

FRITZ MICHEEL und ARMIN FROWEIN

DIE AMADORI-UMLAGERUNG ALIPHATISCHER *N*-GLYKOSIDE¹⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 2. Mai 1957)

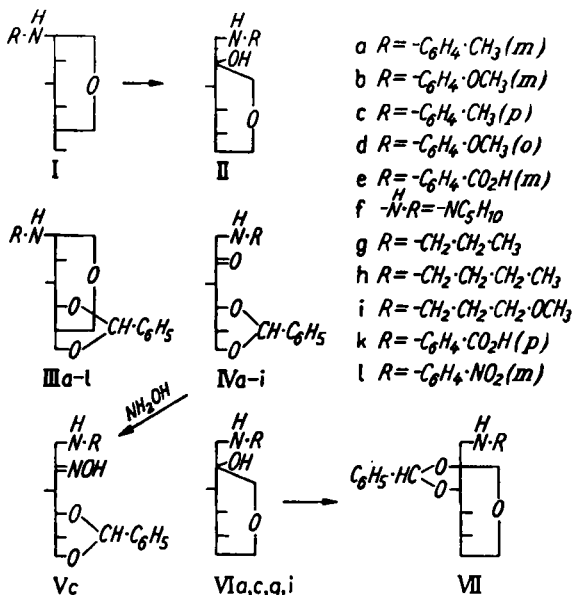
Die bisher nicht oder nur amorph zu erhaltenden Produkte der Amadori-Umlagerung der aliphatischen *N*-Glucoside (Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose) lassen sich in guter Ausbeute kristallin erhalten, wenn man von den 4.6-Benzal-D-glucosiden ausgeht. Auch aromatische *N*-Glucoside der 4.6-Benzal-D-glucose, insbesondere solche mit ungünstiger Substitution im aromatischen Ring¹⁾, werden in hoher Ausbeute zu krist. Amadori-Produkten umgelagert. Diese Benzalverbindungen enthalten eine Ketogruppe, wie das IR-Spektrum zeigt. Man erhält aus ihnen die reinen krist. Amadori-Produkte durch Abspaltung des Benzalrestes.

Aliphatische *N*-Glykoside lassen sich nur selten und schwierig in Amadori-Produkte (Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose) umwandeln (I \rightarrow II). Letztere sind dann fast ausnahmslos²⁾ amorph. Geht man jedoch von den entsprechenden Benzalverbindungen aus, so sind die

Amadori-Produkte in guter Ausbeute und in kristalliner Form zu erhalten. Bei aromatischen *N*-Glykosiden bilden sie sich ganz ungewöhnlich leicht, z. T. schon ohne Zusatz von H-Ionen, bei aliphatischen schon in der Kälte.

Wie in einer früheren Arbeit gezeigt wurde¹⁾, hängt der Eintritt der Amadori-Umlagerung bei aromatischen *N*-Glykosiden sehr von der Substitution im aromatischen Ringe ab, derart, daß *o/p*-dirigierende Substituenten in *o/p*-Stellung zum N-Atom die Umlagerung erleichtern, in *m*-Stellung jedoch erschweren.

Analoges gilt sinngemäß von *m*-dirigierenden Substituenten. Sie erleichtern in *m*-Stellung die Amadori-Umlagerung, während sie sie in *o/p*-Stellung behindern. Wir haben diese Regelmäßigkeit auf die Bildung eines Resonanzsystems mit stärker positivem N-Atom bei Eintritt der Umlagerung zurückgeführt¹⁾. Geht man nun von



¹⁾ Vgl. die I. Mitteil. über die Amadori-Umlagerung: F. MICHEEL und B. SCHLEPPINGHOFF, Chem. Ber. 89, 1702 [1956].

²⁾ Ein krist. Derivat siehe A. KLEMER und F. MICHEEL, Chem. Ber. 89, 1242 [1956].

den 4,6-Benzal-*N*-D-glucosiden aus, so gelingt es, auch bei solchen in hoher Ausbeute Umlagerungsprodukte zu erhalten, die wegen ihrer im oben erwähnten Sinne ungeeigneten Substitution als benzalfreie Glucoside kaum sich umlagern lassen, sondern im wesentlichen unter den Bedingungen der Umlagerung unverändert bleiben. Auf diese Art konnten wir z. B. die *N*-Glucoside des *m*-Toluidins (IIIa) und des *m*-Anisidins (IIIb) in hoher Ausbeute in Amadori-Derivate überführen (IVa und IVb).

Als vorteilhaft erweist es sich, die Umlagerung bei aliphatischen *N*-Glucosiden mit Oxalsäure auszuführen und die Amadori-Produkte zunächst als Oxalate zu isolieren. Aus diesen können mit Lauge die freien Amadori-Basen erhalten werden. Bei den aromatischen (s. oben) *N*-Glucosiden bedarf es nicht mehr des Zusatzes eines Protonen-Donators. Alle Amadori-Produkte können ohne Isolierung der *N*-Glykoside auch unmittelbar dargestellt werden. Bemerkenswert ist, daß die Benzalverbindungen der Amadori-Produkte in der Carbonylform vorliegen. Das IR-Spektrum zeigt die charakteristische C=O-Bande bei 1715–1725 cm⁻¹. Hingegen tritt in diesem natürlich nicht mehr die von uns früher¹⁾ für Amadori-Derivate als charakteristisch gefundene Bande bei 3570 cm⁻¹ auf. Die 4,6-Benzal-*N*-D-glucoside des *p*-Toluidins (IIIc), des *o*-Anisidins (IIId) und der *m*-Amino-benzoesäure (IIIe) lassen sich in wesentlich höherer Ausbeute (fast quantitativ) in die Amadori-Produkte (IVc, IVd, IVe) umwandeln als die entsprechenden benzalfreien¹⁾ Glykoside³⁾. Jedoch gelang es bei den Benzal-*N*-D-glucosiden der *p*-Amino-benzoesäure (IIIk) und des *m*-Nitrilanilins (IIIl) ebensowenig wie bei den benzalfreien Glykosiden, eine Umlagerung zu erreichen.

Besonders bemerkenswert ist die auf diesem Wege mögliche Gewinnung rein aliphatischer Amadori-Produkte. Es wurden umgelagert und in kristalline Amadori-Produkte übergeführt die *N*-D-Glucoside folgender primärer und sekundärer Amine:

| | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Piperidin (III f → IV f) | <i>n</i> -Butylamin (III h → IV h) |
| <i>n</i> -Propylamin (III g → IV g) | 3-Methoxy-propylamin (III i → IV i) |

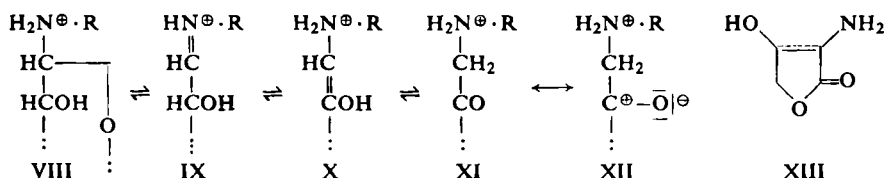
Sie kristallisieren am besten als Oxalate. Nach Abspaltung der Benzalreste mit verdünnter Säure gewinnt man die reinen, kristallinen aliphatischen Amadori-Produkte: 1-Desoxy-1-propylamino-D-fructose (VIg) und 1-Desoxy-1-[3-methoxy-propylamino]-D-fructose (VIi) als Oxalate.

Das *n*-Butyl-Derivat kristallisierte bisher noch nicht. Alle Benzalderivate der Amadori-Produkte enthalten, wie schon erwähnt, eine freie Ketogruppe, wie das IR-Spektrum zeigt. Sie lassen sich leicht in Oxime überführen (Vc). Diese zeigen naturgemäß nicht die Carbonylbande im IR-Spektrum. Bemerkenswert ist ferner, daß die Benzalverbindungen wesentlich schneller als die benzalfreien ihr charakteristisches Reduktionsvermögen entfalten (z. B. Entfärbung von Methylenblau oder Dichlorphenol-indophenol). Setzt man ein Amadori-Produkt mit Benzaldehyd um, so erhält man Benzalverbindungen anderer Struktur, bei denen die reduzierende Gruppe besetzt ist. Wir geben ihnen die Formel VII, die sehr wahrscheinlich, aber nicht bewiesen ist. Für diese Formel spricht das Ausbleiben aller Reduktionsreaktionen und das Verschwinden der typischen Amadori-Bande bei 3570 cm⁻¹. Nach Abspaltung des Benzalrestes tritt wieder Reduktionsvermögen auf.

³⁾ Bereits B. HELFERICH und A. PORCK beobachteten (Liebigs Ann. Chem. **582**, 233 [1953]), daß das Benzylamin-*N*-glucosid der 4,6-Benzal-glucose auffallend leicht in ein Amadori-Produkt übergeht.

In den Oxalaten der Amadori-Produkte tritt die charakteristische Bande bei 3570 cm^{-1} nicht in Erscheinung.

Aus den Befunden ergibt sich eindeutig: sofern man im Glucoseresest der *N*-Glucoside durch Blockierung der Hydroxyle 4 und 6 mit Hilfe eines Benzalrestes die Ausbildung eines stabilen, pyranoiden Ringes im Amadori-Produkt unmöglich macht, tritt bei den *N*-Glucosiden ungewöhnlich leicht die Amadori-Umwandlung ein. Die entstandenen Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose liegen in der Carbonylform vor. Wir halten zur Erklärung dieser Reaktionsweise die folgende Deutung für die beste: es sind tautomere Gleichgewichte zwischen der cyclischen Form (VIII) und der Aldiminform (IX) (Schiffsche Base) möglich. (Alle Formeln als N^{\oplus} -Salze). IX kann im Gleichgewicht zu X stehen, ein Gleichgewicht, wie es bei der Enamin-Aldimin-Tautomerie auftritt, mit dem Unterschied, daß bei X die Doppelbindung noch eine



enolische Hydroxylgruppe trägt. Diese Atomgruppierung ist bei Tetronderivaten, z. B. der L-Scorbinensäure^{4a)} und dem 2-Amino-3-hydroxy-tetron^{4b)} (XIII), den Amino-Analogen der L-Ascorbinsäure, verwirklicht und ist in diesen durch Ausbildung eines Ringsystems stabilisiert. Bei den Benzalderivaten der Amadori-Produkte geht sie jedoch in das Ketoderivat XI über. Letzteres bildet in der mesomeren Form XII ein stabileres Resonanzsystem, das die für die Amadori-Umlagerung günstige verstärkte Positivierung¹⁾ des N-Atomes besitzt. Wahrscheinlich ist das Reduktionsvermögen der Benzalderivate, wie der Amadori-Produkte überhaupt, gegenüber Methylenblau, *o*-Dinitrobenzol usw. durch Vorhandensein der tautomeren Form X zu deuten. Dafür spricht auch, daß zum Erreichen der vollen Reduktion des angewandten Oxydationsmittels etwa 24 Stdn. erforderlich sind. Jedoch erreicht das Reduktionsvermögen nicht dasjenige der L-Scorbinensäure und ihrer Analogen, die saure Silbernitratlösung momentan reduzieren^{4a,b)}. Amadori-Produkte reduzieren Silbernitrat nicht im sauren Gebiete. Diese Deutung der besonders begünstigten Amadori-Umlagerung bei den Benzalderivaten ist jedoch noch nicht ganz befriedigend bei der Erklärung der Resistenz des *m*-Nitrilanilin-Derivates (IIIi) und des der *p*-Amino-benzoesäure (IIIk). Diese und andere Fragen der Amadori-Umlagerung werden nach verschiedenen Richtungen weiter untersucht. Die IR-Spektren werden im Sammelwerk „Dokumentation der Molekülspektroskopie“ (Verlag Chemie) erscheinen.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für den IR-Spektrographen und für die dem einen von uns (F.) gewährte Studienbeihilfe.

⁴⁾ a) F. MICHEEL und R. MITTAG, *Naturwissenschaften* **25**, 158 [1937]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **247**, 34 [1937]. b) F. MICHEEL, G. BODE und R. SIEBERT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **70**, 1862 [1937].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4.6-Benzal-D-glucose wurde nach L. ZERVAS⁵⁾ dargestellt.

Allgemeine Darstellungsmethode der 4.6-Benzal-1-aryl- bzw. -1-alkyl-N-D-glucoside: 2.7 g 4.6-Benzal-D-glucose (10 mMol) werden in 10 ccm absol. Methanol in der Wärme gelöst. Zu der noch warmen Lösung werden 10.5–11 mMol Amin (gegebenenfalls in wenig Methanol gelöst) gegeben. Nach Umschütteln kristallisiert sofort das N-Glykosid aus. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit Äther/Petroläther (1:1) gewaschen. Ausb. bis zu 100%. Die Rohprodukte müssen sofort 2–3 mal aus Isopropylalkohol umkristallisiert werden, wobei längeres Erhitzen zu vermeiden ist. Die erhaltenen Glucoside enthalten stets noch etwas Lösungsmittel, das sich ohne Zersetzung der Produkte nicht durch Trocknen entfernen läßt. Die Analysen sind daher nicht immer befriedigend. Die übrigen Daten und die leichte Überführbarkeit in Amadori-Produkte beweisen jedoch die Formeln.

Es werden dargestellt die 4.6-Benzal-N-D-glucoside von:

| Aglucon | Ausbeute % | Schmp. (Zers.) | [α] _D c=1, Pyridin | Analyse | |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|---|---------|-------|
| | | | | Ber. | Gef. |
| <i>p</i> -Toluidin (III c) | 90 | 142–143° | –89° (<i>t</i> = 26°) | C 67.22 | 65.96 |
| | | | | H 6.49 | 7.24 |
| | | | | N 3.92 | 4.03 |
| <i>o</i> -Toluidin | 96 | 125° | –91.5° (<i>t</i> = 25°) | C 67.22 | 65.07 |
| | | | | H 6.49 | 7.28 |
| | | | | N 3.92 | 3.97 |
| <i>m</i> -Toluidin (III a) | 99 | 128° | –85° (<i>t</i> = 23°) | C 67.22 | 64.96 |
| | | | | H 6.49 | 7.24 |
| | | | | N 3.92 | 3.20 |
| <i>m</i> -Anisidin (III b) | 94 | 138° | –84° (<i>t</i> = 25°) | C 64.33 | 63.38 |
| | | | | H 6.21 | 7.04 |
| | | | | N 3.75 | 3.89 |
| <i>m</i> -Amino-benzoesäure (III e) | 86 | 137° | –85° (<i>t</i> = 25°) | C 62.01 | 60.54 |
| | | | | H 5.46 | 6.02 |
| | | | | N 3.61 | 3.85 |
| <i>p</i> -Amino-benzoesäure (III k) | 85 | 165° | –93° (<i>t</i> = 23°) | C 62.01 | 61.39 |
| | | | | H 5.46 | 6.44 |
| | | | | N 3.61 | 3.51 |
| <i>m</i> -Nitranilin (III l) | 70 | 177–178° | — | C 58.76 | 58.12 |
| | | | | H 5.19 | 5.77 |
| | | | | N 7.21 | 7.62 |
| Piperidin (III f) | 81 | 122–123° | –59° (<i>t</i> = 23°) | C 64.46 | 64.10 |
| | | | | H 7.51 | 7.33 |
| | | | | N 4.18 | 3.75 |
| <i>n</i> -Butylamin (III h) | 99 | 110° | –62° (<i>t</i> = 26°) | C 63.13 | 62.51 |
| | | | | H 7.79 | 8.34 |
| | | | | N 4.35 | 4.20 |
| 3-Methoxy-propylamin (III i) | 99 | 110° | –70° (<i>t</i> = 23°) | C 60.16 | 58.79 |
| | | | | H 7.43 | 7.83 |
| | | | | N 4.13 | 4.14 |
| Propylamin (III g) | 92 | 117–119° | –70° (<i>t</i> = 23°) | C 62.12 | 61.74 |
| | | | | H 7.49 | 7.38 |
| | | | | N 4.53 | 4.70 |

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2289 [1931].

1-Desoxy-1-[4-methyl-phenylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVc): 2.7 g 4.6-Benzal-D-glucose (10 mMol) und 1.15 g *p*-Toluidin (10.5 mMol) oder 3.6 g 4.6-Benzal-1-[4-methyl-phenylamino]-D-glucosid (IIIc) (10 mMol) werden in 10 ccm Dioxan 45 Min. auf dem Wasserbad auf 90° erhitzt. Die gelborange gefärbte Lösung wird nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur mit 30–40 ccm Eiswasser versetzt und stark geschüttelt. Das krist. Produkt wird nach 15 Min. abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen: 3.3 g schwach gelbliches Rohprodukt (93% d. Th.). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropylalkohol: farblose Nadelchen, Schmp. 152°, $[\alpha]_D^{25}$: -89° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{20}H_{23}O_5N$ (357.4) Ber. C 67.22 H 6.49 N 3.92 Gef. C 67.16 H 6.53 N 4.25

Analog werden dargestellt:

1-Desoxy-1-[2-methoxy-phenylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVd), Schmp. 151–152°, $[\alpha]_D^{25}$: -92° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{20}H_{23}O_6N$ (373.4) Ber. 64.33 H 6.21 N 3.75 Gef. C 64.46 H 6.24 N 3.76

1-Desoxy-1-[3-carboxy-phenylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVe), Schmp. 147° (Reinigung des Rohproduktes am besten durch Umfällen aus Dioxan mit H_2O), $[\alpha]_D^{25}$: -95° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{20}H_{21}O_7N$ (387.4) Ber. C 62.01 H 5.46 N 3.61 Gef. C 62.00 H 5.62 N 3.43

1-Desoxy-1-piperidino-4.6-benzal-D-fructose (IVf), Schmp. 130°, $[\alpha]_D^{25}$: -57° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{18}H_{25}O_5N$ (335.4) Ber. C 64.46 H 7.51 N 4.18 Gef. C 63.87 H 7.62 N 3.73

Bei dem Versuch, die 4.6-Benzal-glucoside von *p*-Amino-benzoesäure (IIIk) und *m*-Nitranilin (III l) umzulagern, wurden die Ausgangsprodukte in hoher Ausbeute zurückerhalten. Die Reaktionslösung zeigte kein Reduktionsvermögen gegen Methylenblau.

1-Desoxy-1-[3-methyl-phenylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVa): 2.7 g 4.6-Benzal-D-glucose (10 mMol) und 1.14 ccm frisch dest. *m*-Toluidin (10.5 mMol) oder 3.6 g 4.6-Benzal-1-[3-methyl-phenylamino]-D-glucosid (IIIa) (10 mMol) werden in 10 ccm Dioxan 60–70 Min. auf dem Wasserbad (90°) erhitzt. Die gelborange gefärbte Lösung wird, wie bei IVc beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 3.2 g Rohprodukt (90% d. Th.). Das Rohprodukt enthält noch etwa 10–15% nicht umgelagertes *N*-Glucosid, wie das IR-Spektrum zeigt. Zur Trennung wird aus Isopropylalkohol fraktioniert umkristallisiert: beim langsamen Abkühlen der Lösung scheidet sich zunächst das *N*-Glucosid, dann das Amadori-Produkt ab. Die einzelnen Fraktionen werden auf Grund ihres Reduktionsvermögens gegenüber Methylenblau und nach dem IR-Spektrum eingestuft. Man erhält so ein reines Amadori-Produkt. Schmp. 147–148°, $[\alpha]_D^{25}$: -84° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{20}H_{23}O_5N$ (357.4) Ber. C 67.22 H 6.49 N 3.92 Gef. C 66.85 H 6.72 N 3.89

1-Desoxy-1-[3-methoxy-phenylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVb): Die Darstellung von IVb erfolgt analog der von IVa. Schmp. 142°, $[\alpha]_D^{25}$: -94° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{20}H_{23}O_6N$ (373.4) Ber. C 64.33 H 6.21 N 3.75 Gef. C 63.81 H 6.80 N 3.68

Oxalat der 1-Desoxy-1-propylamino-4.6-benzal-D-fructose (IVg): 1.55 g 4.6-Benzal-1-propylamino-D-glucosid (IIIg) (5 mMol) werden in 35 ccm absol. Methanol erwärmt. Das Glucosid geht nach Zusatz von 450 mg wasserfreier Oxalsäure (5 mMol), gelöst in wenig Methanol, in Lösung. Nach einigen Minuten kristallisiert das Oxalat von IVg fast rein aus. Nach 1 Stde. wird abgesaugt und der Niederschlag mit Äther gewaschen. Ausb. 1.72 g Rohprodukt (89% d. Th.).

Nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Methanol Schmp. 170° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: -80° ($c = 1$, Pyridin/Wasser 1:1).

$C_{16}H_{23}O_5N \cdot (CO_2H)_2$ (399.4) Ber. C 54.13 H 6.31 N 3.50 Gef. C 54.41 H 6.53 N 3.55

Oxalat der 1-Desoxy-1-[n-butylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVh): Das Oxalat von IVh wird aus IIIh hergestellt. Zers.-P. 164°, $[\alpha]_D^{25}$: -73° ($c = 1$, Pyridin/Wasser 1:1).

$C_{17}H_{25}O_5N \cdot (CO_2H)_2$ (413.4) Ber. C 55.20 H 6.58 N 3.38 Gef. C 55.53 H 6.98 N 3.69

Oxalat der 1-Desoxy-1-[3-methoxy-propylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVi): Analog aus IIIi. Schmp. 172°, $[\alpha]_D^{25}$: -72.5° ($c = 1$, Pyridin/Wasser 1:1).

$C_{17}H_{25}O_6N \cdot (CO_2H)_2$ (429.4) Ber. C 53.14 H 6.34 N 3.26 Gef. C 53.11 H 6.53 N 3.25

1-Desoxy-1-propylamino-4.6-benzal-D-fructose (IVg): 2.11 g des Oxalats (5.3 mMol) werden in 40 ccm Wasser suspendiert und mit 5.3 ccm n NaOH unter kräftigem Schütteln (gegebenenfalls unter gelindem Erwärmen) in Lösung gebracht. Nach Zugabe von weiteren 5.3 ccm Lauge kristallisiert die freie Base aus. Nach Absaugen und Auswaschen mit Eiswasser werden 1.35 g Rohprodukt (82% d. Th.) erhalten. Es wird zur Analyse zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 106–108°, $[\alpha]_D^{25}$: -100° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{16}H_{23}O_5N$ (309.3) Ber. C 62.12 H 7.49 N 4.53 Gef. C 62.00 H 7.61 N 4.53

1-Desoxy-1-[n-butylamino]-4.6-benzal-D-fructose (IVh): Aus dem Oxalat analog IVg. Schmp. 106°, $[\alpha]_D^{25}$: -75° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{17}H_{25}O_5N$ (323.4) Ber. C 63.13 H 7.79 N 4.35 Gef. C 63.22 H 7.92 N 4.10

Oxalat der 1-Desoxy-1-propylamino-D-fructose (VIg): 1.02 g IVg (3.3 mMol) werden in 50 ccm n_{10} HCl 30 Min. auf dem Dampfbad unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur werden 5 ccm n NaOH zugesetzt. Zur Entfernung des Benzaldehyds wird dreimal mit Äther/Petroläther (1:1) ausgeschüttelt und die wäßrige Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wird zur Trennung von NaCl mit Methanol/Benzol (1:1) mehrmals extrahiert. Die filtrierten vereinigten Auszüge werden i. Vak. zum Sirup eingedampft, und dieser wird in wenig Methanol aufgenommen. Auf Zusatz von 315 mg wasserfreier *Oxalsäure* (3.5 mMol), gelöst in etwas Methanol, kristallisieren über Nacht im Kühlschrank 730 mg *Oxalat von VIg* aus (71% d. Th.).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 138° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: -40° ($c = 1$, in Pyridin/Wasser 1:1).

$C_9H_{19}O_5N \cdot \frac{1}{2} (CO_2H)_2$ (266.3) Ber. C 45.11 H 7.57 N 5.26 Gef. C 45.92 H 6.80 N 4.69

Oxalat der 1-Desoxy-1-[3-methoxy-propylamino]-D-fructose (VIIi): 2.15 g IVi (5 mMol) werden in 50 ccm n_{10} HCl 30 Min. unter Stickstoff unter Rückfluß auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur werden zur Neutralisierung von Oxalsäure und Salzsäure 15 ccm n NaOH zugesetzt. Der Benzaldehyd wird durch dreimaliges Ausschütteln mit Äther/Petroläther (1:1) entfernt und die wäßrige Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zur Abtrennung der Salze dreimal mit Methanol-Benzol (1:1) extrahiert. Die filtrierten vereinigten Auszüge werden i. Vak. zum Sirup eingedampft und dieser in wenig Methanol aufgenommen. Auf Zusatz von 450 mg wasserfr. *Oxalsäure* (5 mMol) kristallisieren über Nacht im Kühlschrank 800 mg *Oxalat von VIIi* aus (47% d. Th.). Durch Zusatz von Äther wird eine weitere Menge erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren Schmp. 124° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: -36.5° ($c = 1$, Pyridin/Wasser 1:1).

$C_{10}H_{21}O_6N \cdot (CO_2H)_2$ (341.3) Ber. C 42.22 H 6.79 N 4.10 Gef. C 42.31 H 6.95 N 4.27

Oxalat der 1-Desoxy-1-[3-methyl-phenylamino]-D-fructose (VIa) wird entsprechend Vorschrift VIg aus IVa gewonnen. Das Rohprodukt (43% d. Th.) muß mehrfach aus Methanol unter Ätherzusatz umkristallisiert werden. Schmp. 110° (Zers.).

$C_{13}H_{19}O_5N \cdot \frac{1}{2} (CO_2H)_2$ (314.3) Ber. C 53.51 H 6.41 N 4.46 Gef. C 54.66 H 6.69 N 4.75

1-Desoxy-1-[4-methyl-phenylamino]-4.6-benzal-D-fructose-oxim (Vc): Zu einer Lösung von 460 mg IVc (1.3 mMol) in 3 ccm absol. Methanol wird eine Lösung von 1.8 mMol *Hydroxylamin* in 3–4 ccm Methanol gegeben und solange unter Rückfluß erhitzt, bis eine entnommene kleine Probe Methylenblau nicht mehr reduziert. Die Lösung wird etwas eingengt und mit 20 ccm Eiswasser versetzt. Nach Anreiben kristallisiert der zunächst ausfallende Sirup rasch durch. Es wird abgesaugt und das Kristallisat zweimal mit Eiswasser abgedeckt. Das getrocknete farblose Rohprodukt (330 mg, 69% d. Th.) wird aus Isopropylalkohol unter Zusatz von Petroläther umkristallisiert. Schmp. 162°.

$C_{20}H_{24}O_5N_2$ (372.5) Ber. C 64.50 H 6.47 N 7.52 Gef. C 65.05 H 6.26 N 7.51

Das Produkt reduziert Methylenblau nicht mehr. Im IR-Spektrum fehlt die Bande bei 1720 cm^{-1} .

1-Desoxy-1-[4-methyl-phenylamino]-2.3-benzal-D-fructose (VII): Zu 5.4 g *1-Desoxy-1-[4-methyl-phenylamino]-D-fructose (VIc)* und 5 g $ZnCl_2$ werden 12 ccm *Benzaldehyd* gegeben. Es entsteht eine steife Masse, die sich nach einigen Minuten unter Gelbfärbung erwärmt und flüssig wird. Jetzt wird 8 Stdn. geschüttelt und die Masse in Eiswasser eingegossen. Nach kräftigem Schütteln kristallisiert der zunächst ausfallende Sirup. Die Kristalle werden abgesaugt, gründlich mit Wasser und anschließend mit Petroläther gewaschen. Ausb. 5.7 g (80% d. Th.). Zur Analyse wird aus Aceton/Methanol (2:1) umkristallisiert; Schmp. 198°.

Das Produkt reduziert Methylenblau nicht, ebenso wenig wird Fehlingsche Lösung, auch nach längerem Erhitzen nicht, reduziert. Nach Erwärmen des Produktes mit verdünnten Säuren wird Fehlingsche Lösung sofort reduziert.

$C_{20}H_{23}O_5N$ (357.4) Ber. C 67.22 H 6.49 N 3.92 Gef. C 67.40 H 6.62 N 3.95

Im IR-Spektrum tritt die charakteristische Bande bei 3570 cm^{-1} nicht mehr auf.