ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS OBJAVU K DIPLOMU ČÍS. 17

Prihlásené 11. 04. 69 (PO 8-69)

Právo prednosti od 11. 04. 69

Zverejnené Carbohyd. Res. **13**, 311 (1970; Chem. zvesti **26**, 76 (1972)

Udelené 17. 12. 80

Vydané 15. 12. 81

DT
547.455
547.422

Autori objavu: BÍLIK VOJTECH, RNDr.,CSc., a KUČÁR ŠTEFAN, RNDr., CSc., BRATISLAVA

Názov objavu: **Stereoselektívna hydroxylácia glykalov**

Predmet objavu: Jav spočívajúci v hydroxylácii glykalov vodným roztokom peroxidu vodíka za katalytického účinku molybdénanových alebo wolfrámanových iónov, ktoré vedie stereoselektívne ku vzniku aldóz s cis-usporiadaním hydroxylových skupín na atómoch uhlíka C-2 a C-3.

Objav sa týka stereoselektívnej hydroxylácie glykalov peroxidom vodíka za katalytického účinku molybdénanových, alebo wolfrámanových iónov, ktorá vedie ku vzniku aldóz s cis-usporiadaním hydroxylových skupín na atómoch uhlíka C-2 a C-3.

Hydroxyláciou glykalov vznikajú príslušné epimérne aldózy, ktorých vzájomný pomer závisí od druhu hydroxylačného činidla a východiskového glykalu. Ako hydroxylačné činidlo sa používa kyselina perbenzoová, prípadne peroxid vodíka za prítomnosti kysličníka osmičelého. Nevýhoda kyseliny perbenzoovej spočíva v jej nestabilite, v obťažnom prevedení hydroxylácie, ale hlavne v tom, že sotva dosahuje 50% konverziu glykalov na aldózy s cis-usporiadaním hydroxylových skupín na atómoch uhlíka C-2 a C-3 (z D-galaktalu 32 % D-talózy) W. W. Pigman, H. S. Isbell; J. Res. Nat. Bur. Stand., **19**, 189 (1937), (z L-arabinalu 40 % L-ribózy) (R. E. Deriaz et al., J. Chem. Soc., **1949**, 1879). V prípade hydroxylácie s kyselinou perbenzoovou sa predpokladá intermediálny vznik 1,2-epoxyglykalu, ktorý hydrolýzou poskytuje príslušnú aldózu. V prípade voľnej hydroxylovej skupiny na atóme uhlíka C-3 sa vytvára preferované cis-epoxid — nakoľko jeho vznik je stabilizovaný vodíkom hydroxylovej skupiny; ak vodík tejto skupiny je substituovaný, vytvára sa preferovane trans-epoxid. Pri hydrolyzačnom rozklade epoxidového kruhu usmerňuje kyslíkový atóm pyranoidného kruhu nukleofilné činidlo k atómu C-1 a väzba C_2—O zostáva neporušená, dôsledkom toho vznikajú 2,3-cis- resp. 2,3-transdioly [R. J. Ferrier; Advan. Carbohyd. Chem., **20**, 68 (1968)]. Tak z D-glukalu vzniká preferovane D-manóza [M. Bergman, H. Schrotte; Ber., **54**, 440 (1921)], resp. 3,4,6-tri-o-acetyl-D-glukalu [C. Tanaka; Bull. Chem. Soc. Jap., **5**, 214 (1930), Chem. Zbl., **2**, 2765 (1930)], 3,4,6-tri-O-metyl-D-glukalu, alebo 2-O-metyl-D-glukalu [P. A. Levene, A. L. Raymond; J. biol. Chem., **88**, 513 (1930)] príslušný derivát D-glukózy. Pri hydroxylácii glukalov s peroxidom vodíka za prítomnosti kysličníka osmičelého v prostredí terc-butanolu [R. C. Hockett et al.; J. Amer. Chem. Soc., **63**, 2051 a 2587 (1941)] hydroxylácia na C-2 k hydroxylovej skupine na C-3 prebieha do transpolohy bez ohľadu na to, či je táto hydroxylová skupina substituovaná alebo nesubstituovaná (z D-glukalu, resp. 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glukalu vzniká D-glukóza resp. odpovedajúci O-acetylderivát D-glukózy), ale s nižšou konverziou ako pri hydroxylácii s kyselinou perbenzoovou.

Pri preskúšaní radu kysličníkov ako katalyzátorov pri hydroxylácii D-galaktalu s peroxidom vodíka sa zistilo, že najlepší katalytický efekt vykazuje kysličník molybdénový a len o niečo nižší kysličník wolfrámový, a to z hľadiska konverzie D-galaktalu na aldózy a vysokej preferovanosti D-talózy (príklad 1) (V. Bílik, Š. Kučár; čs. patent č. 139 125). Stereoselektivita reakcie katalyzovanej molybdénanovými iónmi sa demonštrovala tiež na ďalších glykaloch - D-glykal, D-arabinal, D-xylal — vysokou konverziou na aldózy s cis-usporiadaním hydroxylových skupín na atómoch uhlíka C-2 a C-3 (príklad 2) (V. Bílik, Š. Kučár; Carbohyd. Res., **13**, 311 /1970/). Vo všetkých prípadoch okrem malého množstva doplňujúcej epimérnej aldózy dôsledkom acidity prostredia (pH 2,8) adíciou vody na glykal vznikajú tiež v malých množstvách 2-deoxyaldózy. Z porovnania katalytickej účinnosti Na_2MoO_4, MoO_3, Na_2WO_4, WO_3 vyplýva, že Na_2MoO_4 oproti MoO_3 stereoselektivitu reakcie zvyšuje, nakoľko pri hydroxylácii D-galaktalu vzniká menšie množstvo epimérnej aldózy — D-galaktózy, a dôsledkom zníženej acidity prostredia tiež aj menší podiel 2-deoxy-D-galaktózy (príklad 3). Výhoda Na_2MoO_4 oproti MoO_3 spočíva v jeho rozpustnosti vo vodných roztokoch, čo umožňuje vhodnú voľbu koncentrácie molybdénanových iónov v reakčnom roztoku. Zvyšovaním koncentrácie katalyticky účinných iónov sa stereoselektivita reakcie zvyšuje a znižuje reakčný čas konverzie glykalu.

Aldózy s molybdénanovými iónmi vytvárajú molybdénanové komplexy v rozmedzí pH 5 — 7,8 s maximom komplexotvornosti pri pH 5,7 — 6 (W. Voelter et al.; Liebigs Ann. Chem., **734**, 126 /1970/). Pri hydroxylácii D-galaktalu je optimálne rozmedzie reakčného roztoku pri pH 4 — 6. Schopnosť komplexotvornosti D-galaktalu s molybdénanovými iónmi sa prejavuje významnou zmenou jeho špecifickej otáčivosti, ktorá je závislá na pH meraných roztokov a dosahuje maximálnu hodnotu pri pH 4,1 $[\alpha]_D^{21} = +30°$, keď vo vodných roztokoch bez prítomnosti molybdénanových iónov $[\alpha]_D^{21} = -5°$. Rovnako významná je reakčná teplota, ktorá je optimálna v rozmedzí 40 až 50 °C. Pri teplotách nižších prebieha hydroxylácia menej stereoselektívne a je potrebný dlhší reakčný čas, keď pri teplotách vyšších súčasne dochádza k vzniku deštrukčných produktov. Zladením jednotlivých faktorov (V. Bílik; Chem. zvesti, **26**, 76 /1972/) vplývajúcich na stereoselektivitu reakcie sa napríklad pri hydroxylácii D-galaktalu izoluje z reakčnej zmesi 90 % D-talózy, vedľa 3 % D-galaktózy (príklad 4) (V. Bílik; čs. patent č. 146 465).

Podstata stereoselektívnej hydroxylácie glykalov na aldózy s cis-usporiadaním hydroxylových skupín na atómoch uhlíka C-2 a C-3 peroxidom vodíka za katalytického účinku molybdénanových alebo wolfrámových iónov spočíva v tom, že v reakčnom prostredí vznikajú odpovedajúce peroxokyseliny (HMO_6^-), ktoré v prvom stupni reakcie vytvárajú prechodný komplex s glykalom. Vplyvom dvojitej väzby (C_2 — C_1) je hydroxylová skupina glykalu na atóme uhlíka C-3 dostatočne elektronegatívna a centrálny atóm (Mo, W) ju koordinačne viaže. Dôsledkom toho je podmienené vytvorenie 1,2-epoxyglykalu z tej

istej strany rigidného systému molekuly, na ktorej je umiestnená hydroxylová skupina na atóme uhlíka C-3 (cis-adícia). Schéma intermediátu komplexu glykalu s kyselinou peroxomolybdénovou je na priloženom obrázku.

Názor, že podmienkou stereoselektívnej reakcie je vytvorenie prechodného komplexu s hydroxylovou skupinou na atóme C-3, podporuje pozorovanie, že po jej substitúcii ako napr. u 3-O-metyl-D-glukalu reakciou vzniká 3-O-metyl-D-glukóza a 3-O-metyl-D-manóza v pomere 1 : 1. Vplyv substitúcie hydroxylovej skupiny na C-4 nie je významný, nakoľko pri hydroxylácii maltalu, resp. laktalu vzniká epimaltóza, resp. epilaktóza s vysokými výťažkami (V. Bílik, E. Jurčová, V. Sutoris, Chem. zvesti **32**, 252 /1978/).

Príklad 1

Hydroxylácia D-galaktalu za prítomnosti rôznych kysličníkov

0,5 g D-galaktalu sa rozpustí v 5 ml 5% vodného roztoku peroxidu vodíka a do roztoku sa pridá 10 až 15 mg MoO_3, alebo ďalší jednotlivý kysličník — WO_3, OsO_4, SeO_2, V_2O_5, CrO_3 (tabuľka 1). Reakčné splodiny D-talóza a D-galaktóza sa sledovali chromatografiou na papieri (Whatman No 1), elučným systémom n-butanol — etanol — voda 5 : 1 : : 4 obj./obj. po detekcii difenylamínovým činidlom (zmes 4 g difenylamínu, 4 ml anilínu, 40 ml 85% kyseliny fosforečnej a 400 ml acetónu) a meraním chromatogramov densitometrom ERI — 10 (Zeiss, Jena).

Tabuľka 1

Hydroxylácia D-galaktalu peroxidom vodíka za prítomnosti rôznych kysličníkov

Katalyzátor	Výťažok D-talózy a D-galaktózy %	Vzájomný hmotnostný pomer D-talózy a D-galaktózy
MoO_3	90	9,5 : 0,5
WO_3	90	9 : 1
OsO_4	10	1 : 4
SeO_2	10	1 : 2
V_2O_5	5	1 : 2
CrO_3	5	1 : 2

Príklad 2

Hydroxylácia glykalov za prítomnosti MoO_3

0,5 g glykalu (D-glukal, alebo D-galaktal, D-arabinal, D-xylal — tabuľka 2) sa rozpustí v 50 ml 5% vodného roztoku peroxidu vodíka a po pridaní 40 až 50 mg MoO_3 sa reakčná zmes nechá stáť pri teplote miestnosti 24 hodín. Nadbytočný peroxid vodíka sa potom rozloží prídavkom 0,1 až 0,2 g 5% paládia adsorbovaného na aktívnom uhlí a ďalším státím reakčného roztoku po dobu 24 hodín. Reakčná zmes sa prefiltruje, filtrát zahustí za zníženého tlaku a destilačný zvyšok sa frakcionuje na stĺpci celulózy (6 × 110 cm) elučným systémom uvedeným v príklade 1.

Tabuľka 2

Izolované produkty z reakčnej zmesi po hydroxylácii glykalov peroxidom vodíka za prítomnosti kysličníka molybdénového

Východiskový glykal	Produkty hydroxylácie	g	Výťažok %
D-glukal	D-manóza	4,9	80,3
	D-glukóza	0,3	
	2-deoxy-D-glukóza	0,45	
D-galaktal	D-talóza	4,8	78,7
	D-galaktóza	0,25	
	2-deoxy-D-galaktóza	0,4	
D-arabinal	D-ribóza	5,05	89,1
	D-arabinóza	0,15	
	2-deoxy-D-ribóza	stopy	
D-xylal	D-lyxóza	4,85	75,2
	D-xylóza	0,2	
	2-deoxy-D-xylóza	0,3	

Príklad 3

Porovnanie katalytického účinku Na_2MoO_4, MoO_3, Na_2WO_4, WO_3

Vo vode (10 ml) sa suspenduje práškový MoO_3 (25 mg) alebo WO_3 (25 mg), prípadne sa v nej rozpustí $Na_2MoO_4 . H_2O$ (48 mg — $2 . 10^{-4}$ M) alebo $Na_2WO_4 . 2 H_2O$ (66 mg — $2 . 10^{-4}$ M) a potom sa pridá D-galaktal (1,0 g). Po rozpustení D-galaktalu sa pridá vodný roztok 15% peroxidu vodíka (1,0 ml) a ďalej po prvej a druhej hodine opäť (po 1,0 ml) zriedený roztok peroxidu vodíka. V tabuľke 3 sú uvedené doplňujúce zlúčeniny — D-galaktóza a 2-deoxy-D-galaktóza, ktoré vznikajú vedľa D-talózy. Tieto sa stanovia ako je uvedené v príklade 1.

Tabuľka 3

Vedľajšie produkty pri hydroxylácii D-galaktalu peroxidom vodíka za prítomnosti rôznych katalyzátorov

Katalyzátor	D-galaktóza %	2-deoxy-D-galaktóza %	Reakčný čas*) hod.
Na_2MoO_4	3	3	6
MoO_3	5	7	40
Na_2WO_4	8	3	6
WO_3	10	7	40

*) konverzia celého množstva D-galaktalu

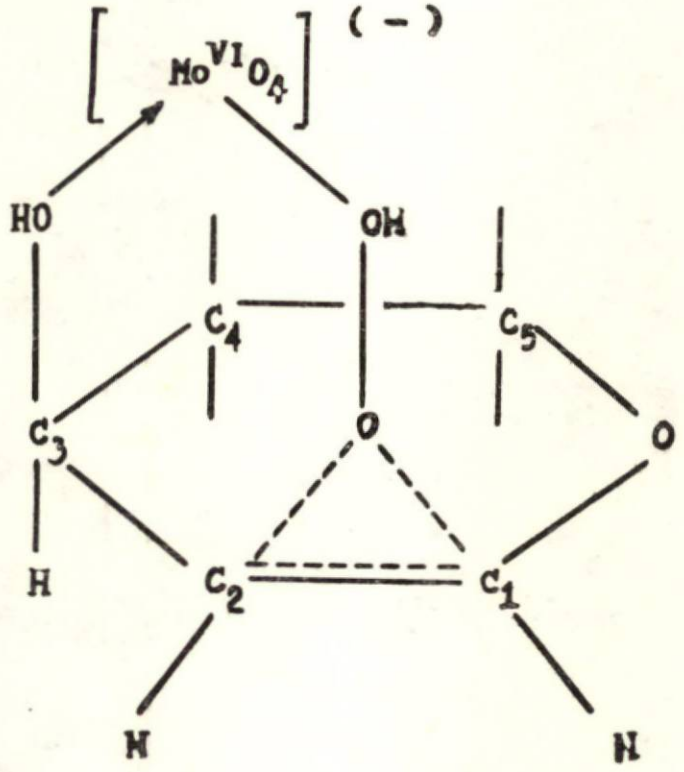
Príklad 4

Príprava D-talózy

V 650 ml vody sa rozpustí 5 g molybdénanu sodného, 100 g D-galaktalu a za miešania sa do roztoku pridáva 15% vodný roztok peroxidu vodíka — celkové množstvo 350 ml — takou rýchlosťou, aby exotermná reakcia udržovala teplotu reakčnej zmesi pri 37 až 40 °C. Pridávanie peroxidu vodíka trvá cca 2 hodiny, pričom sa postupne samovoľne mení hodnota pH reakčnej zmesi z 8 na 5; potom sa reakčná zmes nechá bez miešania stáť pri teplote miestnosti 4 hodiny. Po tejto dobe sa do reakčnej zmesi pridá 1 až 2 g 5% paládia na uhlí a nechá ďalej stáť 24 hodín. Prefiltrovaný roztok sa pridaním a odfiltrovaním iónomeničov (katexu — Wolfatit KPS v H-cykle a anexu — Wofatit SBW v acetátovom cykle) deionizuje a zahustí za zníženého tlaku do sirupovitej konzistencie. Kryštalizáciou destilačného zvyšku z metanolu sa získa 95 g kryštalickej D-talózy a frakcionáciou matečného kryštalizačného roztoku na stĺpci celulózy ako je opísané v príklade 2 sa získa 3 g D-galaktózy, 3 g 2-deoxy-D-galaktózy vedľa 16 g D-talózy.

Reakcia poskytuje možnosti prípravy vzácnejších aldóz z aldóz dostupnejších. Vzácne aldózy sú významné predovšetkým pre biochemický výskum z hľadiska objasnenia prítomnosti a funkcie týchto aldóz v prírodnom prostredí, ako i pri hľadaní možnosti ich využitia v praktickej medicíne, poľnohospodárstve a podobne.

Severografia, n. p., závod 7, Most


[$Mo^{VI}O_4$] (-)
HO
OH
C_4
C_5
C_3
O
O
H
C_2
C_1
N
N