

e) 2,2-Dimethyl-dekalin (XVII): 10 g (0.24 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ccm Äther wurden mit einer Lösung von 31.7 g (0.094 Mol) *Tosylat* in 100 ccm Äther 40 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Zersetzen, Auswaschen der äther. Phase mit Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser wurde der Äther abdestilliert. Den Rückstand nahmen wir in Hexan auf und schüttelten viermal mit konz. Schwefelsäure und einmal mit Wasser aus. Durch Vakuumdestillation wurden erhalten: 12.0 g,  $\text{Sdp.}_{11}$  79–82°,  $n_D^{20}$  1.4679.

Bei Feinfraktionierung am 1-m-Drehband ging der *Kohlenwasserstoff XVII* bei 94.9°/20 Torr über;  $n_D^{20}$  1.4670, identisch mit Produkt A.

RICHARD KUHN, HERMANN JOSEF HAAS und  
ANNEMARIE SEELIGER

### Hydrierende Spaltung Schiffischer Basen aus Aminosuktern und aromatischen Aldehyden

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg  
(Eingegangen am 21. November 1960)

Schiffsche Basen aus Glucosamin und aromatischen Aldehyden werden durch Hydrierung mit  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$  in äthanolischer oder wäßriger Suspension in Glucosamin und Derivate des Toluols bzw. Methyl-naphthalins gespalten. Die Hydrierung der Schiffischen Base aus Lactosamin und 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1) in wäßrigem Dimethylformamid führte zu 1-Methyl-naphthalin und analysenreinem Lactosamin-hydrochlorid.

Schiffsche Basen, die man aus Aminosuktern mit aromatischen Aldehyden erhält, sind für die Abscheidung und Identifizierung von Aminosuktern und ihrer Derivate mit freier Aminogruppe geeignet.

J. C. IRVINE und J. C. EARL<sup>1)</sup> erhielten *N*-Salicyliden-D-glucosamin aus D-Glucosaminhydrochlorid mit Salicylaldehyd in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat. Seither ist eine große Anzahl analoger Substanzen dargestellt worden: mit Anisaldehyd<sup>2)</sup>, mit 2,4-Dihydroxy-benzaldehyd<sup>3)</sup>, mit *p*-Nitro-benzaldehyd<sup>4)</sup> und Zimtaldehyd<sup>4)</sup>. Z. E. JOLLES und W. T. J. MORGAN<sup>5)</sup> haben die Kondensation von D-Glucosamin und D-Galaktosamin mit 10 verschiedenen aromatischen Aldehyden untersucht. 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1) eignet sich am besten zur Isolierung von 10 bis 20 mg dieser Aminosucker aus Gemischen. R. MARBET und A. WINTERSTEIN<sup>6)</sup> haben D-Galaktosamin (aus  $\beta$ -Heparin) als *N*-[*p*-Methoxy-benzyliden]-D-galaktosamin charakterisiert. D-Glucosamin (aus Hyaluronsäure) ist als *N*-[2-Hydroxy-

1) J. chem. Soc. [London] 121, 2370, 2376 [1922].

2) M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. 64, 975 [1931].

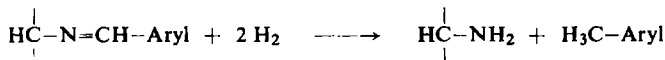
3) A. NEUBERGER, Biochem. J. 32, 1447 [1938].

4) W. T. J. MORGAN, Helv. chim. Acta 21, 469 [1938].

5) Biochem. J. 34, 1183 [1940]. 6) Helv. chim. Acta 34, 2311 [1951].

naphthyliden]-D-glucosamin identifiziert worden<sup>7)</sup>. R. KUHN und W. BISTER<sup>8)</sup> haben D- bzw. L-Mannosamin durch Umsetzung zu den N-[2-Hydroxy-naphthyliden]-Derivaten von D- bzw. L-Glucosamin getrennt. Weitere Schiffsche Basen sind aus D-Idosamin<sup>9)</sup> und D-Gulosamin<sup>9,10)</sup> mit 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1), aus D-Lyxosamin mit 5-Chlor-salicylaldehyd<sup>11)</sup> und aus Inosaminen<sup>12,13)</sup> erhalten worden.

Die Schiffschen Basen lassen sich meist nur in der Hitze durch wäßrige Mineral-säuren in ihre Komponenten zerlegen<sup>2,3)</sup>. Die Säurespaltung kommt deshalb nicht in Frage für Schiffsche Basen aus Aminozuckern, die glykosidische Bindungen enthalten, mit deren Hydrolyse gerechnet werden muß. Zur Überwindung solcher Schwierigkeiten bot sich die katalytische Hydrierung in neutraler Lösung an:



Die Schiffschen Basen aus D-Glucosamin mit Salicylaldehyd, Vanillin und 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1) nahmen, suspendiert in Äthanol oder Wasser, mit vorhydriertem Pd(OH)<sub>2</sub>/BaSO<sub>4</sub>, wie erwartet, 2 Moll. Wasserstoff auf. Isoliert wurden 40–60% d. Th. umkristallisiertes D-Glucosamin-hydrochlorid. Die aus den Aldehyd-Komponenten der Schiffschen Basen entstandenen Derivate des Toluols bzw. des 1-Methylnaphthalins wurden in bekannte Derivate übergeführt bzw. als solche isoliert.

Als Nutzenanwendung des Verfahrens beschreiben wir die Reindarstellung der in Substanz noch unbekanntem 2-Desoxy-2-amino-lactose (Lactosamin) in Form des Hydrochlorids aus einem Lactosamin enthaltenden Sirup. Die kristallisierte Schiff-sche Base, die der Sirup mit 2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1) gab, nahm, als Suspension in Äthanol, nur sehr langsam Wasserstoff auf, da sie zu wenig löslich war. Nach Lösen in wäßrigem Dimethylformamid wurden 2 Moll. H<sub>2</sub> aufgenommen. Wir erhielten 1-Methyl-naphthol-(2) und chromatographisch reines Lactosamin-hydrochlorid in der abwärts mutarotierenden α-Form als weißes Pulver. Dieses gab bei der Hydrolyse mit heißer n HCl Glucosamin und Galaktose (papierchromatographisch geprüft). Die N-Acetylierung<sup>14)</sup> lieferte reines N-Acetyl-lactosamin<sup>15)</sup> vom Schmp. 170–171°.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden im Berl-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Papierchromatographie dienten Papier 2043 b Mgl von Schleicher & Schüll und Pyridin/Essigester/Wasser = 35:50:15<sup>16)</sup> (absteigend).

7) S. ROSEMAN, F. E. MOSES, J. LUDOWIEG und A. DORFMAN, J. biol. Chemistry **203**, 219 [1953].

8) Liebigs Ann. Chem. **602**, 217 [1957].

9) R. KUHN und W. BISTER, Liebigs Ann. Chem. **617**, 92 [1958].

10) Z. TARASIEJSKA und R. W. JEANLOZ, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4215 [1957].

11) R. KUHN und G. BASCHANG, Liebigs Ann. Chem. **628**, 193 [1959].

12) R. L. PECK, C. E. HOFFHINE, E. W. PEEL, R. P. GRABER, F. W. HOLLY, R. MOZINGO und K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. **68**, 776 [1946].

13) L. ANDERSON und H. A. LARDY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3141 [1950].

14) Vgl. R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR, Liebigs Ann. Chem. **600**, 135 [1956].

15) Frei von 4β-D-Galaktosido-N-acetyl-D-mannosamin; vgl. R. KUHN und A. GAUHE, Chem. Ber. **94**, 842 [1961].

16) G. MALYOTH und H. STEIN, Biochem. Z. **322**, 165 [1951].

### Darstellung der Schiffischen Basen

1. *N-Salicyliden-D-glucosamin* wurde nach Vorschrift<sup>1)</sup> dargestellt.

2. *N-[3-Methoxy-4-hydroxy-benzyliden]-D-glucosamin*<sup>3)</sup>: Eine Lösung von 10 g *D-Glucosamin-hydrochlorid* und 5.1 g  $\text{NaHCO}_3$  in 40 ccm Wasser wurde mit 8 g *Vanillin* in 20 ccm warmem Methanol versetzt. Sie blieb 1 Stde. bei 20°, dann 3 Stdn. bei 0° stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Eiswasser, dann mit Methanol/Chloroform gewaschen: 11.5 g (79% d. Th.), Schmp. 174°. Durch weiteres Waschen mit viel Wasser und Methanol stieg der Schmp. auf 178°. Die Substanz kann aus Wasser/Äthanol umkristallisiert werden (verlustreich). Zur Analyse wurde bei 70°/12 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Schmp. 178°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_7$  (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.42 H 6.42 N 4.41

3. *N-[2-Hydroxy-naphthyliden-(1)]-D-glucosamin*: 4.3 g *D-Glucosamin-hydrochlorid* und 3 g Natriumacetat·3H<sub>2</sub>O wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit 3.5 g *2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1)* in 300 ccm warmem Methanol versetzt. Nach 3 Stdn. wurde bei 40° i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Chloroform durchgerieben, abgesaugt, mit Methanol und dann mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt (5.0 g, 75% d. Th.) ergab aus 200 ccm Pyridin auf Zusatz von etwa 100 ccm absol. Äther (bis zur beginnenden Trübung) 3.65 g (55% d. Th.) vom Schmp. 198–200°. Nach weiterem Umkristallisieren aus Pyridin/Wasser und Pyridin/Äther: Schmp. 204–205°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$  (333.3) Ber. C 61.25 H 5.75 N 4.20 Gef. C 61.06 H 5.70 N 4.40

4. *N-[2-Hydroxy-naphthyliden-(1)]-lactosamin*: 17.1 g eines Sirups, der *Lactosamin-hydrochlorid* enthielt<sup>14)</sup>, und 1.7 g  $\text{NaHCO}_3$  wurden in 35 ccm Wasser gelöst und mit 5.7 g *2-Hydroxy-naphthaldehyd-(1)* in 100 ccm Methanol versetzt. Nach 48 Stdn. bei 20° wurde der gelbliche, kristalline Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Methanol und Wasser gewaschen. 2.2 g, Schmp. 215° (Zers.).  $[\alpha]_D^{25}$ : + 115.6° (in Dimethylformamid,  $c = 0.46$ , nach 10 Min.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (513.5) Ber. C 53.80 H 6.09 N 2.73 Gef. C 53.58 H 5.83 N 2.75

Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen, Versetzen mit Wasser und Waschen mit Methanol und Wasser weitere 0.5 g vom Schmp. 215° (Zers.) gewonnen werden.

### Hydrierung der Schiffischen Basen

1. *N-Salicyliden-D-glucosamin*: Zu 5 g  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ , vorhydriert in 20 ccm absol. Äthanol, wurde eine Suspension von 2 g Subst. in 40 ccm absol. Äthanol gegeben. In 5 Stdn. wurden bei 22° 340 ccm H<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Zusatz von 5 ccm 2 *n* HCl wurde zentrifugiert, der Katalysator mit Wasser gewaschen und das Waschwasser ausgeäthert. Das aus der alkohol. Lösung ausgefallene Glucosamin-hydrochlorid wurde abgetrennt.

*D-Glucosamin-hydrochlorid*: Die ausgeätherte wäbr. Lösung wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand, vereinigt mit dem aus der alkohol. Lösung ausgefallenen Anteil, aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.61 g (40% d. Th.).  $[\alpha]_D^{25}$ : + 86.3° (5 Min.) → + 70.4° (24 Stdn., Endwert; in Wasser,  $c = 1$ ).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$  (215.6) Ber. C 33.42 H 6.54 N 6.50 Gef. C 33.30 H 6.50 N 6.66

2. *Methyl-2',4'-dinitro-diphenyläther*: Die alkohol. Lösung und der Äther, mit dem die wäbr. Lösung ausgeschüttelt worden war, wurden vereinigt und nach Zusatz von 5 ccm 2 *n* NaOH i. Vak. zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in 10 ccm Wasser aufgenommen und mit 2 g *2,4-Dinitro-chlorbenzol* in 30 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 30 ccm Wasser fiel ein rotes Öl aus, das bei Raumtemperatur teilweise kristalli-

sierte. Nach Abpressen auf Ton wurde aus sehr wenig Äthanol umkristallisiert. Schmp. 90—91°. Die Mischprobe mit authent. Material<sup>17)</sup> zeigte keine Depression.

$C_{13}H_{10}N_2O_5$  (274.2) Ber. C 56.93 H 3.68 N 10.23 Gef. C 56.73 H 3.58 N 10.62

2. *N*-[3-Methoxy-4-hydroxy-benzyliden]-*D*-glucosamin: 6 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurden in 20 ccm Wasser vorhydriert. Dazu wurde eine Suspension von 4.6 g Subst. (Rohprodukt) in 40 ccm Wasser gegeben. In 3 $\frac{1}{2}$  Stdn. wurden bei 22° 660 ccm (1.85 Mol)  $H_2$  aufgenommen. Der Hydrieransatz wurde mit 8 ccm 2 *n* HCl versetzt und intensiv ausgeäthert.

*D*-Glucosamin-hydrochlorid: Die wäbr. Schicht wurde vom Katalysator abgetrennt und i. Vak. verdampft, der Rückstand aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1.5 g (48% d. Th.).  $[\alpha]_D^{25}$ : +89.0° (3 Min.) → +70.6° (4 Stdn., Endwert; in Wasser, *c* = 1).

$C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$  (215.6) Ber. C 33.42 H 6.54 N 6.50 Gef. C 33.44 H 6.43 N 6.36

2-Methoxy-4-methyl-2',4'-dinitro-diphenyläther: Der Ätherextrakt wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand (2.1 g rohes 3-Methoxy-4-hydroxy-toluol) wurde in 15 ccm *n* NaOH gelöst und mit 3 g 2,4-Dinitro-chlorbenzol in 60 ccm Äthanol versetzt. Beim Erwärmen fiel das Reaktionsprodukt aus; beim Kochen (30 Min.) ging es in Lösung und fiel beim Abkühlen wieder aus. Ausb. 3.1 g (70% d. Th.), Schmp. 120—122°. 1.4 g wurden aus 95-proz. Äthanol umkristallisiert; 1.2 g, Schmp. 124—125°.

$C_{14}H_{12}N_2O_6$  (304.2) Ber. C 55.26 H 3.98 N 9.21 Gef. C 55.24 H 4.06 N 9.35

3. *N*-[2-Hydroxy-naphthyliden-(1)]-*D*-glucosamin: 2.3 g Subst., suspendiert in 30 ccm absol. Äthanol, nahmen mit Hilfe von 8 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  (vorhydriert in 30 ccm absol. Äthanol) in 24 Stdn. bei 24° 365 ccm  $H_2$  auf. Nach Zusatz von 6.9 ccm *n* HCl wurde zentrifugiert und mit Äthanol, dann mit Wasser gewaschen. Die vereinigten alkoholischen Lösungen wurden bis zur Trübung mit Äther versetzt, nach Stehenlassen bei 5° wurde vom Niederschlag getrennt. Dieser wurde zum Wasser gegeben, das ausgeäthert wurde. Der Ätherextrakt wurde mit der alkoholischen Lösung vereinigt.

*D*-Glucosamin-hydrochlorid: Die wäßrige Lösung wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Wasser/Äthanol umkristallisiert: 0.9 g (60% d. Th.). Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser/Äthanol umkristallisiert.  $[\alpha]_D^{25}$ : +91.1° (3 Min.) → +72.2° (19 Stdn., Endwert; in Wasser, *c* = 1).

$C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$  (215.6) Ber. C 33.42 H 6.54 N 6.50 Gef. C 33.20 H 6.50 N 6.34

1-Methyl-naphthol-(2): Die Äther- und Äthanollösungen wurden vereint eingedampft, der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert: 0.65 g (54% d. Th.), Schmp. 107—108°; nach nochmaligem Umkristallisieren aus Wasser 109—110° (Lit.: 110°<sup>18)</sup>, 112°<sup>19)</sup>).

$C_{11}H_{10}O$  (158.2) Ber. C 83.51 H 6.37 Gef. C 83.39 H 6.41

4. *N*-[2-Hydroxy-naphthyliden-(1)]-lactosamin: 3 g  $Pd(OH)_2/BaSO_4$  wurden in 15 ccm Dimethylformamid<sup>20)</sup> vorhydriert, abzentrifugiert und in 25 ccm Wasser suspendiert. Nach Zugabe der in vorhydriertem Dimethylformamid gelösten Schiffschen Base (0.75 g) wurde erneut unter  $H_2$  geschüttelt. In 5 Stdn. wurden 89 ccm  $H_2$  (20°) aufgenommen. Nach Zentrifugieren wurde mit 50 ccm Wasser und mit 14.5 ccm 0.1 *n* HCl versetzt und ausgeäthert.

Lactosamin-hydrochlorid: Die wäßrige Lösung wurde i. Vak. stark eingeengt und nach Versetzen mit Äthanol zur Trockne gebracht. Es wurde mehrmals mit Äthanol nachgedampft.

<sup>17)</sup> R. W. BOST und F. NICHOLSON, J. Amer. chem. Soc. 57, 2368 [1935].

<sup>18)</sup> A. WINDAUS und H. SCHIELE, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 848 [1923].

<sup>19)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 161 450 v. 21. 8. 1904, Farbwerke vorm. Meister & Brüning, Höchst a. M. (C. 1905 II, 183).

<sup>20)</sup> Getrocknet nach R. KUHN und H. GRASSNER, Liebigs Ann. Chem. 610, 129 [1957].

Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und mit Essigester gefällt. Das Umfällern wurde wiederholt. Zur Analyse wurde i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 0.38 g (59 % d. Th.).  $[\alpha]_D^{25}$ : +78.2° (3 Min.) → +63.1° (3 Stdn., Endwert; in Wasser,  $c = 1.25$ ).

$C_{12}H_{23}NO_{10} \cdot HCl$  (377.8) Ber. C 38.15 H 6.40 N 3.70 Gef. C 37.98 H 6.58 N 3.49

Papierchromatographie:  $R_{Glucosamin} \cdot HCl = 0.65 \pm 0.02$

*1-Methyl-naphthol-(2)*: Der Rückstand der Ätherlösung wurde aus Wasser umkristallisiert: 0.15 g (67 % d. Th.), Schmp. 110°. Zur Analyse wurde bei  $10^{-3}$  Torr sublimiert.

$C_{11}H_{10}O$  (158.2) Ber. C 83.51 H 6.37 Gef. C 83.30 H 6.71

LEONHARD BIRKOFER, WERNER KONKOL und ALFRED RITTER

## Di- und Tripeptide aus silylierten Aminosäuren; der Trimethylsilylrest als Schutzgruppe für SH- und OH-Funktionen<sup>1)</sup>

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

(Eingegangen am 23. November 1960)

*N*-Carbobenzoxy(Cbo)-aminosäuren- bzw. -dipeptide lassen sich mit *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylestern zu *N*-Cbo-Di- bzw. Tripeptiden umsetzen. Der Trimethylsilylrest erwies sich als außerordentlich leicht absplittbare Schutzgruppe für SH- und OH-Funktionen.

Bei Umsetzung von *N*-Carbobenzoxy(Cbo)-glycin mit *N*-Trimethylsilyl-DL-alanin-trimethylsilylester<sup>2)</sup> in Gegenwart von Phosphoroxchlorid erhielten wir<sup>3)</sup>, wegen der leichten Absplittbarkeit des Trimethylsilylrestes sowohl von der Amino- als auch von der Carboxylgruppe, direkt das freie *N*-Cbo-Glycyl-DL-alanin und nicht, wie bei der Verwendung von DL-Alaninalkylester, den *N*-Cbo-Glycyl-DL-alaninester<sup>4)</sup>. Wir versuchten, auf diese Weise weitere Di- und evtl. auch Tripeptide darzustellen. Durch Einwirkung der entsprechenden *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester<sup>5)</sup> auf *N*-Cbo-Glycin bei Anwesenheit von Phosphoroxchlorid erhielten wir folgende *N*-Cbo-Dipeptide: *N*-Cbo-Glycyl-glycin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-valin, *N*-Cbo-Glycyl-DL-leucin und *N*-Cbo-Glycyl-L-leucin. Letzteres zeigte in *n* NaOH eine Drehung von  $[\alpha]_D^{25}$ : -17.6°<sup>6)</sup>, was beweist, daß bei der Peptidardarstellung mit silylierten Aminosäuren keine Racemisierung eintritt.

<sup>1)</sup> IX. Mittel. über siliciumorganische Verbindungen; VIII. Mittel.: L. BIRKOFER, E. BIERWIRTH und A. RITTER, Chem. Ber. **94**, 821 [1961].

<sup>2)</sup> L. BIRKOFER und A. RITTER, Chem. Ber. **93**, 424 [1960].

<sup>3)</sup> L. BIRKOFER, W. KONKOL und A. RITTER, Angew. Chem. **71**, 701 [1959].

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. Chem. **599**, 70 [1956].

<sup>5)</sup> Im folgenden werden die *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester als *N*-Silyl-aminosäure-silylester bezeichnet.

<sup>6)</sup> ST. GOLDSCHMIDT und H. LAUTENSCHLAGER, Liebigs Ann. Chem. **580**, 68 [1953], fanden für dieses nach der Phosphorazomethode dargestellte Präparat  $[\alpha]_D^{25}$ : -17.9° (*n* NaOH).