

FRIEDRICH WEYGAND*), HELMUT SIMON*)
und RENATA von ARDENNE

1-Desoxy-1-[methyl-aryl-amino]-D-fructosen durch Amadori-Umlagerung **)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin
(Eingegangen am 9. Juli, 1959)

Es wird die Darstellung einiger 1-Desoxy-1-[methyl-aryl-amino]-D-fructosen beschrieben. Ihre Eigenschaften wurden mit denen der bekannten 1-Desoxy-1-aryl-amino-D-fructosen verglichen. Bemerkenswert ist, daß die *N*-Methyl-aryl-Verbindungen in festem Zustand eine freie CO-Gruppe besitzen. — Ferner gelang die Darstellung von kristallisierter 1-Desoxy-1-anilino-D-fructose.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Osazonbildung der Amadori-Umlagerungsprodukte interessierten wir uns für die Abhängigkeit der Osazonbildung von der Aminkomponente, und zwar hinsichtlich Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute. Insbesondere stellten wir uns die Frage, ob Unterschiede auftreten, wenn die Amadori-Verbindungen von primären oder von sekundären Aminen abgeleitet sind. Es stellte sich heraus, daß große Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit bestehen. So verhält sich die Osazonbildungsgeschwindigkeit von 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose zu der von J. E. HODGE und C. E. RIST¹⁾ erstmalig dargestellten 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose ungefähr wie 10:1.

Da nun Ia ein sekundäres, schwach basisches Stickstoffatom, II hingegen ein tertiäres, stärker basisches Stickstoffatom enthält, schien es uns zur Klärung der Frage, welche Einflüsse die beobachteten Unterschiede bedingen, wünschenswert, Amadori-Umlagerungsprodukte mit *N*-Methyl-anilin und *N*-Methyl-*p*-toluidin zu untersuchen. Wir beschreiben zunächst die Darstellung solcher Verbindungen und werden später über die Osazonbildung berichten.

Von den verschiedenen Verfahren zur Herstellung von Amadori-Umlagerungsprodukten schien uns das von F. MICHEEL und A. FROWEIN²⁾, bei dem 4,6-Benzal-

*) Neue Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München, München 2.

**) Liste der im Text aufgeführten Verbindungen:

- Ia: 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose (= *p*-Tolyl-D-isoglucosamin)
- Ib: 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-4,6-benzal-D-fructose
- II: 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose
- IIIa: 1-Desoxy-1-[*N*-methyl-*p*-toluidino]-D-fructose
- IIIb: 1-Desoxy-1-[*N*-methyl-*p*-toluidino]-4,6-benzal-D-fructose
- IVa: 1-Desoxy-1-[*N*-methyl-anilino]-D-fructose
- IVb: 1-Desoxy-1-[*N*-methyl-anilino]-4,6-benzal-D-fructose
- Va: 1-Desoxy-1-anilino-D-fructose
- Vb: 1-Desoxy-1-anilino-4,6-benzal-D-fructose

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 316 [1953].

²⁾ Chem. Ber. **90**, 1599 [1957]; vgl. auch B. HELFERICH und A. PORCK, Liebigs Ann. Chem. **582**, 233 [1953].

D-glucose im Falle eines aromatischen Amins ohne und im Falle eines aliphatischen Amins mit Säure in Dioxan erhitzt werden, das aussichtsreichste. Es zeigte sich jedoch, daß die für aromatische Amine angegebene Erhitzungsdauer von 45 Min. beim N-Methyl-p-toluidin nicht ausreicht, da praktisch nur Benzalglucose isolierbar ist, wenn die Dioxanlösung auf Eis gegossen wird. Erhitzt man jedoch 14 Stdn., so fällt die 1-Desoxy-1-[N-methyl-p-toluidino]-4,6-benzal-D-fructose (IIIb) in 72-proz. Ausbeute praktisch schmelzpunktsrein aus.

Zusatz minimaler Säremengen erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeute, wie am N-Methyl-anilinderivat gezeigt wird. Auf Grund der Tatsache, daß die Amadori-Umlagerung durch Spuren Säure katalysiert wird³⁾, prüften wir, wie hoch die Ausbeuten in hochgereinigtem Dioxan⁴⁾ sind. Beim N-Methyl-anilinderivat IVb lag die Ausbeute um 25% (relativ) in nichtgereinigtem Dioxan höher, und es erfolgte bei Zusatz von etwas Eisesig zu dem gereinigten Dioxan eine Steigerung um 100% (relativ). Ein Unterschied zwischen gereinigtem und nichtgereinigtem Dioxan trat dann nicht mehr auf.

Auch bei der Darstellung von 1-Desoxy-1-anilino-4,6-benzal-D-fructose (Vb) ist es vorteilhaft, einige Stunden zu erhitzen und die Verbindung aus Dioxan kristallisieren zu lassen. Nach Abspaltung des Benzalrestes erhält man die bisher nicht mit Sicherheit in krist. Form beschriebene 1-Desoxy-1-anilino-D-fructose (Va)^{3,5)}.

Um festzustellen, ob es sich bei den Umlagerungsprodukten um 1-Desoxyfructose-Derivate handelt und nicht um 2-Desoxy-glucose-Derivate, wurde von IIIa das Phenylhydrazon dargestellt und mit Benzoldiazoniumsalz ein Kupplungsversuch ausgeführt. Im letzteren Falle hätte sich ein Formazan bilden müssen⁶⁾, was jedoch nicht der Fall war. Damit ist erwiesen, daß der Phenylhydrazono-Rest an einem Kohlenstoffatom sitzt, das keinen Wasserstoff mehr trägt.

Die Benzalverbindungen IIIb, IVb und Vb zeigen im IR-Spektrum keine charakteristischen Unterschiede.

Die Benzalreste wurden durch Erhitzen in verd. Salzsäure abgespalten²⁾. Die Lösungen wurden zunächst schonend konzentriert und sodann einer Gefriertrocknung unterworfen. Vom Kochsalz wurde durch Extraktion mit Benzol/Äthanol befreit. Schließlich wurden die Verbindungen umkristallisiert.

Ein Vergleich von IIIa und IVa mit Ia, II und Va zeigt interessante Unterschiede:

a) *IR-Spektren:* Ia, II und Va zeigen *keine* Carbonylbande. Hingegen besitzen die N-Methylverbindungen IIIa und IVa im festen Zustand (in KBr gepreßt) eine sehr scharf ausgeprägte Carbonylbande bei 1720/cm (s. Abbild.). Die Bande bei 3570/cm, die als charakteristisch für Amadori-Umlagerungsprodukte angesehen wurde⁷⁾, findet sich weder in den Spektren von II noch von IVa. Es gibt daher keine für Amadori-Umlagerungsprodukte charakteristische IR-Bande. Auch die An-

³⁾ F. WEYGAND, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1259 [1940].

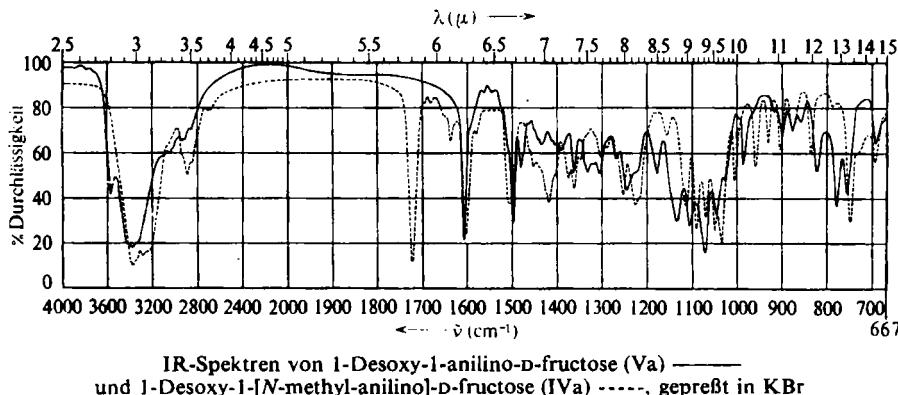
⁴⁾ M. PESTEMER, Angew. Chem. 63, 118 [1951].

⁵⁾ Y. INOUE und K. ONODERA, J. agric. chem. Soc. Japan 22, 120 [1948].

⁶⁾ Vgl. L. MESTER, Advances Carbohydrate Chem. 13, 105 [1958], Academic Press, New York.

⁷⁾ F. MICHEEL und B. SCHLEPPINGHOFF, Chem. Ber. 89, 1702 [1956].

Abwesenheit einer Carbonylbande sagt über das Vorhandensein eines Amadori-Umlagerungsproduktes nichts aus. Ia und Va liegen demnach im krist. Zustand in der Lactolform, ihre N-Methylderivate aber in der Carbonylform vor. Wie die Stuart-Briegleb-Kalotten zeigen, sind hierfür räumliche Gründe nicht maßgebend.



b) Reduktionsvermögen gegenüber Tillmans-Reagenz (T. R.) (nach PIGMAN und Mitarbb.⁸⁾; vgl. Versuchsteil):

| Substanz | I a | I b | II | III a | III b | IV a | IV b | V a | V b |
|---------------------------|------|-----|-----|-------|-------|------|------|------|-----|
| Verbrauch von T. R. (ccm) | 12.7 | 2.0 | 0.5 | 12.7 | 8.5 | 20.3 | 6.0 | 16.5 | 0.5 |

Das Reduktionsvermögen der Benzalverbindungen ist unter den angegebenen Bedingungen jeweils kleiner als das der benzalfreien Verbindungen. Dieser Befund deckt sich nicht mit den Angaben von MICHEEL und FROWEIN²⁾, wonach die Benzalverbindungen stärker reduzieren als die benzalfreien. Nähere Angaben darüber, wie der Vergleich ausgeführt wurde, fehlen.

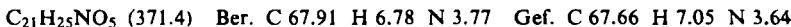
c) Bei der Untersuchung der optischen Drehung in Pyridin ergab sich, daß alle benzalfreien Amadori-Umlagerungsprodukte (I bis V) Mutarotation zeigen, sie fällt jedoch bei den N-Methylderivaten IIIa und IVa schwächer aus. In Lösung dürfte daher auch bei ihnen die Lactolform vorkommen, wenn man nicht annehmen will, daß die Mutarotation durch eine Hydratisierung der Ketogruppe verursacht wird. Die Benzalderivate zeigen keine Mutarotation.

Es sei noch erwähnt, daß es uns nicht gelungen ist, in der üblichen Weise (durch Erhitzen in Methanol) aus 4.6-Benzal-glucose und N-Methyl-anilin oder N-Methyl-p-toluidin die N-Glykoside zu erhalten. Da auch bei 45 Min. langem Erhitzen der Komponenten in nicht gereinigtem Dioxan N-Glykoside nicht isolierbar waren, könnten entweder gebildete N-Glykoside sehr schnell die Amadori-Umlagerung eingehen, wodurch sie sich der Isolierung entziehen, oder die Bildung der Amadori-Umlagerungsprodukte erfolgt in diesen Fällen nicht über die N-Glykoside. Dies könnte z. B. aus der 1.2-Endiolform der Fall sein.

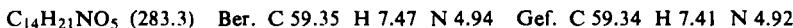
⁸⁾ L. ROSEN, J. W. WOODS und W. PIGMAN, Chem. Ber. **90**, 1038 [1957].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

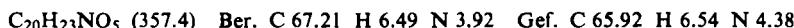
1. *1-Desoxy-1-(N-methyl-p-toluidino)-4,6-benzal-D-fructose (IIIb)*: 2.7 g *4,6-Benzal-D-glucose*⁹⁾ wurden mit 1.27 g *N-Methyl-p-toluidin* in 10 ccm nicht gereinigtem Dioxan 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Eisschrank kristallisierten 2.70 g (72% d. Th.) Reaktionsprodukt aus. Zur Analyse wurde aus Isopropylalkohol sowie aus Äthanol/Essigester umkristallisiert. Schmp. 171°; $[\alpha]_D^{23}$: -116.0° (c = 1.0, in Pyridin).



2. *1-Desoxy-1-(N-methyl-p-toluidino)-D-fructose (IIIa)*: 2.75 g *IIIb* wurden in 30 ccm 1 n HCl 20 Min. unter N₂ auf dem Wasserbad auf 90° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit verd. Natronlauge neutralisiert. Zur Entfernung des Benzaldehyds wurde dreimal mit etwa 120 ccm Äther/Petroläther (1:1 Vol.) ausgeschüttelt. Die wäsr. Lösung wurde i. Vak. (Bad nicht über 50°) auf etwa 100 ccm eingeengt und anschließend das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Der trockene Rückstand wurde mehrmals mit absol. Äthanol/absol. Benzol (1:1 Vol.) zur Abtrennung des Natriumchlorids ausgezogen, worauf die Lösungsmittel i. Vak. bis zur Dickflüssigkeit verdampft wurden. Ausb. an krist. Verbindung 0.70 g, aus Essigester und Benzol/Äthanol umkrist., Schmp. 148°; $[\alpha]_D^{23}$: 36.5° → -30.0° (Endwert nach 6 Stdn.) (c = 1.0, in Pyridin).



3. *1-Desoxy-1-(N-methyl-anilino)-4,6-benzal-D-fructose (IVb)*: 1.35 g *4,6-Benzal-D-glucose* lieferten, mit 0.56 g frisch dest. *N-Methyl-anilin* in 5 ccm nicht gereinigtem Dioxan 12 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, 0.80 g (45% d. Th.). Aus Äthanol und aus Äthanol/Essigester (1:1 Vol.) umkrist., Schmp. 158–159°; $[\alpha]_D^{23}$: -116° (c = 1.0, in Pyridin).



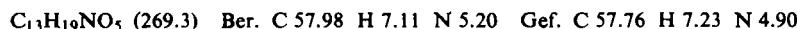
Die Analysenwerte wurden durch weiteres Umkristallisieren nicht besser.

Es wurden 4 vergleichende Versuche (Mengen wie oben) angestellt, bei denen bei gleicher Erhitzungszeit und Temperatur (12 Stdn. und 90°) die Umlagerung entweder in käuflichem Dioxan oder in speziell gereinigtem Dioxan⁴⁾ ausgeführt wurde. Ferner wurden je einem derartigen Ansatz 0.18 g Eisessig zugesetzt. Die Ausbeuten betrugen:

| | |
|--|-------|
| in nicht gereinigtem Dioxan | 47.6% |
| in gereinigtem Dioxan | 34.5% |
| in nicht gereinigtem Dioxan + Essigsäure | 75.5% |
| in gereinigtem Dioxan + Essigsäure | 75.5% |

Die Rohprodukte schmelzen bei 162–163.5°.

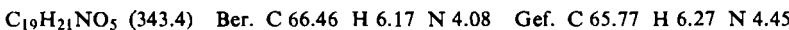
4. *1-Desoxy-1-(N-methyl-anilino)-D-fructose (IVa)*: Die Abspaltung des Benzalrestes aus IVb erfolgte wie bei 2. 1.77 g lieferten 0.43 g (48% d. Th.). Die schwach bläulich gefärbten Kristalle, Schmp. 162°, wurden zur Analyse nacheinander aus Isopropylalkohol, Essigester und Benzol/Äthanol (1:1 Vol.) umkristallisiert. Schmp. 163–164°; $[\alpha]_D^{23}$: -37.0° → -24.0° (Endwert nach 20 Stdn.) (c = 1, in Pyridin).



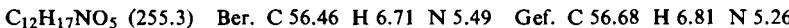
5. *1-Desoxy-1-anilino-4,6-benzal-D-fructose (Vb)*: 1.35 g *4,6-Benzal-D-glucose* und 0.94 g Anilin wurden in 5 ccm nicht gereinigtem Dioxan 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Über

9) L. ZERVAS, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2289 [1931].

Nacht kristallisierten bei Raumtemperatur 0.99 g (58% d. Th.) Reaktionsprodukt aus. Aus Äthanol, Schmp. 195°; $[\alpha]_D^{24} = -97^\circ$ ($c = 1.0$, in Pyridin).

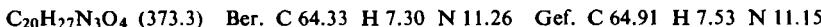


6. *1-Desoxy-1-anilino-D-fructose (V_a)*: Die Abspaltung des Benzalrestes aus V_b erfolgte wie bei 2. 0.45 g der Benzalverbindung lieferten 0.073 g (22% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 128–129°; $[\alpha]_D^{23} = -83.0^\circ \rightarrow -45.0^\circ$ (Endwert nach 12 Stdn.) ($c = 0.5$, in Pyridin). Die Kristallstruktur des Produktes wurde durch Debye-Scherrer-Aufnahme bestätigt.



7. *Titration mit Tillmans-Reagenz*: 60 mg 2,6-Dichlor-phenolindophenol (Mol.-Gew. 268) wurden in 1 l Wasser gelöst. Jeweils $\frac{1}{55}$ mMol der Amadori-Umlagerungsprodukte wurden in 50 ccm 0.1 n NaOH ($p\text{H } 13$) aufgelöst. Zur Titration wurden 10 ccm verwendet. Unter Reinstickstoff wurden jeweils 0.5 ccm Tillmans-Reagenzlösung rasch zugegeben, und die Entfärbungszeit wurde gemessen. Der Endwert galt dann als erreicht, wenn zur Entfärbung von 0.5 ccm T. R. mehr als 50 Sek. benötigt wurden⁸⁾. Die Titration muß sofort nach Herstellung der Lösungen erfolgen, da die Reduktionskraft der Amadori-Umlagerungsprodukte an der Luft im alkalischen Medium schon nach 4 Stdn. verschwunden ist.

8. *1-Desoxy-1-[N-methyl-p-toluidino]-D-fructose-phenylhydrazon¹⁰⁾*: 5.6 g III_a wurden mit 2.2 ccm Phenylhydrazin in 50 ccm Äthanol 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wurde der Sirup mit wenig warmem Alkohol digeriert. Beim Abkühlen kristallisierte das Phenylhydrazon aus, Ausb. nach Waschen mit Äthanol/Äther (1:1 Vol.) 4.3 g, Schmp. 161°. Aus den Mutterlaugen wurden noch 1.6 g, Schmp. 159°, erhalten (Gesamt- ausb. 65% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äthanol stieg der Schmp. auf 168–169°; $[\alpha]_D^{26} = -16.7^\circ$ ($c = 1.0$, in Pyridin). Die Verbindung kuppelte nicht mit Benzoldiazoniumsalz, während Mannose-phenylhydrazon glatt ein Formazan lieferte⁶⁾.



¹⁰⁾ Ausgeführt von Hrn. H. G. ROSENBAUER.