

142. Richard Kuhn und Friedrich Weygand: Die Amadori-Umlagerung.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 26. Februar 1937.)

Für das aus *p*-Toluidin und *d*-Glucose entstehende „labile“ Kondensationsprodukt $C_{13}H_{19}O_5N$ vom Schmp. 114—115° haben R. Kuhn und A. Dansi¹⁾ die Konstitution eines *p*-Toluidin-*d*-gluco-pyranosids (I) sicher gestellt. Das daraus in der Hitze von M. Amadori²⁾ erhaltene „stabile“ Isomere vom Schmp. 150—152° erwies sich nicht als die vermutete Schiff-sche Base. Bei der katalytischen Hydrierung der Schiff-schen Base hätte *N-p*-Tolyl-*d*-glucamin (Schmp. 143°) entstehen sollen, es wurde jedoch eine Dihydro-Verbindung vom Schmp. 195° erhalten¹⁾.

Der Vergleich zwischen der vorliegenden Umlagerung und der Saccharin-säure-Umlagerung, den R. Kuhn und A. Dansi gezogen haben, trifft nicht zu. Er stützte sich auf das Ergebnis der Oxydation der „stabilen“ Verbindung mit Chromsäure. Dabei waren 1.31 Mol. Essigsäure aufgetreten, während *p*-Toluidin, die „labile“ Verbindung und andere Toluidide nur 0.60 Mol. lieferten. Daraus war auf eine Verzweigung der Zuckerkette geschlossen worden. Neue Analysen haben ergeben, daß auch die „stabile“ Verbindung ohne weiteres genau 0.60 Mol. Essigsäure liefert.

Die Dihydro-Verbindung des umgelagerten *p*-Toluidin-*d*-glucosids hat sich als *N-p*-Tolyl-*d*-mannamin (VII) erwiesen. Man erhält dieselbe Verbindung in fast berechneter Ausbeute, wenn man *d*-Mannose (1 Mol.) und *p*-*d* dabei auskristallisierende *p*-Toluidin-*d*-mannosid (Schmp. 184°, VIII) katalytisch hydriert. Beide Dihydro-Verbindungen stimmen im Schmp. und Misch-Schmp. (195°), in der Krystallform, Löslichkeit und im spezif. Drehungsvermögen genau überein. Es liegt ein Übergang von der *d*-Glucose- in die *d*-Mannose-Reihe vor.

Das umgelagerte *p*-Toluidin-*d*-glucosid besitzt auffallende Reduktionswirkungen, durch die es sich von der Ausgangs-Substanz scharf unterscheidet. Es reduziert *o*-Dinitro-benzol in alkoholischer Lösung auf Zusatz von etwas verd. Natronlauge ähnlich wie Ascorbinsäure schon in der Kälte zu *o*-Nitrophenyl-hydroxylamin⁴⁾. Von Pentaacetyl-*al*-glucose wird diese Reaktion nicht gegeben, wohl aber von *d*(—)-Xyloketose⁵⁾. Das „stabile“ *p*-Toluidin-*d*-glucosid reagiert mit Hydroxylamin unter Bildung eines Oxims (Schmp. 135—136°). Seine schon von M. Amadori²⁾ festgestellte Mutarotation spricht im Verein mit den zuletzt angeführten Beobachtungen dafür, daß es sich um einen N-haltigen „freien“ Zucker handelt und nicht um ein Glucosid. Die große Beständigkeit gegen Salzsäure, die keine einfache Hydrolyse bewirkt, steht damit im Einklang. Hieraus und aus der Bildung von *N-p*-Tolyl-*d*-mannamin bei der katalytischen Hydrierung folgt für das umgelagerte Glu-

¹⁾ B. **69**, 1745 [1936].

²⁾ Atti R. Accad. Lincei, Rend. [6] **2**, 337 [1925]; **9**, 68, 226 [1929]; **13**, 72, 195 [1931].

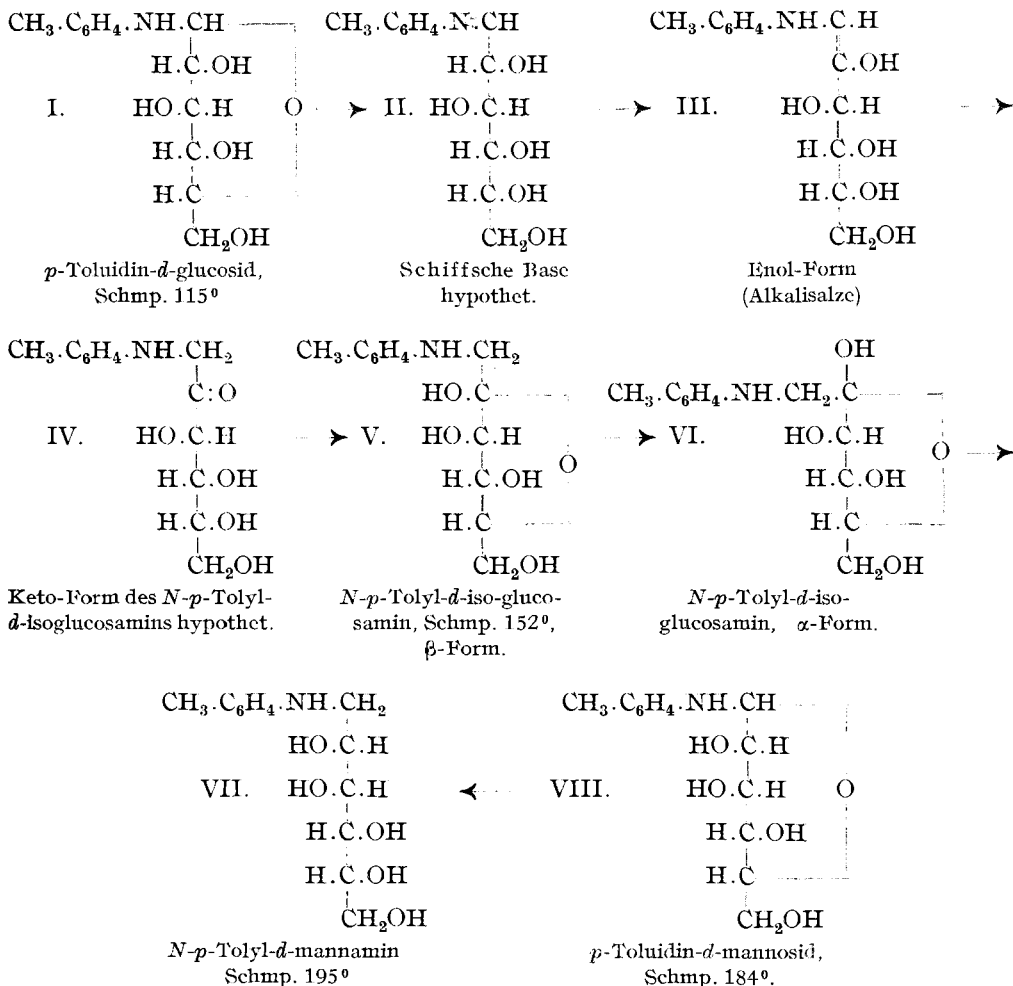
³⁾ R. Kuhn u. R. Ströbele, B. **70**, 775 [1937].

⁴⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **69**, 1969 [1936].

⁵⁾ O. Th. Schmidt u. R. Treiber, B. **66**, 1765 [1933]. Hr. O. Th. Schmidt danken wir für die freundliche Überlassung des *p*-Brom-phenyl-hydrazons dieses Zuckers.

cosid die Konstitution eines *N-p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamins, dessen α - und β -Form (Mutarotation) den Formeln V und VI (furoid geschrieben) entspricht. Die Amadori-Umlagerung stellt somit einen neuen Weg von der *d*-Glucose zur *d*-Fructose dar, der sich bei N-haltigen Derivaten eröffnet. Das einfachste Beispiel wäre die Überführung von 1-Amino-glucose⁶⁾ in 1-Amino-fructose = Iso-glucosamin⁷⁾.

Der mutmaßliche Mechanismus der Amadori-Umlagerung ist folgender:



Das *N*-Glucosid I unterliegt in Form der in Substanz unbekanntenen Schiffschen Base II einer Allyl-Umlagerung zum Enol III. Als treibende Kraft für die Abwanderung der Doppelbindung aus ihrer Konjugation mit

⁶⁾ C. A. Lobry de Bruyn u. F. H. van Leent, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **14**, 134 [1895].

⁷⁾ E. Fischer, B. **19**, 1920 [1886].

dem Benzolkern erscheint die Bildung der sauren Hydroxylgruppe (Salzbildung). Die dem Enol III entsprechende Keto-Form IV ist ebenso wie die Schiffsche Base II hypothetisch und für den vorgeschlagenen Reaktionsweg nicht wesentlich. Sofern sie vorübergehend überhaupt auftritt, stabilisiert sie sich jedenfalls gleich zum „stabilen“ *N-p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin (V, VI) unter Ringbildung. Die ausschließliche Bildung von *N-p*-Tolyl-*d*-mannamin (VII) bei der katalytischen Hydrierung ist auffallend. Bei der Reduktion von Iso-glucosamin mit Natriumamalgam hat L. Maquenne⁸⁾ beide theoretisch zu erwartenden Epimeren (*d*-Mannamin und *d*-Glucosamin) erhalten.

Die Leichtigkeit, mit der sich die Amadori-Umlagerung abspielt — es genügt vielfach die *N*-Glucoside in alkoholischer Lösung zu erhitzen — verdient Beachtung. Auf sie geht vermutlich die bedeutende Wachstumswirkung zurück, die H. v. Euler⁹⁾ an einem von P. Karrer dargestellten 6.7-Dimethyl-9-*d*-araboflavin fand. Bei den zur Darstellung der Zwischenprodukte von P. Karrer⁹⁾ eingeschlagenen Wegen wird *d*-Arabinose mit aromatischen Aminen in Alkohol erhitzt und ohne Isolierung der gebildeten *N*-Glucoside katalytisch hydriert. Eine Amadori-Umlagerung des zunächst auftretenden *d*-Arabinosids würde zu einem *N*-Aryl-iso-pentosamin führen, dessen Hydrierung nicht nur die *d*-Arabityl- sondern auch die *d*-Ribityl-Verbindung liefern kann. Letztere würde natürlich bei der von P. Karrer vorgenommenen Synthese nach R. Kuhn und F. Weygand (Kondensation mit Alloxan) zu Lactoflavin führen. Bei dem von uns aus *d*-Arabinamin dargestellten 6.7-Dimethyl-9-*d*-araboflavin kommt eine Amadori-Umlagerung nicht in Frage. Dieses zweifellos reine 6.7-Dimethyl-9-*d*-araboflavin hat, wie bereits mitgeteilt wurde, niemals Wachstumswirkung gezeigt¹⁰⁾ und es erwies sich als unfähig, mit dem kolloiden Träger des gelben Fermentes unter Bildung eines katalytisch wirksamen Flavin-Enzyms zu reagieren¹¹⁾. Für die Darstellung von *N*-Aryl-*d*-ribaminen zeigt die Amadori-Umlagerung einen neuen, von den *N*-Aryl-*d*-arabinosiden ausgehenden Weg.

Beschreibung der Versuche.

1) Umgelagertes *p*-Toluidin-glucosid = *N-p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin (V).

Die bereits von M. Amadori²⁾ beschriebene Mutarotation ist in Pyridin als Lösungsmittel besonders schön zu beobachten ($c = 1.16\%$, $d = 1$ dm):

t (Min.)	4.5	23.5	183	352	Endwert
$[\alpha]_D^{19.5}$	— 0.74°	— 0.68°	— 0.33°	— 0.26°	— 0.25°
$[\alpha]_D^{19.5}$	— 63.8°	— 58.6°	— 28.4°	— 22.4°	— 21.5°

Bei der Oxydation mit Chromsäure¹²⁾ werden, genau wie aus *p*-Toluidin, 0,6 Mol. Essigsäure erhalten:

17.915, 16.612 mg Sbst.: 4.011, 3.759 ccm n_{100}° -NaOH.

$C_{13}H_{19}O_5N$. Gef. 0.60 und 0.61 Mol. CH_3 , COOH.

⁸⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **29**, 1216 [1903].

⁹⁾ H. v. Euler, P. Karrer u. M. Malmberg, Helv. chim. Acta **18**, 1336 [1935]; P. Karrer u. T. H. Quibell, Helv. chim. Acta **19**, 1034 [1936].

¹⁰⁾ R. Kuhn, Angew. Chem. **49**, 6 [1936].

¹¹⁾ R. Kuhn u. H. Rudy, B. **69**, 2557 [1936].

¹²⁾ R. Kuhn u. H. Roth, B. **66**, 1274 [1933].

2) *N-p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin-oxim.

2.7 g „umgelagertes“ *p*-Toluidin-*d*-glucosid wurden in eine Lösung von 0.43 g freiem Hydroxylamin (1.3 Mol.) in 40 ccm absol. Alkohol eingetragen und einige Min. zum Sieden erhitzt. Beim langsamen Erkalten schied sich das Oxim in schneeweißen, wollig verfilzten Nadeln ab. Diese schmolzen nach einmaligem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol konstant bei 135—136° (k. Th.).

4.000 mg Sbst.: 8.010 mg CO₂, 2.540 mg H₂O. — 3.903 mg Sbst.: 0.335 ccm N₂ (21°, 742 mm).

C₁₃H₂₀O₅N₂ (284.2). Ber. C 54.90, H 7.09, N 9.85.

Gef. „ 54.61, „ 7.10, „ 9.73.

$[\alpha]_D^{25} = (-0.13^\circ \times 100) : (0.61 \times 1) = -21^\circ$ (Pyridin).

Mutarotation war nicht mit Sicherheit zu erkennen.

3) *p*-Toluidin-*d*-mannosid (VIII).

7 g *p*-Toluidin und 10 g *d*-Mannose wurden in 50 ccm absol. Alkohol unter Zusatz von 0.1 g Ammoniumchlorid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Der Zucker ging dabei in Lösung und das gebildete *N*-Glucosid krystallisierte in glitzernden Stäbchen aus. Nach 14-stdg. Stehenlassen bei etwa 20° wurde abgesaugt und mit 30 ccm absol. Alkohol gewaschen. Ausbeute 14 g (94 % d. Th.). Beim Umkrystallisieren aus 70-proz. Alkohol änderte sich der Schmp. von 184° (k. Th.) nicht mehr.

4.093, 4.208 mg Sbst.: 8.71, 8.915 mg CO₂, 2.62, 2.67 mg H₂O. — 5.155 mg Sbst.: 0.235 ccm N (21°, 746 mm).

C₁₃H₁₉O₅N (269.2). Ber. C 57.99, H 7.06, N 5.20.

Gef. „ 58.04, 57.78, „ 7.16, 7.10, „ 5.20.

$[\alpha]_D^{20} = (-1.25^\circ \times 100) : (0.69 \times 1) = -181^\circ$ (Pyridin).

Mutarotation nicht sicher erkennbar.

4) *N-p*-Tolyl-*d*-mannamin (VII).

5 g *p*-Toluidin-*d*-mannosid wurden in 150 ccm Methanol + 350 ccm Wasser mit Nickel¹³⁾ bei 40 Atü und 75° 6 Stdn. hydriert. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Reduktionsprodukt mitsamt dem Katalysator abgesaugt und aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Wollig verfilzte, weiße Nadeln, Schmp. 194—195°. Ausbeute nahezu die berechnete.

4.145 mg Sbst.: 8.80 mg CO₂, 2.94 mg H₂O. — 5.247 mg Sbst.: 0.245 ccm N₂ (21°, 746 mm).

C₁₃H₂₁O₅N (271.2). Ber. C 57.56, H 7.74, N 5.16.

Gef. „ 57.90, „ 7.93, „ 5.32.

2.994 mg Sbst.: 1.44 ccm CH₄ (20°) und 1.49 ccm CII₄ (95°). — 3.009 mg Sbst.: 1.46 ccm CH₄ (20°) und 1.50 ccm CH₄ (95°).

Ber. akt. H 6.00. Gef. akt. II 5.83 (20°), 6.04 (95°).

„ „ „ 5.89 (20°), 6.05 (95°).

Oxydation mit Chromsäure.

11.525, 13.422 mg Sbst.: 2.70, 2.93 ccm *n*₁₀₀-NaOH.

Gef. 0.63 und 0.59 Mol. CH₃.COOH.

$[\alpha]_D^{25} = (+0.098^\circ \times 100) : (0.34 \times 1) = +28.8^\circ$ (Pyridin).

¹³⁾ F. Hoffmann-La Roche & Co., Dtsch. Reichs-Pat.-Anm. H. 141763; P. Karrer u. H. F. Meerwein, Helv. chim. Acta 19, 264 [1936].