

WOLFGANG MEYER ZU RECKENDORF und WILLIAM A. BONNER

**Eine Synthese der Anomeren des 4.6-Benzal-methyl-D-glucosaminids über Derivate des *N*-Formyl-D-glucosamins**

Aus dem Dept. of Chemistry, Stanford University, Stanford, Calif., USA

(Eingegangen am 26. Mai 1961)

Die Synthese der genannten Anomeren erfolgte durch Benzylidierung und Glykosidierung des *N*-Formyl-D-glucosamins und alkalische Hydrolyse der *N*-Formyl-Gruppe.

Für Synthesen mit Aminozuckern ist es wünschenswert, ein Derivat der entsprechenden freien Base mit alkalistabil blockierten Hydroxylgruppen zur Verfügung zu haben. Bereits vor rund 50 Jahren wurde deshalb von J. C. IRVINE und O. A. HYND<sup>1)</sup> das 4.6-Benzal-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid dargestellt, dessen Synthese vor kurzem<sup>2)</sup> verbessert wurde. Nach Vorversuchen jedoch schienen uns diese Verfahren zur Herstellung größerer Substanzmengen wenig geeignet. Wir suchten deshalb nach einem leicht gangbaren, neuen Weg.

Das Problem der Synthese liegt in der Einführung und Abspaltung einer geeigneten Schutzgruppe am Stickstoffatom des Glucosamins, wobei die Abspaltung unter alkalischen, zumindest neutralen Bedingungen durchführbar sein muß. Die japanischen Forscher<sup>2)</sup> verwendeten dafür den Äthoxycarbonylrest, der jedoch nur unter Erhitzen mit Bariumhydroxyd im geschlossenen Rohr entfernbar ist. Aus verschiedenen Gründen erschien uns der Formylrest besser geeignet, obwohl *N*-Formyl-Verbindungen nicht nur gegen Alkali, sondern auch gegen verdünnte Säure unbeständig sind<sup>3)</sup> und deshalb bei der Benzylidierung und Glykosidierung Komplikationen zu befürchten waren.

Erstaunlicherweise ist eine Darstellungsvorschrift für das *N*-Formyl-D-glucosamin außer in einer für uns schwer zugänglichen Dissertation<sup>4)</sup> unseres Wissens nicht veröffentlicht worden, die physikalischen Daten der Verbindung sind jedoch in einer referierenden Publikation<sup>5)</sup> enthalten. In Anlehnung an die elegante Darstellung des *N*-Acetyl-D-glucosamins von Y. INOUE und Mitarbb.<sup>6)</sup> und auf Grund der früher gemachten Beobachtung, daß die Acylierung der freien Base eines Glucosaminderivates bereits durch einen Ester der entsprechenden Säure erfolgt, gelang uns die Herstellung des *N*-Formyl-D-glucosamins (I) in guter Ausbeute aus D-Glucosaminhydrochlorid und Methylformiat in Methanol. Die Base wurde mit einer äquivalenten Menge Natriummethylat vorher in Freiheit gesetzt. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir die  $\alpha$ -Form mit den bereits bekannten<sup>5)</sup> Konstanten.

1) J. chem. Soc. [London] 105, 698 [1914].

2) S. AKIYA und T. OSAWA, Chem. and Pharmac. Bull. (Japan) 7, 277 [1959].

3) S. G. WALEY, Chem. and Ind. 1953, 107; F. E. KING, J. chem. Soc. [London] 1954, 1039; F. E. KING, J. W. CLARK-LEWIS und R. WADE, ebenda 1957, 880.

4) Dissertat. F. HABER, Univ. Heidelberg 1955.

5) H. H. BAER, Fortschr. chem. Forschg. 3, 822 [1958].

6) Y. INOUE, K. ONODERA, S. KITAOKA und T. KIRII, Bull. Inst. chem. Res., Kyoto Univ. 33, 270 [1955], C. A. 50, 10656 [1956].

Die beiden beschriebenen Verfahren zur Herstellung des *N*-Formyl-methyl- $\beta$ -D-glucosaminids<sup>7)</sup> schieden für die Darstellung größerer Mengen aus. Glykosidierung von I mit Methanol und Kationenaustauscher<sup>8)</sup> gelang ebenfalls weder bei Raumtemperatur noch bei der Siedetemperatur des Alkohols in guter Ausbeute. Der Formylrest ist unter diesen Bedingungen bereits zu labil. Das erhaltene Produkt war zudem noch ein tiefschmelzendes Anomerengemisch. Wir benzylierten I deshalb zuerst<sup>9)</sup> und erhielten das 4.6-Benzal-*N*-formyl- $\beta$ -D-glucosamin (II). Die Glykosidierung des entsprechenden *N*-Acetyl-Derivates wurde vor kurzem von W. ROTH und W. PIGMAN<sup>9)</sup> beschrieben. Methylierung mit der äquivalenten Menge Dimethylsulfat und Alkali ergab das  $\alpha$ -Anomere in Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel, während in wäßriger Lösung, wie bereits früher<sup>10)</sup> gefunden, die  $\beta$ -Form erhalten wurde. Anwendung dieser Verfahren auf II brachte zunächst enttäuschende Ergebnisse, wahrscheinlich bedingt durch die Alkalilabilität der Formylgruppe. Es bedurfte einer längeren Versuchsreihe mit abgeänderten Bedingungen, bis wir das  $\beta$ -Anomere III in reproduzierbarer Ausbeute erhielten. Die Methylierung von II mit Dimethylsulfat in Dimethylsulfoxyd ergab trotz wiederholter Versuche nur ein Anomerengemisch, erkenntlich an der wechselnden spezifischen Drehung des Reaktionsproduktes. Es gelang jedoch durch vielfaches Umkristallisieren besonders des Rückstandes der Mutterlaugen des  $\beta$ -Anomeren, ein Produkt mit konstanter, positiver Drehung zu erhalten, das sich als das  $\alpha$ -Anomere IV erwies.

Der für die Synthese entscheidende Schritt der Abspaltung des *N*-Formyl-Restes erwies sich als außerordentlich einfach. III bzw. IV ergaben bereits mit methanolischer Natronlauge bei Raumtemperatur die freien Aminverbindungen, die als ihre Hydrochloride V bzw. VI charakterisiert wurden<sup>11)</sup>. V erwies sich als mit dem bereits beschriebenen 4.6-Benzal-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid-hydrochlorid von IRVINE und HYND<sup>1,2)</sup> identisch, während das  $\alpha$ -Anomere VI bisher nicht bekannt war. Die Konstitution beider Verbindungen wurde durch Acetylierung gesichert, die die bereits bekannten Diacetylverbindungen VII und VIII ergeben sollte. Die physikalischen Konstanten des  $\beta$ -Anomeren VIII standen jedoch in krassem Gegensatz zu den Literaturangaben (Schmp. 300–301°,  $[\alpha]_D$ :  $-95.1^\circ$ ; Lit.<sup>12)</sup>: Schmp. 158°,  $[\alpha]_D$ :  $-12.9^\circ$ ). Nach Analyse und IR-Spektrum unseres Produktes konnte es sich aber um keine andere Verbindung handeln. Wir führten deshalb VIII durch Entbenzyldierung und anschließende Acetylierung in das bereits vielfach beschriebene<sup>13)</sup> 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-*N*-acetyl-methyl- $\beta$ -D-glucos-

7) A. NEUBERGER und R. V. PITT RIVERS, *Biochem. J.* **33**, 1580 [1939]; R. KUHN und H. H. BAER, *Chem. Ber.* **86**, 724 [1953].

8) J. E. CADOTTE, F. SMITH und D. SPRIESTERSBACH, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1501 [1952]. F. ZILLIKEN, C. S. ROSE, G. A. BRAUN und P. GYÖRGY, *Arch. Biochem. Biophysics* **54**, 392 [1955].

9) W. ROTH und W. PIGMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4608 [1960].

10) H. SCHLUBACH und K. MAURER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **57**, 1686 [1924].

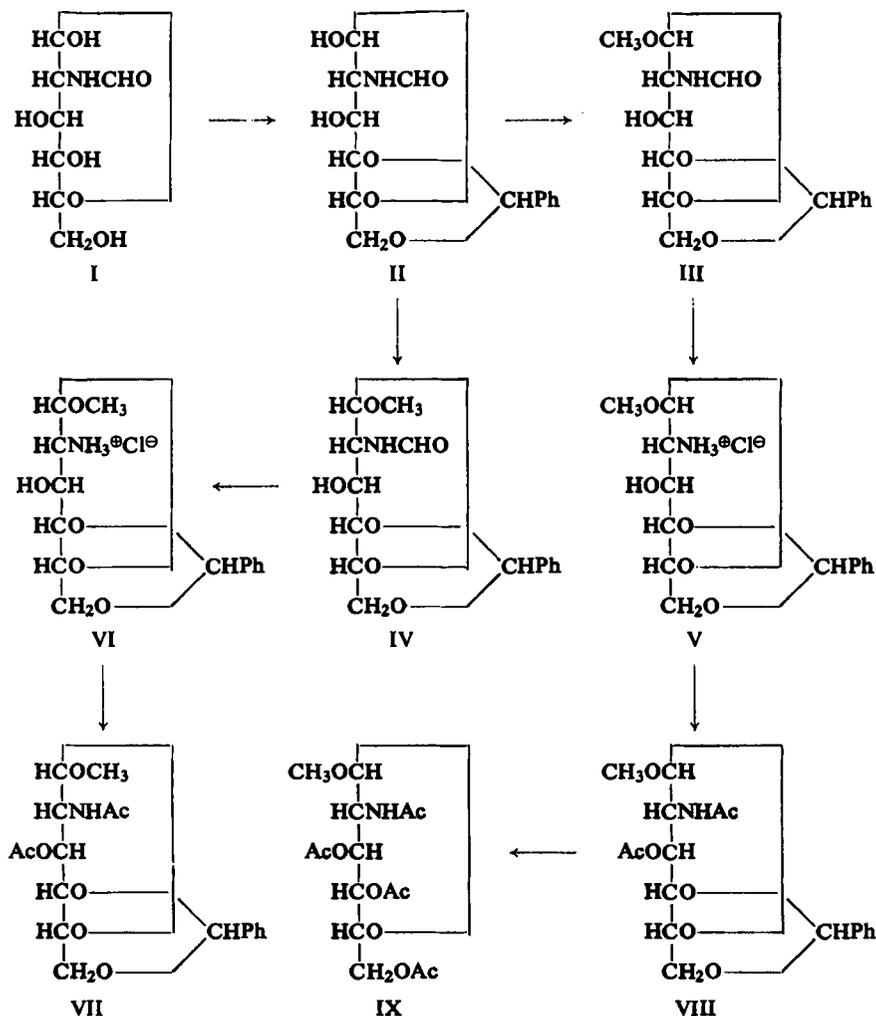
11) Die kürzlich von G. LOSSE und W. ZÖNNCHEN, *Liebigs Ann. Chem.* **636**, 140 [1960], beschriebene Methode der oxydativen Entformylierung mit Wasserstoffperoxyd erwies sich im vorliegenden Fall als nicht brauchbar.

12) W. H. MYERS und G. J. ROBERTSON, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 8 [1943].

13) S. z. B. a) R. C. G. MOGGRIDGE und A. NEUBERGER, *J. chem. Soc. [London]* **1938**, 745; b) R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR, *Chem. Ber.* **86**, 1331 [1953]; c) D. H. LEABACK und P. G. WALKER, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 4754.

aminid (IX) über, dessen Konstanten mit den Literaturangaben übereinstimmen. MYERS und ROBERTSON<sup>12)</sup> scheinen deshalb keine reinen Verbindungen in Händen gehabt zu haben<sup>14)</sup>.

Die Acetylierung des  $\alpha$ -Anomeren VI ergab ein Diacetylderivat VII, dessen Konstanten ebenfalls nicht genau mit den von MYERS und ROBERTSON<sup>12)</sup> angegebenen übereinstimmen, jedoch konnten wir infolge Substanzmangels weder eine weitere Reinigung noch die analoge Überführung in das 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-*N*-acetyl-methyl- $\alpha$ -D-glucosaminid durchführen.



<sup>14)</sup> Auch die dort angegebenen Konstanten für andere D-Glucosamin-Derivate, u. a. für das 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-*N*-acetyl-methyl- $\alpha$ -D-glucosaminid, sind bereits durch neuere Arbeiten<sup>15)</sup> korrigiert worden.

<sup>15)</sup> R. KUHN, F. ZILLIKEN und A. GAUHE, Chem. Ber. 86, 466 [1953].

Die Autoren danken dem U. S. ARMY MEDICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT COMMAND (Contract No. DA-49-193-MD-2070) für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

*N-Formyl- $\alpha$ -D-glucosamin (I)*: 50 g *D-Glucosamin-hydrochlorid* werden zu einer Lösung von 5.5 g Natrium in 500 ccm absol. Methanol gegeben, 10 Min. geschüttelt, vom ausgefallenen Natriumchlorid abgesaugt und 50 ccm *Methylformiat* zugegeben. Nach 4stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur, anschließend im Eisschrank, ist das Produkt auskristallisiert. Ausb. 41 g (86% d. Th.), nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 156–158° (Lit.<sup>5</sup>): 147–151°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +59.6° ( $c = 1.31$ ; in Wasser; nicht extrapoliert) (Lit.: +62.5°). Enddrehung +32.7° (Lit.: +34.3°).

*4.6-Benzal-N-formyl- $\beta$ -D-glucosamin (II)*: 4 g *I* werden über Nacht mit 2.5 g wasserfreiem Zinkchlorid und 10 ccm frisch destilliertem *Benzaldehyd* gerührt. Der manchmal völlig fest gewordene Ansatz wird mit Petroläther verrieben, anschließend mit Wasser gewaschen und der Rückstand noch feucht aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.6 g (46% d. Th.). Nach zwei weiteren Umkristallisationen aus Äthanol Schmp. 239–240° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +30.1° → +44.2° ( $c = 1.13$ ; in Pyridin).

$C_{14}H_{17}NO_6$  (295.3) Ber. C 56.94 H 5.80 N 4.74 Gef. C 56.69 H 5.83 N 4.90

*4.6-Benzal-N-formyl-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid (III)*: 5.9 g (0.02 Mol) *II* werden mit einer eiskalten Lösung von 0.8 g (0.02 Mol) Natriumhydroxyd in 140 ccm Wasser 10 Min. geschüttelt. Vom Ungelösten wird abfiltriert, die Lösung wieder mit Eiswasser gekühlt (Innentemp. ca. +5°) und unter Rühren mit 2.5 g (0.02 Mol) *Dimethylsulfat* versetzt. Nach Auflösung des Dimethylsulfats läßt man die Lösung sich langsam auf Raumtemperatur erwärmen, wobei das Produkt innerhalb einer Stunde auskristallisiert. Nach 2stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird abfiltriert und das feuchte Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2 g (39% d. Th.) (unter Berücksichtigung des wiedergewonnenen Ausgangsmaterials). Die analytische Probe wird durch drei weitere Umkristallisationen aus 90-proz. Äthanol erhalten. Schmp. 264–265°,  $[\alpha]_D^{25}$ : –79.0° ( $c = 0.63$ ; in Dimethylsulfoxyd).

$C_{15}H_{19}NO_6$  (309.3) Ber. C 58.24 H 6.19 N 4.53 Gef. C 57.99 H 6.07 N 4.67

*4.6-Benzal-N-formyl-methyl- $\alpha$ -D-glucosaminid (IV)*: Die äthanol. Mutterlaugen des  $\beta$ -Anomeren *III* werden auf ca.  $\frac{1}{3}$  ihres Volumens eingedampft und das auskristallisierende Produkt getrocknet. Nach ca. sechsmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol nur unter Berücksichtigung der jeweils ersten Fraktion ist die spezif. Drehung konstant. Ausbeute ca. 5%, bezogen auf eingesetztes Rohgemisch. Schmp. 243–244°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +75.4° ( $c = 0.78$ ; in Dimethylsulfoxyd).

$C_{15}H_{19}NO_6$  (309.3) Ber. C 58.24 H 6.19 N 4.53 Gef. C 58.20 H 6.17 N 4.59

*4.6-Benzal-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid-hydrochlorid (V)*: 1 g *N-Formyl-Verbindung III* werden in 100 ccm Methanol, die 2.5 g Natriumhydroxyd (in wenig Wasser gelöst) enthalten, bis zur Lösung erwärmt und 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird i. Vak. zum Sirup eingedampft, Wasser zugegeben, über Celite filtriert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Chloroforms erhält man das rohe Amin in kristallisierter Form. Es wird in wenig absol. Äthanol gelöst, die äquivalente Menge äthanol. Salzsäure und darauf absol. Äther zugegeben. Das Hydrochlorid kristallisiert in farblosen Nadeln aus und ist analysenrein. Ausb. 700 mg (68% d. Th.), Schmp. 207–208° (Zers.); Lit.: 205°<sup>1</sup>); 217 bis

218°<sup>2)</sup>;  $[\alpha]_D^{25}$ : -60.0° ( $c = 0.71$ ; in Wasser); Lit.: -54.4°<sup>1)</sup> (in Methanol); -64.0°<sup>2)</sup> (in Wasser).

4.6-Benzal-methyl- $\alpha$ -D-glucosaminid-hydrochlorid (VI) wird wie das  $\beta$ -Anomere V dargestellt. 60 mg IV ergeben 46 mg (74% d. Th.) des Hydrochlorids. Schmp. 215–216° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +91.4° ( $c = 0.3$ ; in Wasser).

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>·HCl (317.8) Ber. C 52.89 H 6.35 N 4.41 Gef. C 52.92 H 6.22 N 4.38

3-O-Acetyl-4.6-benzal-N-acetyl-methyl- $\alpha$ -D-glucosaminid (VII): 14 mg VI mit 0.1 ccm Pyridin und 0.07 ccm Acetanhydrid ergeben 10 mg (63% d. Th.) Rohprodukt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther/Petroläther Schmp. 210–211°,  $[\alpha]_D^{25}$ : +37.8° ( $c = 0.06$ ; in Chloroform). Lit.<sup>12)</sup>: Schmp. 235°,  $[\alpha]_D$ : +45.5° (in Chloroform).

3-O-Acetyl-4.6-benzal-N-acetyl-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid (VIII): Acetylierung von 100 mg V ergibt 70 mg Rohprodukt (61% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln; Schmp. 300–301°  $[\alpha]_D^{25}$ : -95.1° ( $c = 0.48$ ; in Chloroform). Lit.<sup>12)</sup>: Schmp. 158°,  $[\alpha]_D$ : -12.9°.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (365.4) Ber. C 59.17 H 6.35 N 3.83 Gef. C 59.02 H 6.05 N 3.98

3.4.6-Tri-O-acetyl-N-acetyl-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IX): 100 mg VIII werden mit 2 ccm 60-proz. Essigsäure 45 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, i. Vak. zum Sirup eingedampft und dieser über Nacht mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Das krist. Rohprodukt wird aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 62 mg (63% d. Th.), Schmp. 157–159°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -21.4° ( $c = 0.33$ ; in Methanol). Lit.<sup>13b)</sup>: Schmp. 163–164°,  $[\alpha]_D$ : -24.4°.

## SISIR KUMAR GUHA, JNANENDRA NATH CHATTERJEA und AMIYA KUMAR MITRA

### Studien über einige Thioindigoide und verwandte Verbindungen, III<sup>1)</sup>

Aus dem Chemical Laboratory, Science College Patna (Indien)

(Eingegangen am 27. Mai 1961)

[Acenaphthen-(1')]-[4-, 6- und 7-methoxy-thionaphthen-(2)]-indigo und 4-, 6- und 7-Methoxy-3-oxo-2-benzyliden-2.3-dihydro-thionaphthene wurden dargestellt. Der Vergleich ihrer Farben, der Ausfärbungen auf Baumwolle und der Absorptionsmaxima mit denjenigen der entsprechenden, früher studierten 5-Methoxy-Derivate zeigte, daß die Farbtiefe in folgender Reihe der Methoxy-Substitution abnimmt: 5->7->4->6-. Die Farbtiefe der Stammverbindungen kommt derjenigen der 7-Methoxy-Derivate am nächsten.

In der II. Mitteil.<sup>1)</sup> wurde über die Darstellung von [Acenaphthen-(1')]-[5-methoxy-thionaphthen-(2)]-indigofarbstoffen berichtet. Ihre Farben waren tiefer als diejenigen der entsprechenden 5-Methyl- und 5-Halogen-Derivate. Im folgenden werden Dar-

<sup>1)</sup> S. K. GUHA, J. N. CHATTERJEA und A. K. MITRA, Chem. Ber. 92, 2771 [1959].