

219. Kurt Heyns, Rolf Eichstedt und Karl-Heinz Meinecke: Die Umsetzung von Fructose und Sorbose mit Ammoniak und Aminen

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 23. Juli 1955)

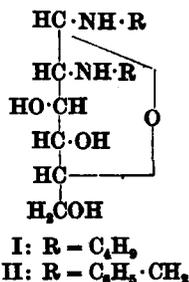
Der Entstehung von D-Glucosamin aus Fructose und Ammoniak analog werden mit aliphatischen Aminen entsprechende *N*-substituierte Glucosamin-Derivate über eine Amadori-artige Umlagerung der *N*-Alkylfructosylamine erhalten, die bei den *N*-Arylfructosylaminen ausbleibt. L-Sorbose liefert abweichend davon nur die *N*-substituierten Sorbosylaminderivate, die offenbar in Abhängigkeit von dem stabileren Pyranosering hier keine spontane Umlagerung erfahren. Auch die Umsetzung mit Ammoniak zu den entsprechenden Aminozykern verläuft hier weniger glatt.

Nachdem wir vor kurzem zeigen konnten, daß aus Fructose und Ammoniak über primäre Addition und weiteren Reaktionsweg nach Art einer Amadori-Umlagerung D-Glucosamin entsteht¹⁾, lag es nahe, das Reaktionsvermögen von Ammoniakderivaten, insbesondere von Aminen, mit anderen Ketozykern sowie einfacheren Ketoalkoholen systematisch zu untersuchen.

In ihrem Verhalten gegenüber Ammoniak, aliphatischen und aromatischen Aminen unterscheiden sich nach unseren Erfahrungen die Aldoheptosen in offensichtlich charakteristischer Weise von den Ketoheptosen. Von den Aldoheptosen ist bekannt, daß sie mit aromatischen Aminen definierte Glykosylverbindungen bilden. Die aliphatisch substituierten Glucosylamine werden rasch hydrolysiert²⁾, während die mit aromatischen Resten substituierten Glykosylaminverbindungen leicht eine Amadori-Umlagerung erfahren. Die Umlagerung eines aliphatisch substituierten Glucosylamins unter der Einwirkung von Oxalsäure in Methanol wurde kürzlich von B. Helferich und A. Porck³⁾ berichtet. Das mit Ammoniak erhaltliche Glucosylamin läßt sich nicht mehr direkt umlagern.

Die Ketosen verhalten sich gegenüber Ammoniak und Aminen geradezu entgegengesetzt wie die Aldosen. Bisher waren nur die Umsetzungen der Fructose mit aromatischen Aminen näher untersucht und dabei die entsprechenden Fructosylamine zumeist in geringen Ausbeuten erhalten worden⁴⁾. Von den *N*-Aryl-D-fructosylaminen wäre in Analogie zu den entsprechenden *N*-Glucosyl-aminylderivaten eine Amadori-analoge Umlagerung zu 2-*N*-substituierten 2-Desoxy-D-glucosaminen zu erwarten. Eine derartige Umlagerung ist aber bisher nicht beobachtet worden. Es war daher überraschend, daß bei Einwirkung von Ammoniak auf D-Fructose Glucosamin entsteht¹⁾.

Durch Umsetzung von Fructose mit aliphatischen Aminen wie Butylamin und Benzylamin gelang es uns, *N,N'*-Dibutyl-2-amino-2-desoxy-D-glucosylamin (I) bzw. *N,N'*-Dibenzyl-2-amino-2-desoxy-D-glucosylamin (II) zu iso-



¹⁾ K. Heyns u. K.-H. Meinecke, Chem. Ber. 86, 1453 [1953].

²⁾ E. Mitts u. R. M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. 66, 483 [1944]; J. E. Hodge u. C. E. Rist, J. Amer. chem. Soc. 75, 316 [1953].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 582, 233 [1953].

⁴⁾ B. Sorokin, Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 513 [1886]; R. Kuhn u. L. Birkofer, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 621 [1938]; C. P. Barry u. J. Honeyman, J. chem. Soc. [London] 1952, 4147; B. Helferich u. W. Portz, Chem. Ber. 86, 604 [1953].

lieren. Die Reaktion erfolgte durch direktes Vermischen der Komponenten unter Zusatz einer geringen Menge des Aminhydrochlorides. Die Verbindung II kristallisierte nach etwa 4 Wochen aus, während I nach 2 Wochen durch Ausfällen mit Äther isoliert werden konnte ^{4a)}.

Die Einwirkung von methanolischer Salzsäure lieferte die entsprechenden *N*-substituierten Glucosamine neben dem Hydrochlorid des abgespaltenen Amins. II wurde mit Palladium-Kohle-Katalysator in 1 *n* HCl zum Glucosamin hydriert, das als *N*-Carbobenzoxo-*D*-glucosamin isoliert werden konnte. Auch mit Methylamin läuft die Umsetzung mit Fructose im Sinne der Bildung von *N*-Methylglucosamin ab, wie papierchromatographische Untersuchungen zeigten.

Die *N*-substituierten *D*-Fructosylamine verhalten sich demnach in bezug auf die Umlagerungstendenz gerade umgekehrt wie die *N*-substituierten Glykosylaminverbindungen. Während bei den letzteren Verbindungen diese Umlagerungen leicht bei *N*-Arylsubstituenten, jedoch bei aliphatischen Substituenten nur unter besonderen Bedingungen und mit Ammoniak überhaupt nicht stattfinden, lagern die *N*-Aryl-*D*-fructosylamine im Gegensatz zu den *N*-Alkyl-*D*-fructosylaminen nicht um, während Ammoniak hier die Umwandlungen am leichtesten bewirkt.

Im Vergleich zur *D*-Fructose zeigen Stabilität und Reaktionsvermögen der *L*-Sorbose bemerkenswerterweise ein unterschiedliches Verhalten. Dies kommt u. a. schon bei einem Vergleich der Sauerstoffaufnahme von *D*-Fructose- und *L*-Sorboselösungen zum Ausdruck. Während Fructose- und auch Glucoselösungen gegen Sauerstoff bei p_H -Werten bis zu etwa 8 beständig sind, führt ein Zusatz von Phosphat bei Fructose bereits bei p_H 6.2 zu einer beginnenden Sauerstoffaufnahme, worauf schon O. Warburg und M. Yabusoe⁵⁾ hingewiesen haben, während Glucose auch mit Phosphatzusatz unverändert bleibt. Es zeigt sich, daß Sorboselösungen in Gegenwart von Phosphat zwar auch gegen Sauerstoff labil werden; ein derartiger Phosphateffekt erfolgt aber hier erst bei p_H 8.1, bei dem phosphatfreie Sorboselösungen beständig sind.

Die Reaktion von *L*-Sorbose mit flüssigem Ammoniak bei Anwesenheit von Ammoniumchlorid als Katalysator verläuft anders als bei der *D*-Fructose. Beläßt man die Reaktionsmischung bei niedrigen Temperaturen, so kann man fast die gesamte eingesetzte Menge Sorbose zurückgewinnen, während bei höheren Temperaturen (um 100°) weitgehende Zersetzung eintritt. Hierbei sind jedoch – wie die Papierchromatographie zeigt – Abbauwege über Sorbosylamine und Aminosucker beteiligt.

Die Umsetzung der *L*-Sorbose mit aliphatischen Aminen verläuft dagegen übersichtlicher. Das *N*-Phenetidyl-*L*-sorbosylamin, erstmalig von R. Kuhn und L. Birkofer⁴⁾ als bisher einziges bekanntes Sorbosederivat dieser Reihe dargestellt, zeigte keine Umlagerung. Neu hergestellt wurden die folgenden gut kristallisierten Verbindungen: 2-*N*-Benzyl-*L*-sorbosylamin; 2-*N*-Butyl-*L*-sorbosylamin; 2-*N*-Hexyl-*L*-sorbosylamin; 2-*N*-Cyclohexyl-*L*-sorbosylamin; 2-*N*-Isoamyl-*L*-sorbosylamin und 2-*N*- β -Phenyläthyl-*L*-sorbosylamin. Alle diese

^{4a)} Nachtrag b. d. Korr.: Über ähnliche Umsetzungen von Fructose mit Isopropylamin und Cyclohexylamin erschien inzwischen eine Veröffentlichung von J. F. Carson, J. Amer. chem. Soc. 77, 1881 [1955]; auch hier erfolgt der Nachweis der Bildung der *N*-substituierten Aminosucker. ⁵⁾ Biochem. Z. 146, 380 [1924].

Verbindungen sind gegen Säuren empfindlich; sie zersetzen sich beim Stehen nach einigen Tagen unter Bildung eines penetranten Geruchs nach Isonitril. Sie wurden ohne Lösungsmittel durch Einwirkung des Amins auf L-Sorbose mit recht guten Ausbeuten erhalten. Bemerkenswert ist, daß aus den Reaktionsgemischen beträchtliche Mengen unumgesetzter Sorbose zurückgewonnen werden können, obgleich stets ein Überschuß an Amin angewendet wurde. In wäßriger Lösung erleiden sie Hydrolyse, was aus der Drehungsänderung und aus der p_H -Änderung dieser Lösungen geschlossen werden kann. In Übereinstimmung mit J. L. Barclay, A. B. Foster und W. G. Overend⁶⁾, die die scheinbare Mutarotation von *N*-substituierten Glykosylaminen durch p_H -Messung als Hydrolyse nachweisen konnten, ist auch bei den Sorbosylverbindungen eine hydrolytische Rückspaltung die Ursache der Drehungsanomalie.

Das 2-*N*-Benzyl-L-sorbosylamin läßt sich mit Pyridin/Acetanhydrid in eine Tetraacetylverbindung überführen. Hieraus ergibt sich, daß die Sorbosylverbindung in der Ringform vorliegt. Aus der Darstellung des 1-Trityl-2-benzyl-L-sorbosylamins folgt ferner, daß ein Pyranosering vorliegt. Das Ausbleiben einer Amadori-ähnlichen Umlagerung, wie sie bei den entsprechenden Fructosederivaten gefunden wurde, deutet darauf hin, daß der Pyranosering hier stabilisierend wirkt; bei Anwendung von Reaktionsbedingungen, die diesen Ring auflockern, erfolgt bereits weitgehende Hydrolyse der Reaktionsprodukte. Alle erhaltenen L-Sorbosylaminverbindungen reduzieren Fehlingsche Lösung in der Wärme. Daß keine Umlagerung des primär gebildeten 2-*N*-Benzyl-sorbosylamins in die entsprechende 2-Amino-aldose erfolgt, ergibt sich daraus, daß keine Di-benzylaminverbindung gebildet wird. In welchem Umfang es möglich ist, eine Umlagerung der Sorbosylaminderivate sekundär zu bewirken, wird in weiteren Untersuchungen geklärt. Nach einer kürzlich veröffentlichten Mitteilung von J. G. Erickson⁷⁾ soll es möglich sein, Sorbose mit Octadecylamin derart umzusetzen, daß unter mehrfacher Wiederholung der Umlagerung bis zu 5 Aminogruppen gebunden werden, was wir nach unseren Ergebnissen für wenig wahrscheinlich halten.

Es ist im Zusammenhang mit dem Verhalten dieser und anderer Ketozucker, die zur Zeit noch untersucht werden, naheliegend festzustellen, wie sich einfache 1.2-Ketole Aminen gegenüber verhalten. Es kann als gesichert gelten, daß Benzoin sowohl mit aromatischen als auch mit aliphatischen Aminen über die Entstehung Schiffischer Basen mit nachfolgender Hydrierung von der benachbarten sekundären Alkoholgruppe aus unter Bildung von *N*-substituierten α -Aminoketonen reagiert⁸⁾. Wir führten derartige Umsetzungen mit Ammoniak bzw. mit den Aminen *p*-Toluidin, *n*-Butylamin und Benzylamin an Dioxyaceton, Oxyaceton, Methylglyoxal, Acetoin, Butyrolin, Furoin, ω -Oxyacetophenon und 1-Oxybutanon-(2) u. a. durch, wobei in der Regel das entsprechende *N*-substituierte α -Aminoketon erhalten wird, worüber wir Einzelheiten gesondert berichten werden⁹⁾.

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1955, 1541.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2784 [1953].

⁸⁾ W. Stühmer, G. Meßwarb u. K.-D. Ledwoch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286/58, 418 [1953].

⁹⁾ Vergl. als vorläufige Mitteil.: K. Heyns, W. Walter u. W. Stumme, Angew. Chem. 66, 640 [1954]; weitere Einzelheiten demnächst bei K. Heyns u. W. Stumme.

Beschreibung der Versuche

N,N'-Di-*n*-butyl-2-amino-2-desoxy-D-glucosylamin (I): 3.6 g D-Fructose werden mit 9.9 ccm *n*-Butylamin unter Zusatz von 0.2 g *n*-Butylamin-hydrochlorid gelöst. Nach $\frac{1}{2}$ Monat werden 1350 ccm Äther zugegeben, wobei die Verbindung auskristallisiert. Es wird aus Essigester umkristallisiert; Ausb. 0.89 g (13.8% d.Th.). Schmp. 91–92°.

$C_{14}H_{20}O_4N_2$ (358.4) Ber. C 57.90 H 10.41 N 9.65 Gef. C 57.51 H 10.21 N 9.09

N,N'-Dibenzyl-2-amino-2-desoxy-D-glucosylamin (II): 1.8 g D-Fructose werden in 5.45 ccm Benzylamin unter Zusatz von 0.10 g Benzylamin-hydrochlorid gelöst und verschlossen 1 Monat stehengelassen. Nach dieser Zeit ist das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Der Kristallkuchen wird scharf abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Es wird aus Essigester umkristallisiert; Ausb. 0.8 g (28% d.Th.); Schmp. 119 bis 120°.

$C_{20}H_{26}O_4N_2$ (290.4) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.92 H 7.27 N 7.59

2-*N*-Butyl-L-sorbosylamin: 3.6 g L-Sorbose lösen sich in 14.6 g Butylamin zu einer schwach gelb gefärbten Lösung. Nach 70 Stdn. werden 50 ccm Äther zugegeben. Nach kurzer Zeit kristallisiert die Verbindung in schönen Nadeln aus. Eine Umkristallisation aus Essigester ist nur unter sehr großen Verlusten möglich. Ausb. 1.3 g (27.7% d.Th.). Schmp. 98–99° (Zers.). Nach etwa 3–4 Tagen ist ein starker Geruch nach Isocyanid zu bemerken.

$C_{10}H_{21}O_5N$ (235.3) Ber. C 51.05 H 9.00 N 5.95 Gef. C 50.89 H 8.85 N 5.74

2-*N*-Cyclohexyl-L-sorbosylamin: 3.6 g L-Sorbose werden in 12 g Cyclohexylamin gelöst. Nach 2 Tagen wird die Verbindung mit 100 ccm Äther langsam ausgefällt; sie fällt dabei analysenrein an; Ausb. 1.62 g (31% d.Th.). Schmp. 103–104° (Zers.).

$C_{12}H_{23}O_5N$ (261.3) Ber. C 55.15 H 8.87 N 5.36 Gef. C 54.92 H 8.66 N 5.24

2-*N*- β -Phenyläthyl-L-sorbosylamin: 1.8 g L-Sorbose werden in 6.1 g β -Phenyläthylamin gelöst. Da keine vollständige Lösung eintritt, wird 2 Tage geschüttelt. Durch Zusatz von 5 ccm Methanol kann die nicht umgesetzte L-Sorbose abgetrennt werden. Die Verbindung wird aus der methanol. Lösung langsam mit Äther gefällt; Ausb. 1.1 g (39% d.Th.). Schmp. 98° (Zers.).

$C_{14}H_{21}O_5N$ (283.3) Ber. C 59.35 H 7.47 N 4.94 Gef. C 59.17 H 7.33 N 4.78

2-*N*-Isoamyl-L-sorbosylamin: Aus 3.6 g L-Sorbose und 8.7 g Isoamylamin wie oben. Ausb. 1.3 g (26% d.Th.). Schmp. 101–102° (Zers.).

$C_{11}H_{23}O_5N$ (249.3) Ber. C 52.99 H 9.30 N 5.62 Gef. C 52.75 H 9.27 N 5.57

2-*N*-*n*-Hexyl-L-sorbosylamin: Aus 3.6 g L-Sorbose und 10 g *n*-Hexylamin wie beschrieben, nur wird mit 15 ccm Methanol versetzt. Ausb. 2.2 g (42% d.Th.). Schmp. 105° (Zers.).

$C_{12}H_{25}O_5N$ (263.3) Ber. C 54.73 H 9.57 N 5.32 Gef. C 54.58 H 9.42 N 5.19

2-*N*-Benzyl-L-sorbosylamin: Aus 3.6 g L-Sorbose und 6.4 g Benzylamin wie beschrieben. Das nach 2 Tagen erstarrte Reaktionsgemisch schüttelt man nach Zusatz von 15 ccm Methanol 1 Stde. und filtriert von der ausgeschiedenen L-Sorbose ab. Nach Zusatz von 200 ccm Äther kristallisiert die Verbindung aus, die aus Essigester einachsige Nadeln mit gerader Auslöschung bildet. Ausb. 1.55 g (33.7% d.Th.); zieht man die zurückgewonnene Menge L-Sorbose von der Einwaage ab, so steigt die Ausbeute auf 89% d.Theorie. Schmp. 117° (Zers.).

$C_{13}H_{19}O_5N$ (269.3) Ber. C 57.98 H 7.11 N 5.20 Gef. C 57.94 H 7.23 N 4.98

1-Trityl-2-benzyl-L-sorbosylamin: 2 g 2-*N*-Benzyl-L-sorbosylamin und 4 g Tritylchlorid werden in 10 ccm Pyridin unter Eiskühlung gelöst. Nach 1stdg. Kühlung läßt man 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird in viel Eiswasser gegossen und 1 Stde. darin belassen. Das ausgeschiedene Produkt wird abfiltriert und nach dem Trocknen in Benzol gelöst, woraus es wieder mit Petroläther ausgefällt wird. Durch mehrmalige Umfällung läßt sich das Produkt analysenrein, jedoch nicht kristallin erhalten.

$C_{32}H_{33}O_5N$ (511.3) Ber. C 75.11 H 6.51 N 2.74 Gef. C 74.72 H 6.37 N 2.52

2-*N*-Benzyl-1.3.4.5-tetraacetyl-*L*-sorbosylamin: 3 g 2-*N*-Benzyl-*L*-sorbosylamin werden in einem Gemisch aus 5 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid unter Eiskühlung gelöst. Man hält 1 Stde. bei 0° und läßt weitere 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird dann in Eiswasser gegossen, nach 1 Stde. abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 139° (Zers.).

C₂₁H₂₇O₉N (437.2) Ber. C 57.64 H 6.22 N 3.20 CH₃CO 39.34

Gef. C 57.65 H 6.09 N 3.24 CH₃CO 39.68¹⁰⁾, 39.78¹¹⁾

Umsetzung von *L*-Sorbose mit flüssigem Ammoniak: Versetzt man 18 g *L*-Sorbose unter Zusatz von 5.3 g Ammoniumchlorid mit 500 ccm flüssigem Ammoniak, so entsteht eine klare, etwas gelblich gefärbte Lösung. Nach dem freiwilligen Verdunsten des Ammoniaks bleibt ein klarer Sirup, aus dem durch 6stdg. Evakuieren das Ammoniak weitgehend entfernt wird. Anschließend wird der Kolben noch 20 Stdn. im Vak.-Exsiccator über Diphosphorpentoxyd aufbewahrt, der Sirup in 10 ccm Wasser gelöst und mit Salzsäure neutralisiert, wozu nur wenige Tropfen 0,1 *n* HCl erforderlich sind. Das Chromatogramm dieser Lösung zeigt 2 schwach ninhydrinpositive Flecken, die keine entsprechende Anfärbung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung zeigen. Der Fleck, welcher der *L*-Sorbose entspricht, ist sehr intensiv. Versetzt man die wäßrige Lösung mit Methanol, so läßt sich bei mehrfachem Eindampfen der Mutterlaugen und wiederholter Fällung mit Methanol fast die gesamte *L*-Sorbose, vermischt mit dem eingesetzten Ammoniumchlorid, zurückgewinnen. Arbeiten im Autoklaven bei 40° liefert kein besseres Ergebnis. Bei 100° im Autoklaven erhält man ein dunkel gefärbtes Produkt, welches auf dem Chromatogramm etwa 10–15 mit Ninhydrin anfärbbare Flecke ergibt, von denen ein Teil auch mit ammoniakalischer Silbernitratlösung reagiert. Im ultravioletten Licht zeigt das Chromatogramm eine lebhaft fluorescenz.

Manometrische Untersuchung der Sauerstoffaufnahme von *L*-Sorbose-lösungen bei verschiedenen p_{H} -Werten: Für die vorliegenden Untersuchungen wurde eine Warburg-Apparatur benutzt; die Reaktionstemperatur lag bei 38°. Für die Messungen mit Phosphatzusatz wurde der Phosphatpuffer nach Sørensen und für diejenigen ohne Phosphat der Veronalpuffer nach Michaelis verwendet. In einem Ansatzstutzen der Reaktionsgefäße befand sich 10-proz. Kalilauge, um etwa entstehendes Kohlendioxyd zu binden. In die Reaktionskolben wurden 2.5 ccm einer 0.25 *m* *L*-Sorbose-lösung gegeben; die p_{H} -Werte wurden mit einer Glaselektrode gemessen. Bei Verwendung des phosphatfreien Veronalpuffers begann die Sauerstoffaufnahme der *L*-Sorbose-lösung bei p_{H} 8,6, während sie im Phosphatpuffer schon bei p_{H} 8.1 merklich wurde. Der Unterschied der p_{H} -Werte dieser beiden Lösungen ist zwar nicht so groß wie für das entsprechende Verhalten von *D*-Fructoselösungen, jedoch ist bei der *L*-Sorbose die Wirkung des Phosphatzusatzes deutlich meßbar.

Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme (in μ l) von 2.5 ccm 0.25 *m* *L*-Sorbose bei 38°:

		p_{H} 8.1	p_{H} 8.6
ohne Phosphatzusatz	nach 30 Min.	0	4
	60 Min.	0	21
mit Phosphatzusatz	nach 30 Min.	4	11
	60 Min.	14	26

¹⁰⁾ Nach E. Wiesenberger, *Mikrochim. Acta* 1954, 127.

¹¹⁾ Nach A. Kunz u. C. S. Hudson, *J. Amer. chem. Soc.* 48, 1978 [1926].