

Die Umlagerung von Ketosylaminen aus Ketozuckern und aromatischen Aminen¹⁾

Kurt Heyns* und Wolfgang Beilfuß

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 19. April 1973

Bei der Darstellung und Mutarotation der aromatischen D-Fructosylamine bilden sich neben den bekannten β -D-Fructopyranosylaminen Isomere, die sich dünnenschichtchromatographisch nachweisen lassen und bei denen es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um die β -D-Fructofuranosylamine handelt. Die Ketosylamin-Umlagerung der aromatischen D-Fructosylamine 3a—d und der entsprechenden L-Sorbosylamine lässt sich unter verschiedenen Bedingungen durchführen und liefert in allen Fällen die beiden aromatisch substituierten epimeren 2-Amino-2-deoxyaldosen und die entsprechende Amino-ulose. Die Umlagerungsprodukte lassen sich durch Ionenaustauschchromatographie isolieren, eine Trennung der drei Umlagerungsprodukte voneinander gelang jedoch nur in wenigen Fällen. In reiner, kristalliner Form konnten isoliert werden die Hydrochloride von 4a, 2a und 4b. Der Nachweis der übrigen Umlagerungsprodukte in den Gemischen lässt sich durch katalytische Hydrierung zu den freien Aminozuckern führen. 2a konnte in verbesserter Ausbeute erstmals als Hydrochlorid durch Verseifen von 4,6-Benzylidene-N-phenyl-D-fructosamin erhalten werden. Durch Umlagerung von 3f zu 4f, 5f und 2f konnte auch im Falle der aliphatischen Amine der Nachweis geführt werden, daß als typisches Merkmal bei der Ketosylamin-Umlagerung („Heyns-Umlagerung“) in der Regel drei Umlagerungsprodukte auftreten, während bei der Aldosylamin-Umlagerung („Amadori-Umlagerung“) nur ein Umlagerungsprodukt auftritt.

Rearrangement of Ketosylamines from Ketoses and Aromatic Amines¹⁾

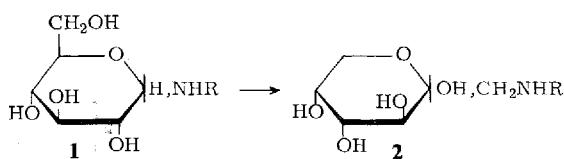
During preparation and mutarotation of the aromatic D-fructosylamines are formed beside the already known β -D-fructopyranosylamines, which can be detected by tlc and which are probably β -D-fructofuranosylamines. Ketosylamine rearrangement of the aromatic D-fructosylamines 3a—d and of the corresponding L-sorbosylamines can be performed under a variety of conditions and gives in all cases the aromatic substituted epimeric 2-amino-2-deoxyaldoses and the corresponding amino-ulose. These can be isolated by ion exchange chromatography, the separation of the products being possible only in a few cases. Pure and crystalline hydrochlorides could be isolated from 4a, 2a and 4b. The other products in the mixtures can be identified by catalytic hydrogenation giving the free amino sugars. 2a-Hydrochloride could be isolated in better yield by saponification of 4,6-benzylidene-N-phenyl-D-fructosamine. Rearrangement of 3f giving 4f, 5f and 2f shows that also with aliphatic amines, as is characteristic for the ketosylamine rearrangement („Heyns rearrangement“) normally gives three rearrangement products, while in the aldosylamine rearrangement („Amadori rearrangement“) only one product is obtained.

Die Reaktion von reduzierenden Kohlenhydraten mit Aminverbindungen führt zunächst zu säurelabilen N-Glycosiden, die sich in einer nachfolgenden Reaktion

¹⁾ Vorhergehende Mitteil.: K. Heyns und W. Beilfuß, Chem. Ber. 103, 2873 (1970).

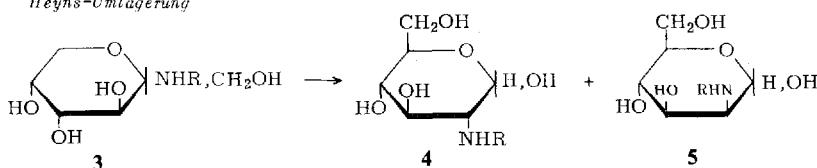
zu säurestabilen Aminozuckern umlagern können. Man erhält ausgehend von den Aldosylaminen **1** die entsprechenden 1-Amino-1-desoxyketosen **2** (Amadori-Umlagerung), während die Ketosylamine **3** nach der Umlagerung die beiden epimeren 2-Amino-2-desoxyaldosen **4** und **5** liefern (in der Literatur auch als „Heyns-Umlagerung“ bezeichnet). Daneben bildet sich bei der Ketosylamin-Umlagerung in vielen Fällen in einer noch nicht eindeutig geklärten Reaktionsfolge auch das Amadori-Produkt **2**.

Amadori-Umlagerung



	R
a	C ₆ H ₅
b	p-CH ₃ C ₆ H ₄
c	p-CH ₃ OC ₆ H ₄
d	p-C ₆ H ₅ OC ₆ H ₄
e	H
f	C ₆ H ₅ CH ₂

Heyns-Umlagerung



Die Umlagerung ist nicht auf Kohlenhydrate beschränkt, man beobachtet sie vielmehr allgemein bei der Reaktion von α -Hydroxycarbonylverbindungen mit Aminkomponenten (α -Hydroxycarbonyl-Umlagerung).

Die Unterscheidung zwischen den an *N*-Aldosiden einerseits und an *N*-Ketosiden andererseits aufgefundenen Umlagerungsreaktionen ist historisch bedingt. Nach der Strukturaufklärung der Umlagerungsprodukte aus aromatischen Aldosylaminen durch *Kuhn* und *Weygand*²⁾ im Jahre 1937 erschien die Umlagerung zunächst auf die Komponenten Aldehydzucker mit aromatischen Aminen beschränkt. Im Laufe der Zeit wurde sie jedoch schrittweise immer weiter ausgedehnt, und zwar sowohl bezüglich der Zucker- als auch der Aminkomponente. Die vorliegende Arbeit versucht, einen Beitrag zur Weiterentwicklung der α -Hydroxycarbonyl-Umlagerung zu liefern, in dem sie die häufig angezweifelte Allgemeingültigkeit der Reaktion durch Umlagerung einiger bisher noch nicht bzw. ohne Erfolg untersuchter Systeme aufzuzeigen sucht.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden vorstehenden Umlagerungen bestand bislang bezüglich der Umlagerungstendenz der verschiedenen *N*-Glycoside. Es wurde gefunden, daß die Amadori-Umlagerung besonders leicht erfolgt mit

²⁾ R. *Kuhn* und F. *Weygand*, Ber. Deut. Chem. Ges. **70**, 769 (1937).

aromatischen Aminen, schwieriger mit aliphatischen Aminen, und mit Ammoniak experimentell bisher nicht gesichert ist. Die Heyns-Umlagerung dagegen gelingt sehr leicht gerade mit Ammoniak und aliphatischen Aminen, sie konnte bisher jedoch nicht mit aromatischen Aminen durchgeführt werden. Die Gegenläufigkeit der beiden Umlagerungen wurde verschiedentlich betont³⁾. Diese Aussage über die Umlagerungstendenz beruht jedoch nicht auf eindeutigen kinetischen Untersuchungen. Außerdem bereitet das Auffinden der mitunter sehr reaktionsfähigen Umlagerungsprodukte in den z. T. stark gebräunten Ansätzen erhebliche Schwierigkeiten. Da die aromatischen Ketosylamine unter den bekannten *N*-Glycosiden hinsichtlich ihrer sonstigen Reaktionsmöglichkeiten (z. B. Hydrolyse, Mutarotation, Transglycosidierung, Zersetzung u.a.) keine Sonderstellung einnehmen, überrascht es um so mehr, daß sie keine Umlagerung zu *N*-Aryl-2-amino-2-desoxyaldosen eingehen.

Es hat bislang nicht an Versuchen gefehlt, die *N*-Ketoside aus Ketosen mit aromatischen Aminen umzulagern. Über erste negative Ergebnisse berichteten *Kuhn* und *Birkofe*⁴⁾, die *N*-(*p*-Äthoxyphenyl)-*D*-fructosylamin und -*L*-sorbosylamin umzulagern versuchten. In der Folgezeit wurde die Umlagerung der aromatischen Ketosylamine von verschiedenen Arbeitskreisen untersucht⁵⁻⁸⁾. Man beobachtete zwar stets eine Bräunung der Ansätze, es konnten jedoch keine Umlagerungsprodukte nachgewiesen oder isoliert werden.

Auf indirektem Wege ist die Umlagerung jedoch nachgewiesen worden, z. B. bei der Reaktion von Ketosen mit *o*-Phenyldiamin zu Chinoxalinen. Man kann mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Reaktion über das Umlagerungsprodukt verläuft, welches sich allerdings nicht isolieren läßt, sondern intramolekular weiterreagiert⁹⁾. Auch mit heteroaromatischen 1,2-Diaminen beobachtet man eine ähnliche Reaktion, die z. B. zu den Pterinen führt¹⁰⁾.

Eigenschaften der aromatischen Ketosylamine

Die aromatischen Ketosylamine sind gut kristallisierende Verbindungen, die in trockenem Zustand beständiger als die entsprechenden Aldosylamine und praktisch unbegrenzt haltbar sind. Die *N*-*D*-Fructoside und *N*-*L*-Sorboside des Anilins, *p*-Toluidins, *p*-Phenetidins sowie das *D*-Fructosylamin des *p*-Anisidins wurden nach bekannten Methoden dargestellt^{4,11,12)}. Die Fructosylamine erhält man in ca. 50proz. Ausbeute nach der Methode von *Knotz*¹¹⁾ durch kurzes Erhitzen der Komponenten (ca. 3 min) mit Borsäure in alkoholischer Lösung, die Sorbosylamine geben nach dieser Methode nur Ausbeuten von etwa 20%.

³⁾ *H. H. Baer*, Fortschr. Chem. Forsch. **3**, 865 (1958).

⁴⁾ *R. Kuhn* und *L. Birkofe*, Ber. Deut. Chem. Ges. **71**, 621 (1938).

⁵⁾ *K. Heyns*, *R. Eichstedt* und *K.-H. Meinecke*, Chem. Ber. **88**, 1551 (1955).

⁶⁾ *K. Heyns*, *H. Paulsen*, *R. Eichstedt* und *M. Rolle*, Chem. Ber. **90**, 2039 (1957).

⁷⁾ *W. Kahl* und *W. Sztark*, Dissertationes Pharm. **15**, 407 (1963).

⁸⁾ *K.-W. Pfuglhaupt*, Dissertation Univ. Hamburg 1967.

⁹⁾ *N. K. Richtmyer*, Advan. Carbohyd. Chem. **6**, 175 (1951).

¹⁰⁾ *F. Weygand*, *H. Simon*, *K. D. Keil* und *H. Millauer*, Chem. Ber. **97**, 1002 (1964).

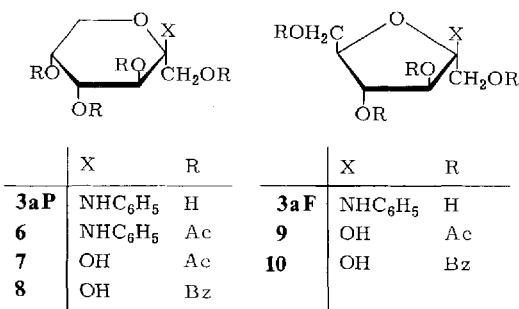
¹¹⁾ *F. Knotz*, Monatsh. Chem. **88**, 703 (1957).

¹²⁾ *R. Kuhn* und *H. Grassner*, Liebigs Ann. Chem. **612**, 55 (1958).

Durch Säuren werden die aromatischen Ketosylamine sehr schnell hydrolysiert, bereits durch Entwicklung im sauren Laufmittel B werden sie quantitativ gespalten. In nicht hydrolysierenden Lösungsmitteln beobachtet man eine langsam unter Bräunung verlaufende Zersetzung. Diese Zersetzungsreaktion tritt bei Fructosylaminen stärker in Erscheinung als bei Sorbosylaminen und nimmt mit der Basizität des Amins zu.

Die aromatischen Ketosylamine mutarotieren in Lösung. Bei den entsprechenden Aldosylaminen hat man Isomere trennen und isolieren können, es handelt sich überwiegend um α - und β -Anomere mit Pyranosering¹³⁾, in der Pentosereihe diskutiert man das Auftreten von Furanosylaminen¹⁴⁾. Von den Ketosylaminen ist bisher noch keine zweite isomere Form bekannt. Die Isomerisierung lässt sich bei den aromatischen Fructosylaminen chromatographisch verfolgen und soll am Beispiel des *N*-Phenyl- α -fructosylamins (**3a**) beschrieben werden.

3a liegt in kristallinem Zustand als β -D-Pyranose (**3aP**) vor¹⁵⁾. Eine frisch hergestellte methanolische **3a**-Lösung zeigt dünnssichtchromatographisch (Laufmittel A) nur einen Fleck. Bereits nach 10 min beobachtet man die Bildung einer



neuen Substanz (**3aF**), die auf dem Chromatogramm oberhalb **3aP** liegt. Folgende Versuche zeigen, daß es sich bei **3aF** um ein Isomeres von **3aP** handelt. Hydrolyse des Gemisches führt zu D-Fructose und Anilin. Chromatographiert man das Gemisch, läßt die entwickelte Dünnssichtplatte über Nacht in einer mit Methanol gesättigten Kammer stehen und chromatographiert erneut, senkrecht zur ersten Laufrichtung, so kann man 4 Flecken beobachten, von denen je zwei **3aP** und **3aF** entsprechen.

Beim Versuch **3aF** chromatographisch abzutrennen, erhält man stets ein **3aP**/**3aF**-Gemisch, da das Gleichgewicht $\text{3aP} \rightleftharpoons \text{3aF}$ sich in allen untersuchten Lösungsmitteln einstellt. Bei der Kristallisation erhält man stets reines **3aP**.

Die Isomerisierung lässt sich mit der spezifischen Drehung korrelieren und wird durch Säuren katalysiert. In Methanol stellt sich ein Gleichgewicht von etwa

¹³⁾ H. Paulsen und K.-W. Pflugkaupt in: W. Pigman und D. Horton (Herausgeber), The Carbohydrates, Bd. 1 B, Kapitel 20, Academic Press, New York, im Druck.

¹⁴⁾ J. W. Green, Advan. Carbohyd. Chem. **21**, 122 (1966).

¹⁵⁾ C. P. Barry und J. Honeyman, J. Chem. Soc. **1952**, 4147.

3aP : 3aF = 7:3 ein, in Dimethylsulfoxid liegt ein 1:1-Gleichgewicht vor. Bei der Darstellung von **3a** aus den Komponenten beobachtet man stets das Auftreten beider isomerer Formen.

Es gelang bisher trotz zahlreicher Versuche nicht, **3aF** bzw. ein Derivat desselben in reiner Form zu isolieren. Acetyliert man **3aP** unter schonenden Bedingungen, so erhält man das sehr gut kristallisierende Tetraacetyl-*N*-phenyl- β -D-fructopyranosylamin (**6**). Acetyliert man unter denselben Bedingungen ein **3aP/3aF**-Gemisch, so kristallisiert das Acetylierungsprodukt nicht mehr, auch chromatographisch lässt es sich nicht auftrennen. Hydrolysiert man jedoch mit verdünnter Ameisensäure, so lassen sich zwei Produkte nachweisen: kristalline 1,3,4,5-Tetraacetyl- β -D-fructopyranose¹⁵⁾ (**7**) und die nur in sirupöser Form bekannte 1,3,4,6-Tetraacetyl-D-fructofuranose¹⁶⁾ (**9**). Der **3aP**-Acetylierungsansatz liefert unter denselben Hydrolysebedingungen nur **7** und kein **9**. Bei der Benzoylierung erhält man sowohl aus reinem **3aP** als auch aus einem **3aP/3aF**-Gemisch stets zwei chromatographisch nicht trennbare Tetrabenzooate, die bei der sauren Hydrolyse zwei Produkte ergeben, welche dünnenschichtchromatographisch in verschiedenen Laufmitteln nicht von 1,3,4,5-Tetrabenzoyl-D-fructopyranose (**8**) und 1,3,4,6-Tetrabenzoyl-D-fructofuranose (**10**) zu unterscheiden sind.

Bei der Mutarotation der D-Fructose liegen im Gleichgewicht hauptsächlich die β -D-Pyranose und die β -D-Furanose vor^{17,18)}, auch hier verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten der Furanose beim Übergang von Methanol zu Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel¹⁹⁾. *Avigad* et al.²⁰⁾ beobachteten bei der chromatographischen Untersuchung von D-Fructose unter speziellen Bedingungen zwei Flecken, von denen sie den unteren mit hoher Wahrscheinlichkeit der β -D-Pyranose und den zweiten der β -D-Furanose zuordnen konnten. Auch bei **3a** dürfte demnach **3aF** einem β -D-Furanosylamin entsprechen.

Umlagerung der aromatischen Ketosylamine

Bei der Umlagerung von *N*-Phenyl-D-fructosylamin (**3a**) sollten entstehen: *N*-Phenyl-D-glucosamin (**4a**), -D-mannosamin (**5a**) (Heyns-Produkte) und möglicherweise auch *N*-Phenyl-D-fructosamin (**2a**) (Amadori-Produkt) durch Rück-Umlagerung der Heyns-Produkte.

Zu Vergleichszwecken wurde das Amadori-Produkt durch Verseifen von 4,6-Benzyliden-*N*-phenyl-D-fructosamin dargestellt. Während bisher nur die freie Base in etwa 22proz. Ausbeute kristallin erhalten werden konnte²¹⁾, gelang es, das **2a**-Hydrochlorid in 50proz. Ausbeute kristallin zu isolieren.

Die *N*-Aryl-2-amino-2-desoxyaldosen (Heyns-Produkte) lassen sich nach *Kuhn*²²⁾ durch katalytische Halbhydrierung der entsprechenden Aminonitrile darstellen.

¹⁶⁾ C. P. Barry und J. Honeyman, *Advan. Carbohyd. Chem.* **7**, 53 (1952).

¹⁷⁾ L. M. J. Verstraeten, *Advan. Carbohyd. Chem.* **22**, 229 (1967).

¹⁸⁾ D. Doddrell und A. Allerhand, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 2779 (1971).

¹⁹⁾ R. Kuhn und H. Grassner, *Liebigs Ann. Chem.* **610**, 122 (1957).

²⁰⁾ G. Avigad und S. Bauer, *Carbohyd. Res.* **5**, 417 (1967).

²¹⁾ F. Weygand, H. Simon und R. von Ardenne, *Chem. Ber.* **92**, 3117 (1959).

²²⁾ R. Kuhn und W. Bister, *Liebigs Ann. Chem.* **602**, 217 (1957).

Bisher ist auf diesem Wege nur *N*-Phenyl-*L*-glucosamin-hydrochlorid in reiner, kristalliner Form erhalten worden, chromatographisch konnten auch andere *N*-Aryl-aminozucker nachgewiesen werden²³⁾.

Während sich bei der Amadori-Umlagerung das Umlagerungsprodukt durch die violette Farbreaktion mit alkalischer *o*-Dinitrobenzollösung (über die Problematik dieser Reaktion s. nachfolgende Mitteilung²⁴⁾) direkt im Reaktionsansatz nachweisen läßt, fehlt bei den Heyns-Produkten eine charakteristische Nachweisreaktion. Die Umlagerung wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie studiert. Dabei zeigte sich das ungünstige chromatographische Verhalten des Systems Ketose/aromatiches Amin. Unter den verschiedensten chromatographischen Bedingungen wurde gefunden, daß das isomere *N*-Phenyl-*D*-fructosylamin (**3aF**) den gleichen *R*_F-Wert besitzt wie die drei Umlagerungsprodukte **2a**, **4a** und **5a**. Erst wenn man die Ansätze hydrolysiert und das freigesetzte Amin quantitativ entfernt, um eine Rückbildung des Ketosylamins auf der Dünnschichtplatte zu unterbinden, kann man einen eindeutigen Nachweis der säurestabilen Umlagerungsprodukte führen. Verwendet man saure Laufmittel, durch die die Ketosylamine während des Entwickelns quantitativ hydrolysiert werden, so besitzen die Umlagerungsprodukte und das freigesetzte Amin denselben *R*_F-Wert, eine Unterscheidung gelingt dann nur durch geeignete Sprühreagentien (z. B. H₂SO₄ oder Anilinphthalat). Am vorteilhaftesten erweisen sich borsäure-imprägnierte Kieselgelplatten. Auch hier findet quantitative Hydrolyse der Ketosylamine statt, man kann jedoch eine Trennung des Amins von den Umlagerungsprodukten erreichen, und außerdem gelingt eine Trennung des Amadori-Produktes von den beiden Heyns-Produkten, für letztere wurden keine dünnschichtchromatographischen Trennungsbedingungen gefunden. Erstaunlicherweise führt die Umlagerung von *N*-Benzyl-*D*-fructosylamin, das sich nur um eine CH₂-Gruppe von **3a** unterscheidet, zu drei Umlagerungsprodukten, die sich z. B. auf Kieselgelplatten (Laufmittel A) um ca. 0,2 *R*_F-Wert-Einheiten unterscheiden.

Um eine chemische Veränderung der stabilen **3a**-Lösungen hervorzurufen, die nicht nur in einer Isomerisierung **3aP** ⇌ **3aF** bzw. einer Hydrolyse besteht, muß man sie erhitzen oder mit sauren Katalysatoren versetzen. Man beobachtet dann eine langsam einsetzende Bräunung, die in wasserfreiem Medium nur in sehr geringem Maße von Hydrolyse begleitet ist. In den gebräunten Ansätzen sind nun in der Tat die Umlagerungsprodukte mit den oben beschriebenen chromatographischen Methoden nachweisbar. Die Umlagerung von **3a** läßt sich mit einem breiten Spektrum von Reaktionsbedingungen durchführen. Sie tritt besonders leicht ein bei Anwesenheit saurer Katalysatoren (z. B. Eisessig), jedoch auch beim Erhitzen in Pyridin, Äthanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan u. a. und in sehr geringem Maße selbst in Wasser, obwohl hier die Hydrolyse des Ketosylamins überwiegt. Es ist vorteilhaft, die Umlagerung ausgehend vom Ketosylamin durchzuführen, da dann die Ausbeuten höher sind als bei direkter Reaktion von *D*-Fructose mit Anilin.

Setzt man reines **3aP** ein, so beobachtet man vor Eintritt der Umlagerung stets die Bildung von **3aF**. Das legt den Verdacht nahe, daß die Umlagerung nur von dem

²³⁾ R. Kuhn und G. Baschang, Liebigs Ann. Chem. **628**, 193 (1959).

²⁴⁾ K. Heyns und W. Beilfuß, Chem. Ber. **106**, 2693 (1973), nachstehend.

neugebildeten **3aF** ausgehen kann. (Pflughaupt⁸⁾ postulierte, daß die Heyns-Umlagerung nur mit den Ketofuranosylaminen möglich ist.) Der Befund läßt sich jedoch auch vereinbaren mit den Vorstellungen von Isbell und Frush²⁵⁾, daß nämlich eine Umlagerung erst eintreten kann, wenn Bedingungen vorliegen, die zu einer Ringöffnung und damit zur Mutarotation des *N*-Glycosids führen.

Die Gesamtausbeute an Umlagerungsprodukt beträgt bis zu 40% (bezogen auf umgesetztes Ketosylamin). Das Mengenverhältnis der drei Umlagerungsprodukte hängt stark von den Reaktionsbedingungen ab. Unter optimalen Bedingungen findet man etwa folgendes Verhältnis **4a:5a:2a** = 6:1:3.

Aufarbeitung, Isolierung, Trennung und Charakterisierung der Umlagerungsprodukte

Als optimale Umlagerungsbedingungen erweisen sich Erhitzen in Dioxan/Eisessig- oder Pyridin/Eisessig-Gemischen. Nach dem Einengen und Aufnehmen in Alkohol kristallisiert ein Teil des Ketosylamins aus. Mit verd. Salzsäure wird ein pH von etwa 1–2 eingestellt, um noch vorhandenes **3a** zu hydrolysieren und die Umlagerungsprodukte in die Hydrochloride zu überführen, da letztere wesentlich stabiler sind als die freien Basen bzw. deren Acetate. Die Bräunungsprodukte scheiden sich nach dem Abdampfen des organischen Lösungsmittels als schwarzer Sirup ab und zurück bleibt eine klare, hellbraune, salzaure Lösung, aus der sich die Umlagerungsprodukte nur über Ionenaustauscher (stark saurer Austauscher, H⁺-Form) abtrennen lassen. Das umlagerungsprodukt-freie H₂O-Eluat reagiert positiv mit alkalischer *o*-Dinitrobenzollösung! Zur Elution der Umlagerungsprodukte eignet sich verd. Salzsäure. Bei größeren Ansätzen ist es vorteilhaft, die Umlagerungsprodukte zunächst insgesamt zu isolieren und anschließend eine Feintrennung durchzuführen. Die Reihenfolge der Elution mit 0.5 N HCl ist **4a**, **5a**, **2a**. Die Umlagerungsprodukte überlagern sich jedoch relativ stark, so daß es nur gelingt **4a** und **2a** in reiner Form zu isolieren. **5a** ließ sich auch durch wiederholte Ionenaustauschertrennung nicht völlig rein darstellen. Eine Unterscheidung der drei Umlagerungsprodukte in den Eluaten erfolgt polarimetrisch bzw. durch Reaktion mit alkalischer *o*-Dinitrobenzollösung. Eine eindeutige Nachweismethode für **5a** besteht in der katalytischen Hydrierung zu *D*-Mannosamin (**5e**), das dünnenschichtchromatographisch bzw. auf dem Aminosäureanalysator identifiziert wurde.

N-Phenyl-*D*-glucosamin (**4a**)

Beim Einengen der salzauren **4a**-Lösung kristallisiert in feinen, farblosen Büscheln **4a**·HCl aus, welches nach dem Trocknen noch 2 $\frac{1}{2}$ mol Wasser enthält. Kuhn et al.²²⁾ hatten für die entsprechende *L*-Form einen H₂O-Gehalt von 1 mol angegeben, doch bezog sich diese Angabe auf eine irrtümlich falsch berechnete Summenformel. Eine *L*-**4a**-Vergleichssubstanz ergab dasselbe Analysenergebnis wie das Umlagerungsprodukt **4a**. Das chromatographische Verhalten, das IR- und das NMR-Spektrum von *D*-**4a**·HCl entspricht vollkommen dem der *L*-**4a**·HCl-Vergleichssubstanz. Im NMR-Spektrum (D₂O) findet man das Signal des anomeren Protons bei δ = 5.00 ppm

²⁵⁾ H. S. Isbell und H. L. Frush, J. Org. Chem. **23**, 1309 (1958).

(d) mit einer Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 3.5$ Hz, d.h. **4a** liegt überwiegend in der α -Form vor, wie auch andere *N*-substituierte Glucosaminderivate¹³⁾. Als weitere Information lässt sich aus dem Spektrum nur das Verhältnis der aromatischen, des anomeren und der übrigen Zuckerringprotonen (5:1:6) entnehmen.

Das NMR-Spektrum (CDCl_3) des Tetraacetyl-*N*-Phenyl- α -D-glucosamins zeigt ein Dublett für das anomere Proton bei $\delta = 6.27$ ppm ($J_{1,2} = 3.5$ Hz). Außerdem findet man 4 Acetylsignale bei $\delta = 2.19(1)$, $2.09(1)$, $2.03(1)$ und $1.74(1)$ ppm; die übrigen Signale treten als nicht-analysierbare Multiplettgruppen auf. Das Acetyl-signal bei $\delta = 2.19$ ppm dürfte der axialen Acetoxygruppe an C-1 zuzuordnen sein, während die äquatorialen Acetoxygruppe an C-4 und die an C-6 bei $\delta = 2.03$ bzw. 2.09 ppm liegen sollten²⁶⁾. Durch die Anisotropiewirkung des Phenylringes wird die äquatoriale Acetoxygruppe an C-3 zu ungewöhnlich hohem Feld verschoben, eine Beobachtung, die auch andere Autoren an ähnlichen Verbindungen machten^{27, 28)}. Die spezifische Drehung von **4a** spricht für *gluco*-Konfiguration: $[\alpha]^{25} = +69^\circ \rightarrow +61^\circ$. Die katalytische Hydrierung gibt **4e**.

N-Phenyl-D-mannosamin-haltiges Produkt

Die *N*-phenyl-D-mannosamin-haltigen Fraktionen fallen beim Einengen stets als Sirup an, aus Äthanol/Benzol lässt sich ein amorphes, zersetzungsfähiges Produkt fällen. Bei der katalytischen Hydrierung erhält man als Hauptprodukt **5e**. Das NMR-Spektrum (D_2O) zeigt neben einem schwachen Signal des α -anomeren Protons von **4a** ($\delta = 5.00$ ppm, $J_{1,2} = 3.5$ Hz) ein Dublett bei $\delta = 5.37$ ppm mit $J_{1,2} = 2.0$ Hz, entsprechend einer ae- bzw. ee-Stellung der Protonen an C-1 und C-2 des Mannosederivates (in der $^4\text{C}_1$ -Konfiguration).

N-Phenyl-D-fructosamin (2a)

Die mit schwach basischem Ionenaustauscher (Amberlite IR 45) weitgehend neutralisierte **2a**-Fraktion gibt beim Einengen und nach Behandlung mit Aktivkohle kristallines **2a**·HCl, identisch mit der Verbindung, die bei Verseifung von 4,6-Benzyliden-*N*-phenyl-D-fructosamin erhalten wurde: das IR- und NMR-Spektrum, der Schmelzpunkt (Misch-Schmp.), die spezif. Drehung und das chromatographische Verhalten hinsichtlich R_F -Wert und Anfärbbarkeit mit verschiedenen Sprühreagentien stimmen überein. Die katalytische Hydrierung liefert **2e**.

Umlagerung weiterer aromatischer Ketosylamine

Die Umlagerung der Fructosylamine **3b**–**d** sowie der L-Sorbosylamine des Anilins, *p*-Toluidins und *p*-Phenetidins führte ebenfalls zu säurestabilen Umlagerungsprodukten, die durch Ionenaustauschertrennung isoliert werden konnten. Eine Trennung der Umlagerungsprodukte voneinander ist jedoch noch schwieriger zu erreichen als beim **3a**-Ansatz. Außerdem nimmt die Zersetzung der Umlagerungsprodukte mit zunehmender Basizität des Amins zu. Die Gemische der Umlagerungsprodukt-

²⁶⁾ L. D. Hall, *Advan. Carbohyd. Chem.* **19**, 51 (1964).

²⁷⁾ D. Horton, J. B. Hughes, J. S. Jewell, K. D. Philips und W. N. Turner, *J. Org. Chem.* **32**, 1073 (1967).

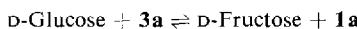
²⁸⁾ N. Pravdić und D. Keglević, *Carbohyd. Res.* **12**, 193 (1970).

Hydrochloride lassen sich aus Methanol/Aceton als amorphe, hygroskopische Substanzen isolieren, die sich allmählich zu braunen Stoffen bzw. schwarzen Teeren zersetzen. Hauptverantwortlich für diese Zersetzung dürften die Amadori-Produkte sein, wie sich bei einem Vergleich der Zersetzung von **4a**, **5a** und **2a** zeigte. Durch katalytische Hydrierung der amorphen Gemische läßt sich der Nachweis führen, daß in allen untersuchten Systemen wie erwartet alle 3 Umlagerungsprodukte entstehen. Die Ausbeuten an Umlagerungsprodukten schwanken zwischen 15 und 40%, bezogen auf umgesetztes Ketosylamin; die Sorbosylamine geben etwas geringere Ausbeuten als die entsprechenden Fructosylamine.

Eine teilweise Trennung der Umlagerungsprodukte gelang nur beim **3b**-Ansatz: **4b** konnte durch Ionenaustauscher-Feintrennung in 16proz. Ausbeute in reiner, kristalliner Form isoliert werden. Die Substanz liegt als α -Anomeres vor: $1\text{-H } \delta = 4.77 \text{ ppm, } J_{1,2} = 3.0 \text{ Hz; } [\alpha]_D^{25} = +51^\circ \rightarrow +38.6^\circ$. Die Hydrierung liefert wiederum **4e**.

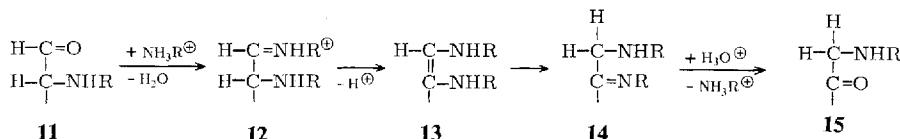
Rück-Umlagerung der Heyns-Produkte

Das Amadori-Produkt **2a** wird in unterschiedlicher Menge in allen längere Zeit umgelagerten **3a**-Ansätzen gefunden. **2a** bildet sich offensichtlich in einer Folgereaktion aus den zunächst entstehenden Heyns-Produkten **4a** und **5a** (Rück-Umlagerung), denn bricht man die Reaktion frühzeitig ab, so ist das Verhältnis (**4a** + **5a**): **2a** größer als in länger umgelagerten Ansätzen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß sich **2a** schneller zersetzt als **4a** bzw. **5a**. Der Mechanismus dieser Rück-Umlagerung ist noch weitgehend ungeklärt. Unter Umlagerungsbedingungen beobachtet man nur in sehr geringem Maße Hydrolyse des aromatischen Ketosylamins. $\text{D}\text{-Glucose}$, die möglicherweise durch Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein-Umlagerung der $\text{D}\text{-Fructose}$ entstanden sein könnte, wurde nicht nachgewiesen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß $\text{D}\text{-Glucose}$ sofort mit freiem Amin bzw. durch Transglycosidierung gemäß:



zum N -Glucosid bzw. Amadori-Produkt weiterreagiert. Eine Isomerisierung von **3a** zu **1a** konnte nicht beobachtet werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Bildung des Amadori-Produktes **2a** besteht in der direkten Reaktion der Heyns-Produkte mit freiem Amin:



Doch auch diese Erklärung ist unbefriedigend in Anbetracht der Tatsache, daß trotz geringer Hydrolyse relativ hohe Ausbeuten an Amadori-Produkt erhalten werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß es sich bei der Reaktion gemäß obigem Schema um einen katalytischen Prozeß handeln kann, der dazu führt, daß bei genügend langer Reaktionszeit alle Heyns-Produkte in das Amadori-Produkt übergeführt

werden. Voraussetzung dafür ist, daß das in geringer Menge freigesetzte Amin bevorzugt mit dem Heyns-Produkt **11** reagiert und daß das umgelagerte Produkt **14** durch geringste Spuren Wasser sofort hydrolysiert wird.

Die Rück-Umlagerung der Heyns-Produkte wurde insbesondere bei den Aminosäuren beobachtet¹³⁾. Kürzlich^{30a)} konnte auch die Bildung von D-Fructosamin (**2e**) neben **4e** und **5e** bei der Umlagerung von D-Fructosylamin (**3e**) nachgewiesen werden. In früheren Untersuchungen über die Heyns-Umlagerung des Ammoniaks und der aliphatischen Amine¹³⁾ war das Amadori-Produkt nicht gefunden worden. Nur bei der Umsetzung von D-Fructose mit Piperidin konnte ein Amadori-Produkt isoliert werden²⁹⁾, welches jedoch aus der gleichfalls gebildeten D-Glucose entstanden sein konnte.

Um zu zeigen, daß auch aliphatische Ketosylamine unter geeigneten Bedingungen alle drei möglichen Umlagerungsprodukte liefern, wurde N-Benzyl-D-fructosylamin (**3f**) unter denselben Bedingungen umgelagert wie **3a**. Nach der üblichen Aufarbeitung und Isolierung der Umlagerungsprodukte wurde ein sirupöses Gemisch erhalten, in dem sich dünnenschichtchromatographisch drei säurestabile Aminozucker nachweisen ließen. Die katalytische Hydrierung ergab **4e**, **5e** und **2e** im Verhältnis 2:2:1. Freie D-Glucose war in dem Ansatz nicht nachzuweisen.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ließen sich bei der Umlagerung von **1a** bzw. **1f** nur die Amadori-Produkte **2a** bzw. **2f** nachweisen. Das steht in Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen über die Amadori-Umlagerung, die im allgemeinen nur das Umlagerungsprodukt gibt und keine Rück-Umlagerungsprodukte. Von dieser Regel sind nur wenige Ausnahmen bekannt. Heyns et al.³⁰⁾ fanden bei der Umlagerung von D-Glucose mit Glycin neben D-Fructose-Glycin in geringer Menge auch das Heyns-Produkt D-Glucose-Glycin. Auch bei Pterinbildung aus 4,5-Diaminopyrimidinen und D-Glucose erscheint eine Rück-Umlagerung des Amadori-Produktes möglich¹⁰⁾.

Die leicht erfolgende Rück-Umlagerung der Heyns-Produkte und die nicht oder nur schwer zu realisierende Rück-Umlagerung der Amadori-Produkte findet eine Parallele bei einfachen Modellverbindungen. Behandelt man α -Aminoaldehyde mit freiem Amin, so entsteht nach kurzer Zeit unter milden Bedingungen fast ausschließlich das entsprechende α -Aminoketon³¹⁾. Eingeleitet und gesteuert wird die Reaktion offensichtlich durch die Ausbildung eines Imonium-Ions, das als Ket-Imonium-stabiler ist als das Ald-Imonium-Ion.

²⁹⁾ K. Heyns, H. Paulsen und H. Schroeder, *Tetrahedron* **13**, 247 (1961).

³⁰⁾ K. Heyns, G. Müller und H. Paulsen, *Liebigs Ann. Chem.* **703**, 202 (1967).

^{30a)} K. Heyns und J. Heukeshoven, unveröffentlicht.

³¹⁾ L. Duhamel und P. Duhamel, *Bull. Soc. Chim. France* 1999 (1969).

Experimenteller Teil

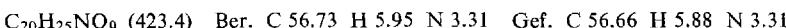
Die Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf Kieselgel GF₂₅₄- bzw. auf borsäure-imprägnierten (30 g Kieselgel GF₂₅₄ + 60 ml 0.1 M H₃BO₃-Lösung) Kieselgel GF₂₅₄-Platten verfolgt. Als Laufmittel (LM) wurden hauptsächlich verwendet: LM A: Essigester/Isopropylalkohol/Wasser (7:3:1) und das saure LM B: n-Butanol/Essigester/Isopropylalkohol/Eisessig/Wasser (3:10:6:6:3). Zum Sichtbarmachen diente UV-Licht, ammoniakalische AgNO₃-, 20 proz. H₂SO₄-, Anilinphthalat-, alkalische *o*-Dinitrobenzol- oder Dimethylaminobenzaldehyd-HCl-Lösung.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Infrarot-Spektrometer in KBr aufgenommen. NMR-Untersuchungen wurden mit den Varian-Geräten A 60, T 60 und HA 100 durchgeführt. Aminozuckergemische wurden auf dem Aminosäureanalysator Modell 120 B der Firma Beckman untersucht.

Die katalytische Hydrierung wurde mit 10 proz. Pd/Kohle bzw. mit einem PdO/BaSO₄-Katalysator³²⁾ nach der Vorschrift von *Kuhn* und *Haas*³³⁾ in verd. HCl-saurer Lösung durchgeführt.

Acetylierung von *N*-Phenyl-*D*-fructosylamin

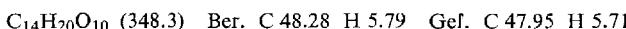
a) 1.0 g **3aP** in 10 ml trockenem Pyridin werden bei 0°C tropfenweise mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Es wird über Nacht bei 0°C gerührt, anschließend auf Eis gegossen und der farblose Niederschlag in Chloroform aufgenommen. Aus Äthanol erhält man 1.45 g (87%) 1,3,4,5-Tetraacetyl-*N*-phenyl-*D*-fructopyranosylamin (**6**) als farblose Kristallmasse. Schmp. 155°C, $[\alpha]_D^{25} = -146.4^\circ$ (c = 1; CHCl₃).



6 und die Mutterlauge des **6**-Kristallisats geben bei der sauren Hydrolyse nach der Vorschrift von *Barry* und *Honeyman*¹⁵⁾ 1,3,4,5-Tetraacetyl-*β-D*-fructopyranose (**7**). Schmp. 132°C, $[\alpha]_D^{25} = -90.8^\circ$ (c = 1; CHCl₃). 1,3,4,6-Tetraacetyl-*D*-fructofuranose ist nicht nachweisbar.

b) 10.0 g **3aP** werden in 500 ml absol. Methanol 48 h bei Raumtemp. stehengelassen. Die ausmutarotierte Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und sofort mit 100 ml Aceton geschüttelt. Es wird vom auskristallisierten **3aP** abgetrennt (7.6 g **3aP** werden zurückgewonnen) und die **3aP** + **3aF**-Acetonlösung (Verhältnis **3aP**:**3aF** ≈ 1:1) mit 20 ml trockenem Pyridin versetzt. Aceton wird i. Vak. bei Raumtemp. entfernt und die Pyridinlösung bei 0°C tropfenweise mit 10 ml Acetanhydrid versetzt. Es wird über Nacht bei 0°C gerührt, anschließend auf Eis gegossen und das schwach gelbe Öl in Chloroform aufgenommen. Chromatographisch ist in verschiedenen Laufmitteln nur ein Fleck festzustellen, eine Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln gelingt nicht.

Das gelbe Öl wird sauer hydrolysiert¹⁵⁾. Man erhält ein gelbes Öl, das chromatographisch aus zwei Substanzen besteht (Laufmittel Äther) und über eine Kieselgel-Säule getrennt werden kann. Die erste Fraktion gibt beim Einengen ein gelbes Öl, das als 1,3,4,6-Tetraacetyl-*D*-fructofuranose (**9**) charakterisiert werden kann. Ausb. 1.2 g (37%, bez. auf eingesetztes **3aP**). $[\alpha]_D^{25} = +30.9^\circ$ (c = 1; CHCl₃).



Die zweite Fraktion gibt beim Einengen und Umkristallisieren 1.0 g (30%, bez. auf eingesetztes **3aP**) 1,3,4,5-Tetraacetyl-*β-D*-fructopyranose (**7**). Schmp. 132°C, $[\alpha]_D^{25} = -91.0^\circ$ (c = 1; CHCl₃).

³²⁾ *R. Kuhn* und *H. J. Haas*, Angew. Chem. **67**, 785 (1955).

³³⁾ *R. Kuhn* und *H. J. Haas*, Liebigs Ann. Chem. **600**, 148 (1956); **611**, 57 (1958).

N-Phenyl-D-fructosamin-hydrochlorid (2a·HCl): 950 mg 4,6-Benzyliden-*N*-phenyl-D-fructosamin³⁴⁾ werden nach der Vorschrift von Weygand et al.²¹⁾ verseift. Bei vorsichtigem Einengen der salzauren Lösung i. Vak. bei Raumtemp. kristallisiert farbloses 2a·HCl aus. Ausb. 395 mg (49%). Schmp. 132.5–134°C (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -63.7^\circ \rightarrow -57.8^\circ (c = 1; \text{H}_2\text{O})$.

$[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5]\text{Cl}$ (291.8) Ber. C 49.40 H 6.22 N 4.80 Gef. C 49.22 H 6.07 N 4.72

Umlagerung von N-Phenyl-D-fructosylamin (3a): 10 g 3a werden in 200 ml Dioxan und 10 ml Eisessig 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die klare, braune Lösung wird i. Vak. eingeengt und in wenig Äthanol aufgenommen. Bei 0°C kristallisieren aus dieser Lösung über Nacht etwa 1.4 g 3aP aus. Die Mutterlauge wird erneut eingeengt, mit Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure auf pH 1 gebracht. Es bilden sich ein schwarzer Sirup und eine hellbraune, klare Lösung. Der abgetrennte Sirup wird in Aceton gelöst, die Lösung mit Wasser versetzt und i. Vak. bei Raumtemp. bis zur Entfernung des organischen Lösungsmittels eingeengt. Die wässr. Phasen werden vereinigt, mit schwach basischem Ionenaustauscher (Amberlite IR 45) neutralisiert und anschließend i. Vak. bei Raumtemp. eingeengt. Dann wird die neutrale Lösung auf eine Kationenaustauschersäule (stark saurer Ionenaustauscher Dowex 50 WX 8, 20–50 mesh, H⁺-Form) gegeben und mit 500 ml Wasser eluiert. Das schwachgelbe H₂O-Eluat enthält außer D-Fructose eine Reihe von Zersetzungspprodukten, jedoch kein Umlagerungsprodukt; das H₂O-Eluat reagiert stark positiv mit alkalischer *o*-Dinitrobenzollösung. Die Umlagerungsprodukte werden mit 1 n HCl eluiert. Die dünnsschichtchromatographisch reinen Fraktionen werden vereinigt, mit schwach basischem Ionenaustauscher bzw. durch Einengen i. Vak. bei Raumtemp. von überschüss. Salzsäure befreit und zur Feintröpfelung auf eine Kationenaustauschersäule (Dowex 50 WX 8, 100–200 mesh, H⁺-Form) gegeben. Es wird mit 0.5 n HCl eluiert. Die Fraktionen werden dünnsschichtchromatographisch, polarimetrisch und durch Reaktion mit alkalischer *o*-Dinitrobenzollösung auf ihre Zusammensetzung untersucht, entsprechend vereinigt und wie folgt aufgearbeitet.

a) *N-Phenyl-D-glucosamin-hydrochlorid (4a·HCl):* Die farblosen, stark positiv drehenden Fraktionen werden i. Vak. bei Raumtemp. eingeengt, wobei nach einiger Zeit in feinen Büscheln 4a·HCl auskristallisiert. Das Produkt wird abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen. Aus der Mutterlauge ist bei weiterem Einengen nochmals ein Kristallisat erhältlich. Es wird aus verd. Salzsäure umkristallisiert und i. Vak. über P₄O₁₀ und KOH getrocknet. Ausb. 2.0 g (18%, bez. auf umgesetztes Ketosylamin). Schmp. 143°C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +69.0^\circ \rightarrow +61.0^\circ (c = 1, \text{H}_2\text{O})$.

$[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5]\text{Cl} \cdot 2\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (336.8) Ber. C 42.80 H 6.88 N 4.16
Gef. C 42.72 H 6.77 N 4.07

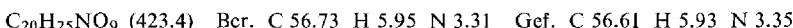
b) *N-Phenyl-D-fructosamin-hydrochlorid (2a·HCl):* Das dünnsschichtchromatographisch reine 2a-Eluat wird mit schwach basischem Ionenaustauscher (Amberlite IR 45) weitgehend neutralisiert und i. Vak. bei Raumtemp. eingeengt. Es wird kurz mit Aktivkohle behandelt. Beim weiteren Einengen kristallisiert farbloses 2a-Hydrochlorid aus. Die Mutterlauge zersetzt sich nach einiger Zeit unter Bräunung, so daß kein weiteres Kristallisat mehr erhalten werden kann. Die Kristalle werden i. Vak. über P₄O₁₀ und KOH getrocknet. Ausb. 780 mg (8%, bez. auf umgesetztes Ketosylamin). Schmp. 131.5–133°C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -64.9^\circ \rightarrow -57.5^\circ (c = 1; \text{H}_2\text{O})$.

$[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5]\text{Cl}$ (291.8) Ber. C 49.40 H 6.22 N 4.80 Gef. C 49.15 H 6.10 N 4.76

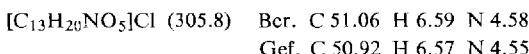
*Tetraacetyl-N-phenyl-*D*-glucosamin:* 300 mg 4a·HCl in 5 ml trockenem Pyridin werden bei 0°C tropfenweise mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Es wird noch 1 h bei 0°C und anschließend 12 h bei Raumtemp. gerührt. Die grünlche Lösung wird auf Eis gegossen, der Rückstand

³⁴⁾ F. Micheel und I. Dijong, Liebigs Ann. Chem. 669, 136 (1969).

abgesaugt, in Chloroform aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Aus Äthanol kristallisiert in haarfeinen Büscheln das Tetraacetat. Ausb. 260 mg (69%). Schmp. 106 bis 107.5°C; $[\alpha]_D^{25} = +61.5^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3).



N-p-Tolyl-a-n-glucosamin-hydrochlorid (4b·HCl): 10 g **3b** werden, wie beim *N*-Phenyl-*D*-fructosylamin beschrieben, umgelagert und aufgearbeitet. 3.2 g nicht umgesetztes Ketosylamin werden zurückhalten. Das nach der ersten Ionenaustauschtrennung isolierte Umlagerungsprodukt wird erneut auf eine Ionenaustauschersäule (Dowex 50 WX 8, 100 bis 200 mesh, H^+ -Form) gegeben und mit 0.3 N HCl eluiert. Die ersten, stark positiv drehenden Fraktionen werden vereinigt und i. Vak. bei Raumtemp. eingeengt. Man erhält einen schwach gelben Sirup. Aus Aceton kristallisiert bei 0°C in farblosen Blättchen **4b·HCl**. Ausb. 1.2 g (16%, bez. auf umgesetztes Ketosylamin). Schmp. 129°C (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +51.0^\circ \rightarrow +38.6^\circ$ ($c = 1$, H_2O).



Weitere Umlagerungsversuche

Folgende *N*-Glycoside wurden unter denselben Bedingungen, wie beim *N*-Phenyl-*D*-fructosylamin beschrieben (Erhitzungsdauer in min), umgelagert: *N*-Benzyl-*D*-fructosylamin (20), *N*-Benzyl-*D*-glucosylamin (20), *N*-Phenyl-*D*-glucosylamin (120), *N*-Phenyl-*L*-sorbosylamin (180), *N-p-Tolyl-L-sorbosylamin* (120), *N-(p-Äthoxyphenyl)-D-fructosylamin* (60), *N-(p-Äthoxyphenyl)-L-sorbosylamin* (80) und *N-(p-Methoxyphenyl)-D-fructosylamin* (60).

Die Ansätze waren stark gebräunt. Die Aufarbeitung und Isolierung der Umlagerungsprodukte erfolgte wie beim *N*-Phenyl-*D*-fructosylamin-Umlagerungsansatz. Eine Trennung der Umlagerungsprodukte voneinander konnte nicht erreicht werden. Die Identifizierung erfolgte durch katalytische Hydrierung mit Pd/Kohle bzw. PdO/ BaSO_4 in salzsaurer Lösung zu den freien Aminozuckern und Nachweis der letzteren auf dem Aminosäureanalysator oder dünnenschichtchromatographisch mit Hilfe von Vergleichssubstanzen. Bei der Umlagerung der Ketosylamine wurden in allen Fällen drei Umlagerungsprodukte (2 Heyns-Produkte und 1 Amadori-Produkt) gefunden; bei der Umlagerung der *L*-Sorbosylamine entstehen die entsprechenden *L*-Gulosamino-, *L*-Idosamino- und *L*-Sorbosaminozucker. In sirupöser Form sind die Umlagerungsprodukt-Gemische sehr unbeständig. Aus Methanol/Aceton lassen sich bräunliche Produkte amorph fällen, die etwas beständiger sind, jedoch nach einiger Zeit schwarze Teere bilden.

[151/73]