

fraktionierte Kristallisation aus Methanol, Isopropylalkohol oder Essigester II erhalten werden. II ist nach Schmelzpunkt, Drehwert, IR-Spektrum und Analyse identisch mit einem Produkt, das nach folgendem Verfahren aus IVa dargestellt wird:

1 g IVa wird in 25 ccm absol. Chloroform gelöst, in der Lösung 1 g Silberbenzoat suspendiert und das Reaktionsgemisch unter Lichtabschluß 15 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Die Silbersalze werden abgesaugt, das Filtrat mit Aktivkohle geklärt und i. Vak. eingeeengt. Der zurückbleibende farblose Sirup wird in heißem Isopropylalkohol gelöst. Nach längerem Stehenlassen in der Kälte erfolgt Kristallisation. Es wird abgesaugt und zur Reinigung aus Isopropylalkohol oder Essigester unter Zusatz von Petroläther umkristallisiert. Ausb. 55% d. Th.; Schmp. 210°. $[\alpha]_D^{20}$: -3° (Chlf., $c = 1.00$).

$C_{41}H_{33}NO_{10}$ (699.7) Ber. C 70.38 H 4.75 N 2.00 Gef. C 70.39 H 4.79 N 2.15

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3280, 1720, 1638, 1548 und 1260/cm.

FRITZ MICHEEL und GERD HAGEMANN

Darstellung aliphatischer Amadori-Produkte

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

(Eingegangen am 27. Mai 1959)

Die bisher nur aus 4.6-Benzal-*N*-D-glucosiden aliphatischer Amine in kristalliner Form durch Amadori-Umlagerung zugänglichen entsprechenden Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose lassen sich ebenfalls aus den *N*-D-Glucosiden der 4.6-Dimethyl-D-glucose leicht erhalten. Unter geeigneten Bedingungen können auch die Amadori-Produkte *nicht* in 4.6-Stellung substituierter *N*-D-Glucoside aliphatischer Amine bequem und in hoher Ausbeute kristallin gewonnen werden.

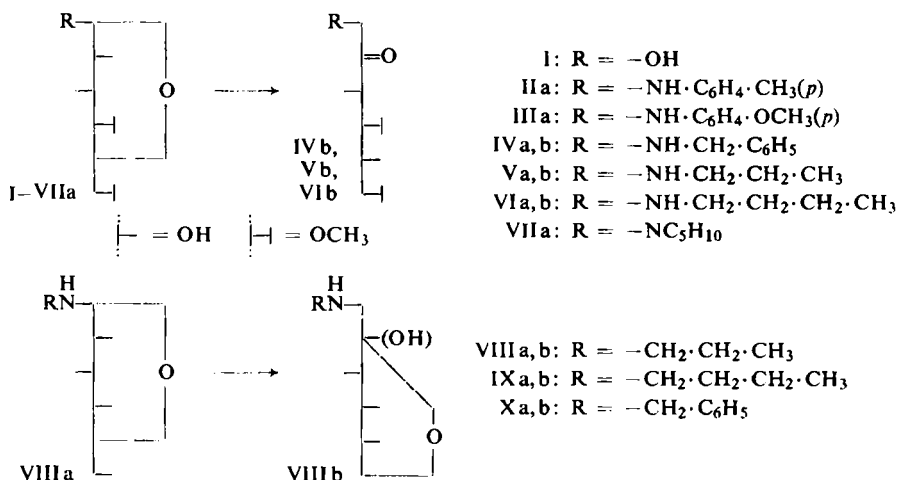
In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß die *N*-D-Glucoside der 4.6-Benzal-D-glucose mit aromatischen und aliphatischen Aminen besonders leicht mit Hilfe von Oxalsäure in kristalline Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose umgelagert werden können (Amadori-Umlagerung). Diese Umlagerung läßt sich bei aromatischen Aminen auch ohne Säurezusatz durchführen. Über weitere Ergebnisse mit diesen wird gesondert berichtet²⁾. Die außerordentlich leichte Umlagerung der *N*-Glykoside der 4.6-Benzal-D-glucose konnte mit der Ausbildung einer freien Ketogruppe im Amadori-Produkt in Zusammenhang gebracht werden. Wir haben daraufhin *aliphatische N*-Glykoside der 4.6-Dimethyl-D-glucose (I) zur Überprüfung der obigen Theorie untersucht und gefunden, daß diese sich ebenfalls leicht in Propanol-(2) mit wasserfreier Oxalsäure in die Amadori-Derivate umwandeln lassen. Jedoch erwiesen sich *aromatische N*-Glykoside der 4.6-Dimethyl-D-glucose bemerkenswerterweise als resistent, obwohl die gleichen *N*-Glykoside der D-Glucose sich

¹⁾ F. MICHEEL und A. FROWEIN, Chem. Ber. **90**, 1599 [1957].

²⁾ Vgl. Dissertat. A. FROWEIN, Univ. Münster (Westf.) 1959.

ohne weiteres umlagern. Es wurden die 4.6-Dimethyl-*N*-D-glucoside des *p*-Toluidins (IIa), *p*-Anisidins (IIIa), Benzylamins (IVa), *n*-Propylamins (Va), *n*-Butylamins (VIa) und Piperidins (VIIa) hergestellt und IVa, Va und VIa in die Oxalate der 1-Desoxy-1-amino-Derivate der 4.6-Dimethyl-fructose mit den entsprechenden Resten am C-1 (IVb, Vb und VIb) umgewandelt. Alle Stoffe waren rein und kristallin. Es gelang jedoch bisher nicht, die freien Amadori-Basen aus ihren Oxalaten in kristalliner Form zu erhalten. Wir formulieren die Amadori-Produkte der 4.6-Dimethyl-D-fructose entsprechend denen der 4.6-Benzal-D-fructose mit einer Ketogruppe, können aber den direkten Beweis dafür noch nicht bringen, weil im IR-Spektrum der Oxalate naturgemäß die C=O-Bande bei 1715–1725/cm nicht nachzuweisen ist. Auch ein *N*-D-Glykosid des *n*-Propylamins mit 6-Methyl-D-glucose wurde dargestellt und in 1-Desoxy-1-*n*-propylamino-6-methyl-D-fructose umgelagert.

Die weiteren Untersuchungen zeigten nun, daß es unter geeigneten Bedingungen (Dioxan oder Propanol-(2) mit wasserfreier Oxalsäure, 50–70°) leicht gelingt, die aliphatischen *N*-Glykoside in hoher Ausbeute zu den entsprechenden Oxalaten der Amadori-Produkte umzulagern. Dargestellt wurden die *N*-D-Glykoside der D-Glucose mit *n*-Propylamin (VIIIa), *n*-Butylamin (IXa) und Benzylamin (Xa) und der D-Xylose mit den gleichen Resten. Sie lassen sich unter den im Versuchsteil angege-



benen anhydrischen Bedingungen in hoher Ausbeute in wenigen Minuten in die Oxalate der Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose (VIIIb, IXb, Xb) bzw. 1-Desoxy-1-amino-D-xyloketose umwandeln. Es ist kein erheblicher Unterschied, ob man von den betreffenden *N*-Glykosiden oder den Komponenten (Zucker und Amin) ausgeht. Die bemerkenswert leichte Bildung der Amadori-Produkte in hoher Ausbeute dürfte sich folgendermaßen erklären: zwischen *N*-Glykosid und Amadori-Produkt besteht ein Gleichgewicht. Die Amadori-Produkte werden in Dioxan oder Propanol-(2) als wenig dissoziierte Oxalate gebunden. Diese sind schwer löslich und kristallisieren aus diesen Lösungsmitteln gut aus^{*)}. Sie werden somit dem Gleichge-

^{*)} Das Ausbleiben der Umlagerung bei den aromatischen IIa, IIIa könnte mit ihrer geringen Basizität zusammenhängen.

wicht entzogen und lassen sich in hoher Ausbeute gewinnen. Voraussetzung ist das Arbeiten in wasserfreiem Milieu. Arbeitet man in wasserhaltigem Milieu, so werden die gegen Hydrolyse sehr empfindlichen aliphatischen *N*-Glykoside leicht gespalten, insbesondere bei Gegenwart katalytischer Mengen von H-Ionen. Die im Gleichgewicht ebenfalls gebildeten Amadori-Produkte werden jedoch beim längeren Erhitzen in die dunklen Zersetzungsprodukte der Amadori-Derivate abgewandelt. So dürften die Mißerfolge der früheren Versuche zur Gewinnung rein aliphatischer Amadori-Produkte zu erklären sein.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Überlassung eines IR-Spektrographen Perkin-Elmer.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Darstellungsmethode der 4,6-Dimethyl-1-aryl- bzw. -1-alkyl-N-D-glucoside: 416 mg (2 mMol) reine 4,6-Dimethyl-D-glucose³⁾ werden mit 2.5 mMol *Amin* etwa 5–10 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Es bildet sich eine klare, schwach gelb gefärbte Schmelze. Diese wird in 3 ccm absol. Äthanol bzw. Isopropylalkohol gelöst und die Lösung bei 0° der Kristallisation überlassen. Das kristallisierte Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Äther/Petroläther (1:3) gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. Es wird zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

So wurden dargestellt die 4,6-Dimethyl-N-D-glucoside von:

Aglykon	Ausb. % d. Th.	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1$, Pyridin)	Analyse		
				Ber.	Gef.	
<i>p</i> -Toluidin (IIa)	53	120 – 121°	– 107.4°	C	60.58	60.33
				H	7.79	7.80
				N	4.71	4.73
				OCH ₃	20.86	20.67
<i>p</i> -Anisidin (IIIa)	54	129 – 130°	– 62.4°	C	57.49	57.36
				H	7.39	7.61
				N	4.46	4.25
				OCH ₃	29.71	29.66
Benzylamin (IVa)	79	110 – 111°	– 22.4°	C	60.58	60.91
				H	7.79	7.87
				N	4.71	4.28
				OCH ₃	20.86	21.10
<i>n</i> -Propylamin (Va)	60	99 – 100°	– 0.9°	C	52.99	52.59
				H	9.29	9.28
				N	5.61	5.36
				OCH ₃	24.89	24.60
<i>n</i> -Butylamin (VIa)	38	59 – 60°	+ 3.4°	C	54.73	54.18
				H	9.57	9.08
				N	5.32	5.34
				OCH ₃	23.57	23.56
Piperidin (VII)	62	90 – 91°	+ 18.4°	C	56.71	56.52
				H	9.15	9.00
				N	5.09	4.80
				OCH ₃	22.54	22.92

³⁾ Dargestellt nach K. FREUDENBERG und E. PLANKENHORN, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 621 [1940].

Oxalat der 1-Desoxy-1-n-propylamino-4,6-dimethyl-D-fructose (Vb): Die Lösung von 1 mMol reinem *Va* in 3 ccm absol. Isopropylalkohol wird mit 1.1 mMol wasserfreier *Oxalsäure* versetzt und etwa 5 Min. bei 40–50° gehalten. Beim Abkühlen auf 0° kristallisiert das Umlagerungsprodukt als oxalsaures Salz aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Das Rohprodukt wird zweimal aus absol. Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 80% d. Th. Schmp. 102–104°. $[\alpha]_D^{20}$: +30.0° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{11}H_{23}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (339.3) Ber. C 46.01 H 7.42 N 4.12 OCH₃ 18.27
Gef. C 45.32 H 7.50 N 4.01 OCH₃ 17.77

Analog wurden dargestellt:

Oxalat der 1-Desoxy-1-n-butylamino-4,6-dimethyl-D-fructose (VIb): Ausb. 84% d. Th.; Schmp. 97–98°. $[\alpha]_D^{20}$: +28.4° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{12}H_{25}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (353.3) Ber. C 47.55 H 7.69 N 3.96 OCH₃ 17.50
Gef. C 46.83 H 7.48 N 3.63 OCH₃ 16.68

Oxalat der 1-Desoxy-1-benzylamino-4,6-dimethyl-D-fructose (IVb): Ausb. 81% d. Th.; Schmp. 127–129°. $[\alpha]_D^{20}$: +24.4° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{15}H_{23}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (387.4) Ber. C 52.71 H 6.51 N 3.61 OCH₃ 16.02
Gef. C 52.06 H 6.45 N 3.60 OCH₃ 15.74

6-Methyl-1-n-propylamino-N-D-glucosid wird aus dem nicht kristallisierenden Restsirup der Gewinnung von 4,6-Dimethyl-D-glucose durch Umsetzen mit n-Propylamin erhalten. Schmp. 143°. $[\alpha]_D^{20}$: –21.5° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{10}H_{21}NO_5$ (235.2) Ber. C 51.05 H 9.0 N 5.95 OCH₃ 13.20
Gef. C 50.59 H 9.1 N 6.00 OCH₃ 13.90

Oxalat der 1-Desoxy-1-n-propylamino-6-methyl-D-fructose: 150 mg *6-Methyl-1-n-propylamino-N-D-glucosid* werden in wenig absol. Isopropylalkohol gelöst, 70 mg wasserfreie *Oxalsäure* zugegeben und die Lösung kurze Zeit auf 50° erwärmt. Das in der Kälte auskristallisierende Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Ausb. 166 mg (80% d. Th.). Es wird einmal aus absol. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 100° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: –4.8° ($c = 1$, Pyridin).

$C_{10}H_{21}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (325.3) Ber. C 44.31 H 7.12 N 4.30 OCH₃ 9.57
Gef. C 43.57 H 7.12 N 4.31 OCH₃ 9.84

1-n-Propylamino-N-D-glucosid (VIIIa): 7 g trockene α -D-Glucose werden mit 5 g frisch destilliertem n-Propylamin etwa 15–20 Min. vorsichtig und unter Umschütteln auf dem Dampfbad erhitzt. Es entsteht eine braun gefärbte Schmelze, die in der Kälte erstarrt. Dieses Produkt wird unter absol. Äther verrieben und abgesaugt. Ausb. 8.2 g (88% d. Th.). Das Rohprodukt wird in 25 ccm Dioxan gelöst. Die filtrierte Lösung erstarrt beim Abkühlen auf 0° schnell zu einer gallertartigen Masse. Sie wird mit trockenem Äther versetzt, der krist. Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und über P₂O₅ i. Vak. getrocknet. Weißes kristallines Pulver vom Schmp. 91–93°. $[\alpha]_D^{20}$: –18.4° ($c = 1$, Wasser).

$C_9H_{19}NO_5$ (221.2) Ber. C 48.85 H 8.65 N 6.33 Gef. C 48.41 H 8.75 N 5.97

Oxalat der 1-Desoxy-1-n-propylamino-D-fructose (VIIIb): 1 g *VIIIa* wird unter Erwärmen in 7 ccm Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 400 mg wasserfreier *Oxalsäure* in 4 ccm Dioxan versetzt. Der sofort ausfallende Sirup geht durch Verreiben mit trockenem Äther in ein kristallines Pulver über. Ausb. 1.2 g (85% d. Th.). Das Rohprodukt wird aus einem Gemisch Dioxan/Methanol (10:3) umkristallisiert. Schmp. 118–120° (bei 100° Braunfärbung). $[\alpha]_D^{20}$: –33.1° ($c = 1$, Wasser).

$C_9H_{19}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (311.3) Ber. C 42.44 H 6.8 N 4.50 Gef. C 42.40 H 7.1 N 4.59

Oxalat der 1-Desoxy-1-n-butylamino-D-fructose (IXa): Die unter Erwärmen bereitete Lösung von 1 g *1-n-Butylamino-N-D-glucosid*⁴⁾ in 10 ccm Dioxan wird mit Aktivkohle durch kurzes Erhitzen auf 60–70° geklärt. Das Filtrat wird mit einer Lösung von 500 mg wasserfreier *Oxalsäure* in 5 ccm Dioxan behandelt, wobei ein sirupöses Produkt ausfällt. Bei längerem Erhitzen auf 70–80° und Anreiben erstarrt die Lösung schnell zu einem Kristallbrei. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abgesaugt, mehrmals mit trockenem Äther gewaschen und über P_2O_5 i. Vak. getrocknet. Ausb. 80% d. Th.; Schmp. 118–120° (bei 100° Braunfärbung). $[\alpha]_D^{25}$: -20.4° ($c = 1$, Wasser).

$C_{10}H_{21}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (325.3) Ber. C 44.3 H 7.13 N 4.3 Gef. C 44.4 H 7.22 N 3.92

Oxalat der 1-Desoxy-1-benzylamino-D-fructose (Xa): 1 g *1-Benzylamino-N-D-glucosid*⁵⁾ wird in 10 ccm Isopropylalkohol unter Erwärmen gelöst. Dazu wird eine warme Lösung von 400 mg wasserfreier *Oxalsäure* in 5 ccm Isopropylalkohol gegeben. Nach einigen Stunden hat sich bei 0° ein Kristallisat gebildet, das abgesaugt und mehrmals mit trockenem Äther gewaschen wird. Ausb. 74% d. Th. Das Rohprodukt wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 145–148° (Zers.) (bei 100° Braunfärbung). $[\alpha]_D^{25}$: -50.6° ($c = 1$, Wasser).

$C_{13}H_{19}NO_5 \cdot (CO_2H)_2$ (359.3) Ber. C 50.13 H 5.89 N 3.89 Gef. C 50.67 H 5.72 N 3.45

1-Benzylamino-N-D-xylosid: 1 g *D-Xylose* wird mit 1 g *Benzylamin* kurze Zeit auf dem Dampfbad erhitzt. Die entstandene honiggelbe Schmelze wird in 5 ccm Isopropylalkohol aufgenommen und die Lösung auf 0° abgekühlt. Die verfilzte Kristallmasse wird abgesaugt und mehrmals mit absol. Äther gewaschen. Nach dem Trocknen i. Vak. Ausb. 1.45 g (91% d. Th.). Schmp. 96–98° (aus Isopropylalkohol). $[\alpha]_D^{25}$: -50.2° ($c = 1$, absol. Methanol).

$C_{12}H_{17}NO_4$ (239.3) Ber. C 60.23 H 7.16 N 5.85 Gef. C 59.87 H 7.11 N 5.54

Ebenso werden dargestellt:

1-n-Propylamino-N-D-xylosid: Ausb. 86% d. Th.; $[\alpha]_D^{25}$: -28.4° ($c = 1$, absol. Methanol); Schmp. 87–89°.

$C_8H_{17}NO_4$ (191.2) Ber. C 50.25 H 8.95 N 7.30 Gef. C 49.93 H 8.90 N 6.80

*1-n-Butylamino-N-D-xylosid*⁶⁾

Oxalat der 1-Desoxy-1-benzylamino-D-xyloketose: Die Lösung von *1-Benzylamino-N-D-xylosid* in Isopropylalkohol wird mit wasserfreier *Oxalsäure* im Überschuß versetzt. Nach ganz kurzem Erhitzen tritt Kristallisation ein. Nach Abkühlen auf 0° wird der Niederschlag abgesaugt, mit Isopropylalkohol und anschließend mit absol. Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 90% d. Th.; aus Isopropylalkohol umkristallisiert: Schmp. 138–140° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: -0.6° ($c = 1$, absol. Methanol).

$C_{12}H_{17}NO_4 \cdot (CO_2H)_2$ (329.3) Ber. C 51.06 H 5.81 N 4.25 Gef. C 50.95 H 5.96 N 4.09

Ebenso wurden dargestellt die Oxalate der

1-Desoxy-1-n-propylamino-D-xyloketose: Ausb. 92% d. Th.; Schmp. 109–111°. $[\alpha]_D^{25}$: -3.2° ($c = 1$, absol. Methanol).

$C_8H_{17}NO_4 \cdot (CO_2H)_2$ (281.3) Ber. C 42.69 H 6.81 N 4.98 Gef. C 42.54 H 6.38 N 4.85

1-Desoxy-1-n-butylamino-D-xyloketose: Ausb. 92% d. Th.; Schmp. 115–117°. $[\alpha]_D^{25}$: -0.8° ($c = 1$, absol. Methanol).

$C_9H_{19}NO_4 \cdot (CO_2H)_2$ (295.3) Ber. C 44.73 H 7.17 N 4.74 Gef. C 44.46 H 7.28 N 5.12

⁴⁾ Dargestellt nach E. MITTS und M. HIXON, J. Amer. chem. Soc. **66**, 483 [1944] (ohne Zusatz von HCl).

⁵⁾ Dargestellt nach C. N. CAMERON, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1759 [1927].

⁶⁾ Zuerst dargestellt von E. VOTOČEK und F. VALENTIN, Collect. czechoslov. chem. Commun. **6**, 77 [1934].