

91. Friedrich Weygand und Gerhard Schaefer: Über *N*-Glykoside, VIII. Mitteil.*): Überführung von 1-Arylamino-1-desoxy-hexiten und -pentiten in Zucker

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 6. April 1951)

Bei der Behandlung von *d*-Mannityl-*p*-toluidin mit Brom in wäßriger Lösung wird es zunächst in 3.5-Stellung im Kern bromiert. Bei der weiteren Einwirkung von Brom entsteht *d*-Mannose und *d*-Fructose neben 3.5-Dibrom-*p*-toluidin. Andere 1-Arylamino-1-desoxy-hexite bzw. -pentite zeigen ähnliches Verhalten. Fast immer bildet sich neben der zu erwartenden Aldose die Ketose, deren Entstehungsweise noch unklar ist.

Durch Amadori-Umlagerung können *N*-Glykoside von vielen aromatischen Aminen in 1-Arylamino-1-desoxy-2-keto-zucker übergeführt werden. Deren Hydrierung liefert häufig einen der beiden möglichen epimeren 1-Arylamino-1-desoxy-hexite oder -pentite in überwiegendem Maße^{1,2,3}). Es gelingt somit, aus der Glucose- in die Mannose-, aus der Arabinose- in die Ribose- und aus der Xylose- in die Lyxose-Reihe zu kommen.

Es wurde nun geprüft, ob aus den 1-Arylamino-1-desoxy-hexiten oder pentiten durch Oxydation die entsprechenden Zucker erhalten werden können. Dadurch würde sich ein über die folgenden Stufen verlaufendes Epimerisierungsverfahren verwirklichen lassen: Aldose + arom. Amin → *N*-Glykosid → Aryl-isoglykosamin (durch Amadori-Umlagerung) → epimerer 1-Arylamino-1-desoxy-zuckeralkohol (durch Hydrierung) → epimerer Zucker (durch Oxydation).

Zunächst wurde die Oxydation von *d*-Mannityl-*p*-toluidin (I), das aus Glucose und *p*-Toluidin über das *N*-Glucosid und das *p*-Tolyl-*d*-isoglucoosamin durch Hydrieren leicht zugänglich ist^{1,2}), durch Brom in wäßr. Lösung studiert. Als nach Aufnahme von 2 Moll. Brom neutralisiert wurde, fiel eine farblose Verbindung der Zusammensetzung $C_{13}H_{19}O_5NBr_2$ (Schmp. 169–170°) aus, die das *N*-*d*-Mannityl-3.5-dibrom-4-amino-toluol (II) darstellt. Sie konnte durch Behandeln mit Natriummalgam in I zurückverwandelt werden. Durch Oxydation mit Natriumperjodat (Verbrauch 5.02, 4.95 Moll.; es müssen 4 Moll. Ameisensäure und 2 Moll. Formaldehyd entstehen) und anschließende Wasserdampfdistillation erhielt man das 3.5-Dibrom-4-amino-toluol (V). Dadurch ist die Konstitution von II bewiesen.

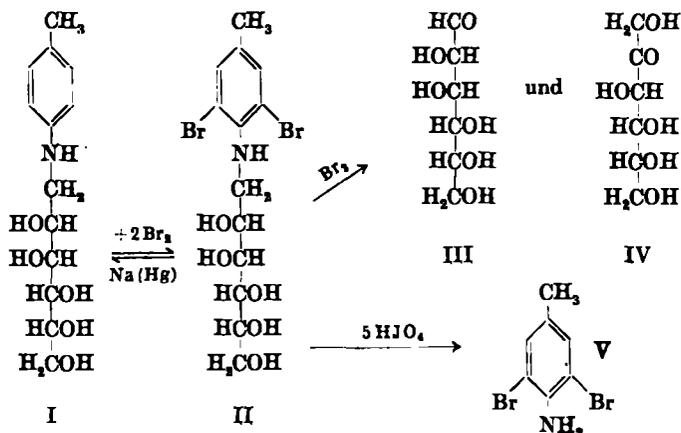
Läßt man auf II erneut Brom in bromwasserstoffsaurer Lösung einwirken oder verwendet man von vorneherein mehr als zwei Moll. Brom, so erhält man neben 3.5-Dibrom-*p*-toluidin eine bromwasserstoffsaurer Zuckerlösung, deren papierchromatographische Untersuchung nach Entfernung des Bromwasserstoffs die Bildung von *d*-Mannose (III) und *d*-Fructose (IV) erweist. Die

*) VII. Mitteil. s. vorstehende Abhandl., B. 84, 594 [1951].

1) R. Kuhn u. F. Weygand, B. 70, 769 [1937].

2) R. Kuhn u. L. Birkofer, B. 71, 621 [1938]. 3) F. Weygand, B. 78, 1259 [1940].

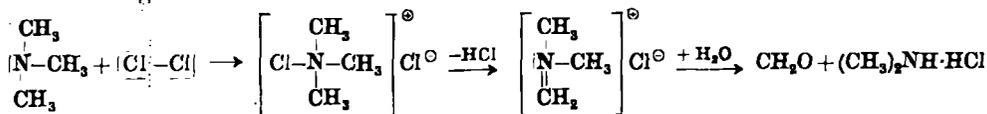
d-Mannose konnte auch als Phenylhydrazon nachgewiesen werden. Während die Bildung der Mannose erwartet wurde, war die gleichzeitige Entstehung der Fructose überraschend.



Bei der Oxydation von Mannit mit den verschiedenartigsten Oxydationsmitteln wurde stets, soweit die Untersuchungen sorgfältig ausgeführt wurden, die gleichzeitige Bildung von *d*-Mannose und *d*-Fructose festgestellt⁴⁾. Bei diesen Oxydationsversuchen konnte man bezüglich der Entstehung der Fructose immerhin die Annahme machen, daß das Oxydationsmittel nicht nur an C¹, sondern auch an C² angreife. Das würde aber im vorliegenden Falle die Bildung der Fructose nicht erklären, denn bei einer Oxydation von II in 2'-Stellung würde sich das 2.6-Dibrom-4-methyl-phenyl-*d*-isoglucoamin bilden. Daß dieses unter Hydrolyse der C-N-Bindung in Fructose übergeht, erscheint zunächst wenig wahrscheinlich, da bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf *p*-Tolyl-*d*-isoglucoamin unter den bei der Bromoxydation herrschenden Bedingungen keine Bildung eines Zuckers festgestellt werden konnte. Immerhin könnten durch die beiden *o*-ständigen Bromatome im Benzolkern die Verhältnisse etwas anders liegen.

Zur Fructosebildung kann es offenbar nicht über eine Enolform kommen, da sonst auch Glucose entstehen sollte, was nicht der Fall ist.

Nach Beobachtungen von R. Willstätter und F. Iglauer⁵⁾, die eine Deutung durch J. Meisenheimer⁶⁾ erfahren haben, werden *tert.* Amine durch Halogene in sekundäre verwandelt. So wird z. B. Trimethylamin durch Chlor über eine Zwischenstufe, die leicht Chlorwasserstoff abspaltet, und Einwirkung von Wasser in Formaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid gespalten, was folgendermaßen formuliert werden kann:

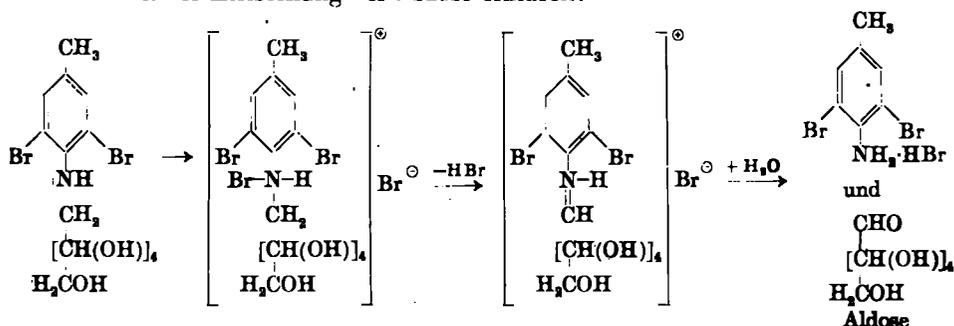


⁴⁾ Vergl. Beilsteins Handb. d. organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. XXXI, S. 284.

⁵⁾ B. 33, 1636 [1900].

⁶⁾ B. 46, 1148 [1913]. L. Horner hat kürzlich einen radikalischen Mechanismus zur Deutung dieser und ähnlicher Reaktionen vorgeschlagen (Angew. Chem. 62, 359 [1909]).

Eine Übertragung dieser Formulierung auf sekundäre Amine würde in unserem Fall die Entstehung der Aldose erklären:



Wir haben weiterhin untersucht, ob auch andere *N*-[Polyoxy-alkyl]-aminobenzole mit Brom in wässriger Lösung zu Zuckern oxydiert werden können. Die Ergebnisse sind in der Tafel aufgeführt. In den Fällen, in denen die Oxydation gelang, entstand fast stets neben der Aldose die entsprechende Ketose, wie sich aus Papierchromatogrammen einwandfrei ergab.

Tafel. Oxydation von 1-Arylamino-1-desoxy-hexiten und -pentiten mit Brom

1-Arylamino-1-desoxy-hexit bzw. -pentit	gebildeter Zucker	R _F -Werte d. Zucker ⁷⁾
<i>d</i> -Mannityl- <i>p</i> -toluidin	<i>d</i> -Mannose und <i>d</i> -Fructose	0.45 0.53
<i>l</i> -Arabityl- <i>p</i> -toluidin	<i>l</i> -Arabinose und <i>l</i> -Araboketose	0.54 0.66
<i>d</i> -Lyxityl- <i>p</i> -toluidin	<i>d</i> -Lyxose und <i>d</i> -Xyloketose	0.47 0.59
<i>l</i> -Rhamnityl- <i>p</i> -toluidin	<i>l</i> -Rhamnose und <i>l</i> -Rhamnketose (?) ⁸⁾	0.62 0.72
<i>d</i> -Ribityl-3.4-dimethyl-anilin ...	<i>d</i> -Ribose	0.61
<i>d</i> -Mannityl-3.4-dimethyl-anilin ..	<i>d</i> -Mannose und <i>d</i> -Fructose	0.45 0.53
<i>d</i> -Mannityl- <i>p</i> -anisidin	kein Zucker	

Beschreibung der Versuche

N-*d*-Mannityl-3,5-dibrom-4-amino-toluol (II): Zu 5g *d*-Mannityl-*p*-toluidin, die in 200 ccm Wasser suspendiert waren, wurden 5.9 g Brom zuge tropft. Nach 15 Min. Schütteln wurde mit 2*n* NaOH neutralisiert, wobei ein voluminöser, schmutzig-weißer Niederschlag ausfiel. Er wurde in 200 ccm sied. Wasser gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte die Verbindung aus. Nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von

⁷⁾ In Phenol (75 Gew.-Tle.) + Wasser (25 Gew.-Tle.) bei 14–18°; Whatman Nr. 1 Papier. Die Entwicklung der Flecke wurde mit 3,4-Dinitro-benzoesäure (F. Weygand u. H. Hofmann, B. 83, 405 [1950]) vorgenommen. Die Abweichungen der R_F-Werte zwischen den Vergleichszuckern und den durch Oxydation erhaltenen waren < 0.01. Die angegebenen R_F-Werte sind Mittelwerte aus 10–20 Einzelbestimmungen.

⁸⁾ Vergleichszucker stand nicht zur Verfügung.

etwas Kohle war sie rein. Ausb. 3.6 g = 45.5% d. Th.; farblose Nadeln vom Schmp. 169–170°.

$C_{13}H_{19}O_2NBr_2$ (429.1) Ber. C 36.38 H 4.42 N 3.26 Br 37.25
Gef. C 36.42 H 4.51 N 3.21 Br 37.23

N-*d*-Mannityl-*p*-toluidin aus II: 200 mg II wurden in 100 ccm Wasser mit 5 g etwa 8-proz. Natriumamalgam 1 Tag heftig gerührt. Die Lösung wurde neutralisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach dem Aufnehmen in 10 ccm sied. Alkohol wurde vom Natriumchlorid abfiltriert. Beim Abkühlen fiel die Verbindung aus. Schmp. 195°; keine Schmelzpunktniedrigung mit *d*-Mannityl-*p*-toluidin vom Schmp. 195°.

$C_{13}H_{21}O_2N$ (271.3) Ber. C 57.54 H 7.84 N 5.17 Gef. C 57.47 H 8.11 N 5.25

Oxydation von *N*-*d*-Mannityl-*p*-toluidin mit Brom: 2 g wurden in 100 ccm kaltem Wasser suspendiert und mit 2 ccm Brom versetzt. Die Kristalle benetzten sich nach der Bromzugabe sofort. Zunächst bildete sich eine schmutzig-braune Lösung, die sich bald aufhellte und milchig trübte. Es wurde so lange ($\frac{1}{2}$ bis 1 Stde.) geschüttelt, bis sich die entstehenden rotbraunen, zähen Massen vereinigt hatten und die Lösung völlig klar erschien. Das noch vorhandene Brom wurde durch einen lebhaften Stickstoffstrom entfernt. Die abgeessene Lösung dampfte man nach dem Neutralisieren mit Natronlauge (pH 5–6) i. Vak. zur Trockne ein. Durch Aufnehmen in wenig wasserfreiem Pyridin wurde vom Natriumbromid getrennt. Nachdem das Pyridin durch Eindampfen i. Vak. und Nachdampfen von Wasser vollständig entfernt war, nahm man in 50 ccm Wasser auf, entfärbte mit etwas Kohle und engte auf 25 ccm ein. Papierchromatogramme mit der wasserhellen Lösung zeigten, daß eine etwa 1-proz. Lösung von *d*-Mannose und *d*-Fructose vorlag. Dies entspricht einer Gesamtausbeute an Zucker von etwa 38% d. Theorie.

Aus der ursprünglichen Oxydationslösung wurde in anderen Versuchen die Bromwasserstoffsäure auch mittels des Kunstharzaustauschers Wofatit M entfernt, was zu dem gleichen Ergebnis hinsichtlich der gebildeten Zucker führte.

Isolierung von 3.5-Dibrom-4-amino-toluol (V): Den bei der Bromoxydation erhaltenen schmierigen Rückstand unterwarf man in Natronlauge suspendiert einer Wasserdampfdistillation. Dabei ging 3.5-Dibrom-4-amino-toluol in farblosen Nadeln über; Schmp. 74.5°.

Mannose-phenylhydrazon: Aus mehreren Oxydationsansätzen erhielt man in üblicher Weise das Mannose-phenylhydrazon vom Schmp. 187°. Es zeigte keine Erniedrigung des Misch-Schmelzpunktes mit einer authentischen Probe.

$C_{12}H_{18}O_3N_2$ (270.3) Ber. N 10.35 Gef. N 10.19

Oxydation der in der Tafel aufgeführten *N*-[Polyoxy-alkyl]-aminobenzole: Da diese Verbindungen außer dem *d*-Mannityl-*p*-toluidin nur in kleinen Mengen vorlagen, wurden die Versuche mit je 50 mg Substanz vorgenommen. Diese suspendierte man in einem Reagensglas in 5 ccm Wasser und schüttelte nach Zugabe von 3–6 Tropfen Brom 10 Minuten. Nach vorsichtiger Entfernung des Bromüberschusses mit einem Luftstrom filtrierte man in einen kleinen Scheidetrichter und neutralisierte mit verd. Natronlauge. Nach 2maligem Ausschütteln mit 3–5 ccm Äther wurde die wäbr. Phase abgetrennt und unter einem Infrarotstrahler auf 0.5 ccm eingeeengt. Diese Lösungen wurden für die papierchromatographische Analyse verwendet.

Die zum Vergleich benötigten Zucker, *d*-Xyloketose und *l*-Araboketose, wurden durch Epimerisierung der Aldosen gewonnen⁹⁾, *d*-Lyxose durch Spaltung von *p*-Nitranilin-*N*-*d*-lyxosid¹⁰⁾ mit verd. Essigsäure.

⁹⁾ O. Th. Schmidt u. R. Treiber, B. 66, 1765 [1933]; O. Th. Schmidt u. K. Heintz, A. 515, 77 [1934]. ¹⁰⁾ F. Weygand u. R. Löwenfeld, B. 83, 563 [1950].