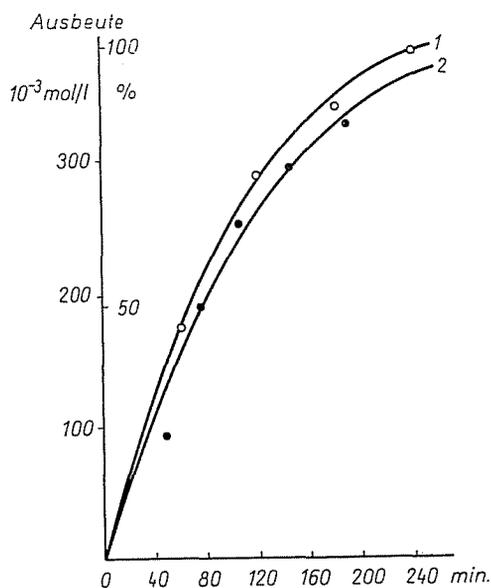


Abb. 13. Die Ausbeute der DAS-Oxydation als Funktion der Reaktionszeit: 1. diskontinuierlich; 2. kontinuierlich

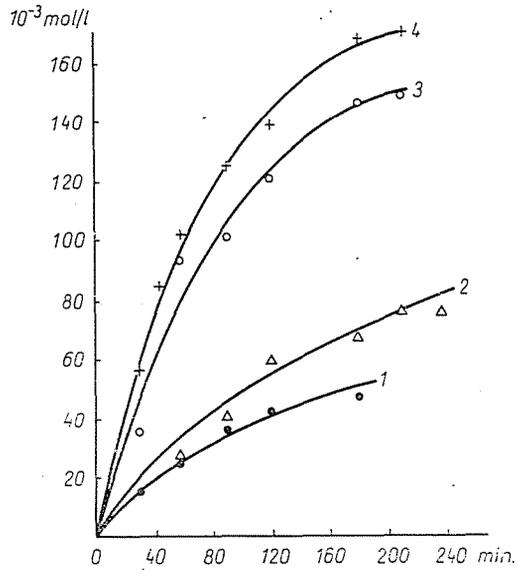


Abb. 14. Die Oxydation von DAF bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. Reaktionstemperaturen: 1. 55; 2. 65; 3. 85; 4. 95 °C

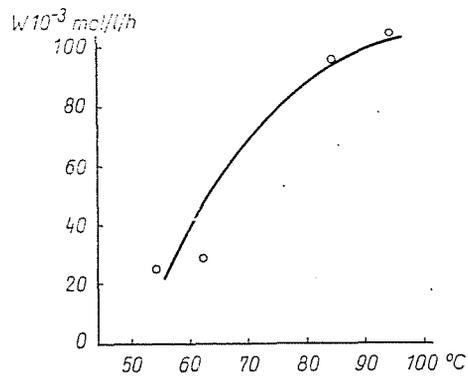


Abb. 15. Die Oxydationsgeschwindigkeit von DAF in Abhängigkeit von der Temperatur

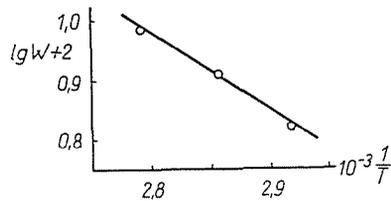


Abb. 16. Logarithmus der DAF-Oxydationsgeschwindigkeit als Funktion von $1/T$ zwischen 70–75 °C

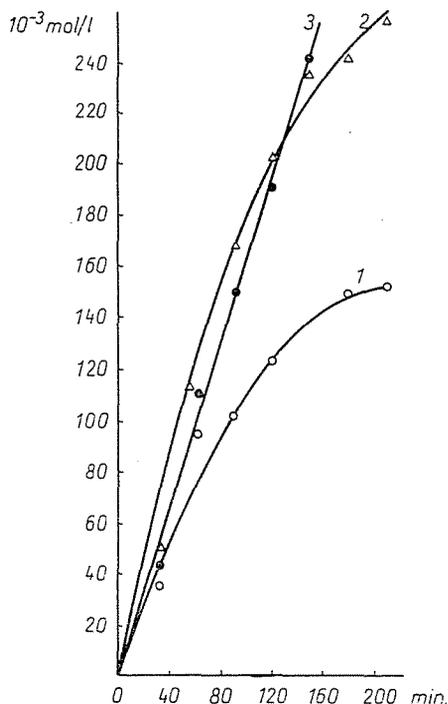


Abb. 17. Die DAF-Oxydation in Lösungen verschiedener Konzentration als Funktion der Reaktionszeit. Anfangskonzentration: 1. $192,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$; 2. $288,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$; 3. $384,0 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

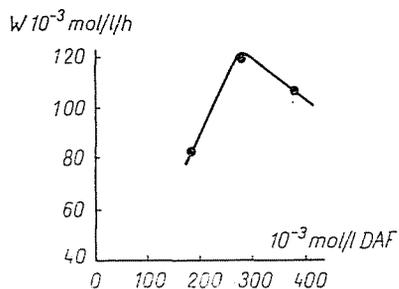
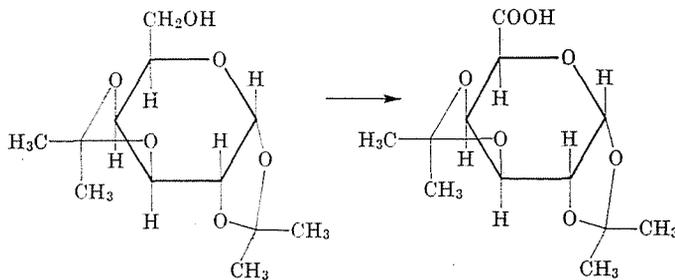


Abb. 18. Die Konzentrationsfunktion der DAF-Oxydationsgeschwindigkeit

zur Carboxylgruppe umgebildet wird. DAG wurde nach dem Verfahren von BALLOU und FISCHER [14] hergestellt.

Ähnlich wie DAF bildet auch DAG einen Pyranosering heraus. Als Oxydationsprodukt entsteht 1,2-3,4-D-O-isopropyliden-D-galaktouronsäure. Auch hier fallen keine Nebenprodukte an, ähnlich wie im vorigen ist die Ausbeute gut (99%).



Auf Grund der bei verschiedenen Temperaturen durchgeführten Oxydationen (Abb. 19) wurde festgestellt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit um 90 °C ein Maximum hat (Abb. 19). Für das Temperaturintervall 70–85 °C wurde nach der Arrheniusschen Gleichung für die Aktivierungsenergie der Wert 16 kcal/Mol erhalten (Abb. 20, Abb. 21). Die Oxydation mit DAG-Lösungen verschiedener Konzentration durchgeführt (Abb. 22) fanden wir auch hier, daß die Konzentrationsabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit über ein Maximum verläuft (Abb. 23).

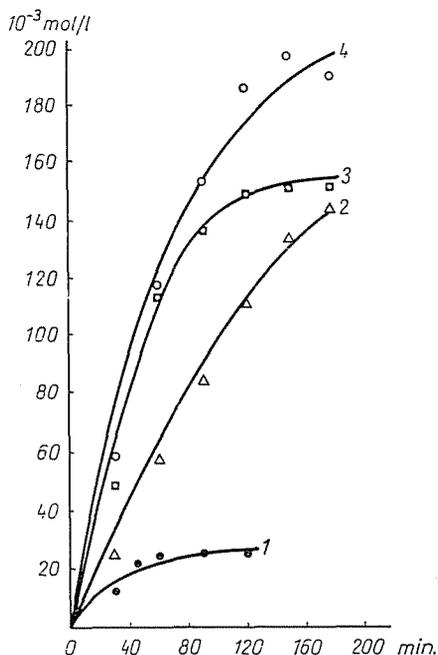


Abb. 19. Die DAG-Oxydation bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit von der Reaktionszeit. Reaktionstemperaturen: 1. 65; 2. 75; 3. 85; 4. 95 °C

Nach den Ergebnissen [15] läßt sich feststellen, daß mit den von uns hergestellten Katalysatoren und nach unserem Verfahren die Di-O-isopropyliden-hexosen, die eine freie primäre Hydroxylgruppe enthalten, in wäßriger Lösung mit nahezu quantitativer Ausbeute zu den entsprechenden Mono-

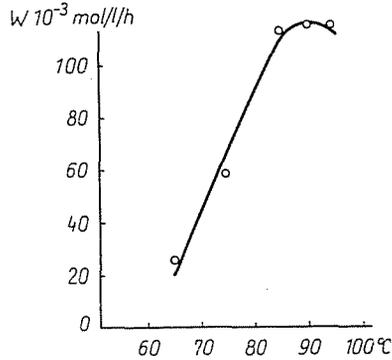


Abb. 20. Die Oxydationsgeschwindigkeit des DAG in Abhängigkeit von der Temperatur

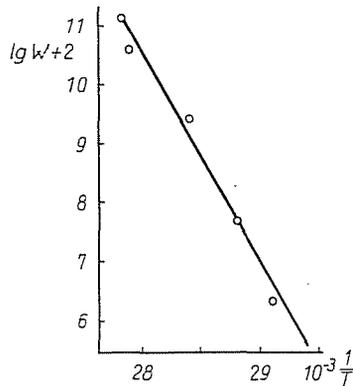


Abb. 21. Logarithmus der DAG Oxydationsgeschwindigkeit als Funktion von $1/T$ zwischen 70–85 °C

carbonsäuren oxydiert werden können. Die Temperatur- und Konzentrationsfunktionen der Oxydationsgeschwindigkeit ergeben in jedem Falle Kurven mit einem Maximum. Das Temperaturmaximum liegt über 85 °C, das Konzentrationsmaximum über 300 mmol/l. Die nach der Arrheniusschen Gleichung berechnete, scheinbare Aktivierungsenergie der Oxydation ergibt Werte zwischen 5,5–15 kcal/Mol.

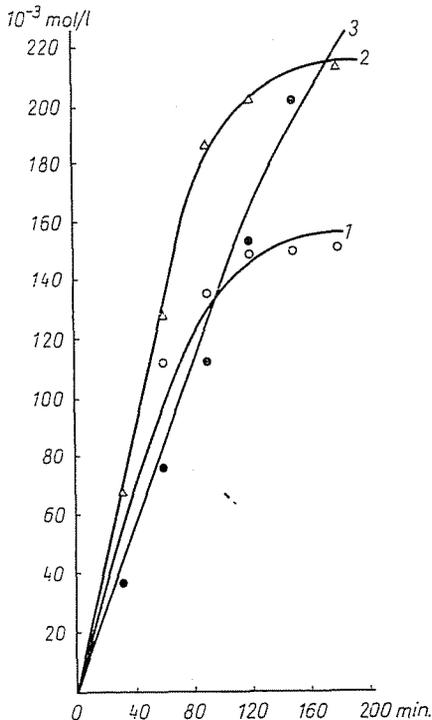


Abb. 22. Die DAG-Oxydation in Lösungen verschiedener Konzentration als Funktion der Reaktionszeit. Anfangskonzentration: 1. $192,0 \cdot 10^{-3}$ mol/l, 2. $288,0 \cdot 10^{-3}$ mol/l, 3. $383,0 \cdot 10^{-3}$ mol/l

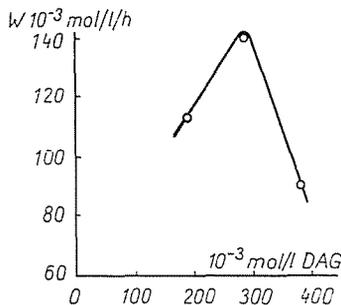


Abb. 23. Die Konzentrationsfunktion der DAG-Oxydationsgeschwindigkeit

Zusammenfassung

Es wurde unter Anwendung der von den Verfassern hergestellten Knochenkohle-Pd-Katalysatoren die katalytische Luftoxydation der primären Hydroxylgruppen verschiedener Di-O-isopropyliden-hexosen untersucht. Produkt der Oxydation war immer die entsprechende Monocarbonsäure, ohne Nebenprodukt. Die Oxydation erfolgte in wäßriger-alkalischer Lösung. Die Ausbeute war im allgemeinen über 90%, die Reaktionszeit betrug 2–5 Stunden. Das Substrat läßt sich auch in 20%iger wäßriger Lösung noch gut oxydieren. Die Oxydationsgeschwindigkeit, dargestellt als Funktion der Temperatur und der Substratkonzentration, gibt Kurven mit einem Maximum.

Literatur

1. Csűrös, Z.—Petró, J.—Fogassy, E.—Lengyel, Á.: *Periodica Polytechnica*, Ch. Eng. **18**, 155 (1974)
2. Reichstein, T.—Grüsser, A.: *Helv. Chim. Acta* **7**, 311 (1934).
3. Sowjetisches Patent 64 479.
4. Sowjetisches Patent 104 879.
5. Holländisches Patent 57 142 (1946).
6. Ohle, H.—Berend, G.: *Ber.* **58**, 2577 (1929).
7. Akiya, S.—Sawamura, R.: *J. Pharm. Soc. Japan* **74**, 360 (1954).
8. Kagawa, K. N.—Kanaka, R.—Naketa, T.: *J. Org. Chem.* **27**, 1597 (1962).
9. Heyns, K.: *Annalen* **558**, 171 (1947).
10. Deutsches Patent (DBR) Nr. 935 968.
11. Sowjetisches Patent Nr. 137 913.
12. Heyns, K.—Poutton, H.: *Angew. Chem.* **69**, 600 (1957).
13. Bell, D. J.: *J. Chem. Soc.* 1461 (1947).
14. Ballou, C. E.—Fischer, H. O. L.: *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 3188 (1954).
15. Ungarisches Patent Nr. CU—128.

Prof. Dr. Zoltán Csűrös }
Dr. József Petró } H—1521 Budapest
Dr. Elemér Fogassy }
Dr. Ágnes Lengyel }