

97. Zur Synthese von 1-Alkylamino-1-desoxy-D-fructosen

3. Mitteilung über Aminozucker¹⁾

von G. Huber, O. Schier und J. Druey

(4. III. 60)

Die AMADORI-Umlagerung²⁾, d. h. die Überführung eines N-substituierten Aldosylamins in eine N-substituierte 1-Amino-1-desoxy-2-ketose, ist eine Reaktion von grossem biochemischem Interesse. Der lebenden Zelle ist es durch eine AMADORI-Umlagerung möglich, die im Organismus häufig auftretenden, aber leicht hydrolysierenden Additionsverbindungen zwischen Kohlehydraten und Aminen in die Hydrolyse-stabilen 1-Amino-1-desoxy-2-ketosen überzuführen. Eine derartige stabile Kohlehydrat-Amin-Bindung findet sich z. B. in den physiologisch wichtigen Mucoproteinen und Mucopolysacchariden³⁾. Besonders in der Leber kommen AMADORI-Verbindungen von Aminosäuren vor; sie dürften für den Einbau von Aminosäuren in lebende Zellen (z. B. Reticulocyten) wichtig sein und auch gewisse Wirkungen von Leberextrakten verursachen⁴⁾. Auch als Zwischenprodukte der Tryptophan-Biosynthese sind AMADORI-Verbindungen nachgewiesen worden⁵⁾.

Im Hinblick auf diese biologischen Wirkungen interessierten uns AMADORI-Umlagerungsprodukte aus Aldosen und einfachen aliphatischen Aminen. Die Synthese derartiger Verbindungen stösst auf bedeutende Schwierigkeiten. Bis vor kurzem war man der Ansicht, dass AMADORI-Umlagerungen nur bei aromatischen Aminen möglich sind. Erst MICHEEL und Mitarb.⁶⁾ konnten kristallisierte AMADORI-Produkte aliphatischer Amine und Aminosäuren darstellen, indem sie 4,6-Benzal- oder 4,6-Di-O-methyl-D-glucose als Kohlehydratkomponente gebrauchten. Durch den Einfluss der 4,6-Substitution verläuft die AMADORI-Umlagerung hier unter sehr milden Bedingungen.

ANET⁷⁾ erhielt durch Reaktion von Aldosen mit Aminosäuren – nicht aber mit aliphatischen Aminen – kristalline AMADORI-Umlagerungsprodukte, in denen die Aminogruppe der Aminosäure durch einen oder zwei Aldose-Reste substituiert ist. Bemerkenswert ist seine Beobachtung, dass die disubstituierten Produkte, z. B. Difructosylglycin, relativ rasch wieder einen der beiden Kohlehydrat-Reste in Form

¹⁾ 2. Mitteilung: G. HUBER, O. SCHIER & J. DRUEY, *Helv.* **42**, 2447 (1959).

²⁾ M. AMADORI, *Atti Reale Accad. naz. Linzei, Rend.* [6] **2**, 337 (1925); R. KUHN & F. WEYGAND, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **70**, 769 (1937); J. E. HODGE, *Advances Carbohydrate Chemistry* **10**, 169 (1955); F. MICHEEL & B. SCHLEPPINGHOFF, *Chem. Ber.* **89**, 1702 (1956).

³⁾ A. GOTTSCHALK, *Nature* **167**, 845 (1951).

⁴⁾ A. ABRAMS, P. H. LOWY & H. BORSOOK, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 4795 (1955); *J. biol. Chemistry* **215**, 111 (1955).

⁵⁾ F. LINGENS, H. HELLMANN & M. HILDINGER, *Z. Naturforsch.* **13b**, 727 (1958); C. H. DOY & W. E. GIBSON, *Biochem. J.* **72**, 586 (1959).

⁶⁾ F. MICHEEL & A. FROWEIN, *Chem. Ber.* **90**, 1599 (1957); **92**, 304 (1959); F. MICHEEL & G. HAGEMANN, *ibid.* **92**, 2836 (1959).

⁷⁾ E. F. L. J. ANET, *Australian J. Chemistry* **10**, 193 (1957); *Chemistry & Ind.* **1958**, 1438.

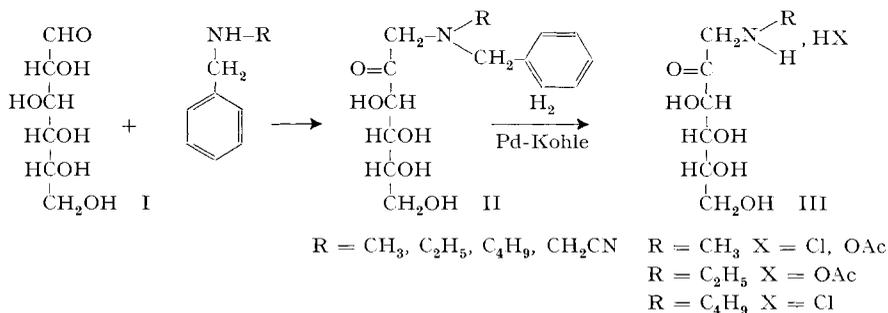
einer ungesättigten Carbonylverbindung verlieren. Diese reagiert mit vorhandenem Amin und Kohlehydrat unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte.

Die Misserfolge bei dem Versuch der Synthese aliphatischer AMADORI-Produkte scheinen also vor allem zwei Ursachen zu haben: die im Gegensatz zu den aromatischen N-Glycosiden sehr leichte Hydrolysierbarkeit der aliphatischen N-Glycoside und die von ANET⁷⁾ beobachtete Disubstitution des primärenamins mit nachfolgender Abspaltung sehr reaktionsfreudiger Zuckerderivate. Wir versuchten daher die AMADORI-Umlagerung mit einem sekundären Amin, das als einen Substituenten die gewünschte Alkylgruppe und als zweiten Substituenten einen nachträglich leicht abspaltbaren Rest enthält. N-Alkyl-N-benzylamine erschienen uns besonders geeignet.

Im folgenden soll über die Synthese einiger 1-Alkylamino-D-fructose-Derivate berichtet werden⁸⁾.

Alkylbenzylamine reagieren mit D-Glucose unter AMADORI-Umlagerung zu 1-Benzylalkylamino-1-desoxy-D-fructosen. Als Umlagerungskatalysatoren können Ammoniumchlorid, Oxalsäure oder Essigsäure verwendet werden. Als kristalline Produkte erhielten wir so die N-Benzyl-derivate von 1-Methyl-, 1-Äthyl-, 1-Butyl- und 1-Cyanomethyl-fructosamin.

Katalytische hydrogenolytische Entfernung der Benzylgruppe mit Palladiumkoble in Alkohol-Eisessig-Wasser und Aufarbeitung aus essigsäurem oder salzsaurem Milieu führt zu den entsprechenden Salzen der 1-Methyl-, 1-Äthyl- und 1-Butylamino-1-desoxy-D-fructosen.



Die Verbindungen der Strukturen II und III zeigen im IR.-Spektrum in Nujol keine Carbonylbande im Bereich von $5,84 \mu$, liegen also als cyclische Halbacetale vor.

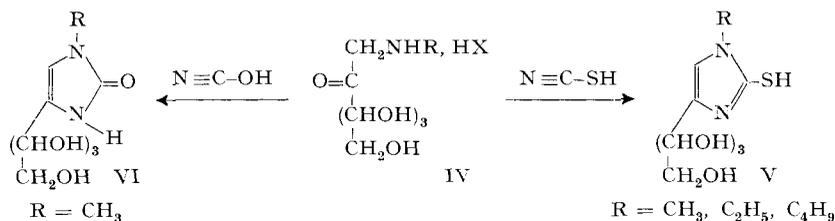
Bemerkenswert ist, dass vor kurzem WEYGAND und Mitarb.⁹⁾ im Phenylanalogen von II ($\text{R} = \text{CH}_3$), der 1-Methylphenylamino-1-desoxy-D-fructose, eine scharfe Carbonylbande nachweisen konnte. Dieser Befund bildet jedoch eine Ausnahme: AMADORI-Umlagerungsprodukte, beispielsweise 1-p-Tolylamino-1-desoxy-D-fructose, zeigen im allgemeinen keine Carbonylbande.

Dass es sich bei den Verbindungen von Typ II und III tatsächlich um AMADORI-Umlagerungsprodukte handelt, beweisen folgende Reaktionen: FEHLING'sche Lösung und Methylenblau werden reduziert; Isocyanensäure und Rhodanwasserstoffsäure geben, wie mit anderen α -Aminoketonverbindungen, mit 1-Alkylamino-1-desoxy-D-

⁸⁾ Vorläufige Notiz: G. HUBER, *Chimia* 13, 172 (1959).

⁹⁾ F. WEYGAND, H. SIMON & R. VON ARDENNE, *Chem. Ber.* 92, 3117 (1959).

fructosen Imidazolderivate. Über Imidazolderivate von 1-Arylamino-1-desoxy-D-fructosen soll in einer folgenden Mitteilung eingehend berichtet werden.



Experimenteller Teil

1-Methylbenzylamino-1-desoxy-D-fructose. 18 g D-Glucose, 14,5 g Methylbenzylamin und 50 ml Äthanol werden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 1 g Ammoniumchlorid wird die Mischung weitere 3 Std. unter Rückfluss gehalten und hierauf filtriert. Das Filtrat wird bei 0° aufbewahrt. Es resultieren 13 g (46% d. Th.) eines Produktes mit Smp. 140–141°. Umkristallisation aus Alkohol erhöht den Smp. auf 143–144°; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -74,9^\circ$ ($c = 1,01$ in Pyridin). Die Verbindung reduziert FEHLING'sche Lösung und Methylenblau. Die Verwendung von 0,63 g Oxalsäure anstelle von 1 g Ammoniumchlorid als Umlagerungskatalysator erhöht die Ausbeute auf 16 g (57%), aber das Rohprodukt schmilzt etwas tiefer (Smp. 135–136°).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 59,35 H 7,47 N 4,94% Gef. C 59,52 H 7,47 N 4,91%

Essigsäure 1-Methylamino-1-desoxy-D-fructose. 28,4 g 1-Methylbenzylamino-1-desoxy-D-fructose, 400 ml 95-proz. Alkohol und 200 ml Eisessig werden mit 4 g 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (2240 ml) wird die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in wenig heissem Alkohol gelöst und bei 0° aufbewahrt. Es kristallisieren 23 g (91%) eines Produktes mit Smp. 152–153°; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -58^\circ$ ($c = 1,069$ in Wasser). FEHLING'sche Lösung und Methylenblau werden reduziert.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ Ber. C 42,68 H 7,56 N 5,33% Gef. C 42,40 H 7,80 N 5,45%

Salzsäure 1-Methylamino-1-desoxy-D-fructose. 7,1 g 1-Methylbenzylamino-1-desoxy-D-fructose, 100 ml 95-proz. Alkohol und 50 ml Eisessig werden in Gegenwart von 1,5 g 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (560 ml) wird die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf 50 ml eingengt. Nun werden 5 ml konz. Salzsäure, 50 ml Alkohol und 20 ml Äther zugefügt und die resultierende Kristallmasse abfiltriert. Man erhält so 5,1 g (89%) eines Produktes mit Smp. 152–153°. Beim Umkristallisieren aus Alkohol erhöht sich der Smp. auf 160–162°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -78,8^\circ$ ($c = 0,985$ in Wasser). Die Verbindung reduziert FEHLING'sche Lösung und Methylenblau.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}\cdot\text{HCl}$ Ber. C 36,61 H 7,02 N 6,10 Cl 15,44%
Gef. „ 36,82 „ 7,08 „ 6,14 „ 15,29%

1-Äthylbenzylamino-1-desoxy-D-fructose. 18 g D-Glucose, 14,9 g Äthylbenzylamin und 50 ml Alkohol werden 2 Std. im Stickstoffstrom rückfließend unter Rühren gekocht. Dann wird 1 g Ammoniumchlorid zugegeben und die Mischung weitere 2 1/2 Std. wie vorher erwärmt. Die filtrierte Lösung wird bei 0° aufbewahrt. Es kristallisieren 10 g (34%) eines Produktes mit Smp. 110–113°. Umkristallisation aus Alkohol erhöht den Smp. auf 119–120°; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -79^\circ$ ($c = 1,07$ in Pyridin). Das Produkt reduziert FEHLING'sche Lösung und Methylenblau.

Die AMADORI-Umlagerung kann auch in 5 ml 50-proz. Essigsäure ausgeführt werden. Nach 25 Min. Erwärmen auf dem Dampfbad werden 20 ml Alkohol zugefügt und weitere 5 Min. erwärmt. Beim Aufbewahren kristallisieren 17 g eines Produktes mit Smp. 127–129° und 1,24 g eines solchen mit Smp. 117–119° (zusammen 61%). Werden die beiden Substanzen aus Alkohol umkristallisiert, so resultiert ein Produkt mit Smp. 119–120°. Der Misch-Smp. mit obigem Produkt beträgt 119–120°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ Ber. C 60,59 H 7,80 N 4,71% Gef. C 60,65 H 7,83 N 4,73%

Essigsäure 1-Äthylamino-1-desoxy-D-fructose. 5,94 g 1-Äthylbenzylamino-1-desoxy-D-fructose, 75 ml 95-proz. Alkohol und 25 ml Eisessig werden mit 1 g 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (448 ml) wird die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol kristallisiert. Man erhält so ein erstes Kristallinat von 3,6 g mit Smp. 144–146° und ein zweites von 0,6 g mit Smp. 140–141° (zusammen 79%). Der Smp. des zweiten Kristallinats steigt nach Umkristallisieren aus Alkohol auf 144–146°. FEHLING'sche Lösung und Methylenblau werden reduziert. $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$ ($c = 1,204$ in Pyridin).

$C_8H_{17}O_5N, C_2H_4O_2$ Ber. C 44,93 H 7,92 N 5,24% Gef. C 44,89 H 7,85 N 5,11%

1-Butylbenzylamino-D-glucose. 18 g D-Glucose, 20 g Butylbenzylamin und 50 ml 50-proz. Essigsäure werden 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Hierauf wird 20 ml Alkohol zugefügt und weitere 5 Min. auf dem Dampfbad belassen. Beim Aufbewahren bei 0° kristallisieren 20 g (62%) eines Produktes mit Smp. 104–105°. Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser steigt der Smp. auf 106–107°; $[\alpha]_D^{24} = -94^\circ$ ($c = 1,086$ in Pyridin). Die Substanz reduziert FEHLING'sche Lösung und Methylenblau.

$C_{17}H_{27}O_5N$ Ber. C 62,75 H 8,36 N 4,30% Gef. C 62,86 H 8,39 N 4,40%

Salzsaure 1-Butylamino-1-desoxy-D-fructose. 16,3 g 1-Butylbenzylamino-1-desoxy-D-glucose, 150 ml 95-proz. Alkohol und 75 ml Eisessig werden mit 2,5 g 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (1120 ml) wird die Hydrierung unterbrochen und der Katalysator durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml 6,5N Salzsäure versetzt und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand, 12,7 g (93%), wird aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 134–135°. Das Produkt reduziert FEHLING'sche Lösung und Methylenblau.

$C_{10}H_{21}O_5N, HCl$ Ber. C 44,20 H 8,16 Cl 13,05% Gef. C 44,16 H 8,32 Cl 12,93%

1-Cyanomethylbenzylamino-1-desoxy-D-fructose. 18 g D-Glucose, 16,1 g Cyanomethylbenzylamin und 5 ml 50-proz. Essigsäure werden 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Dann werden 20 ml Alkohol zugefügt und weitere 5 Min. auf dem Dampfbad belassen. Beim Stehenlassen bei 0° kristallisieren 6,9 g einer Verbindung mit Smp. 145–147°; $[\alpha]_D^{28} = -56,6^\circ$ ($c = 2,0317$ in Pyridin).

$C_{15}H_{20}O_5N_2$ Ber. C 58,43 H 6,54 N 9,09% Gef. C 58,30 H 6,56 N 9,12%

1-Methyl-2-mercapto-4-tetrahydroxybutyl-imidazol. 4,6 g salzsaure 1-Methylamino-1-desoxy-D-fructose, 4,6 g Ammoniumrhodanid und 20 ml 1N Essigsäure werden 2 $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad gehalten. Dann wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit heissem Methanol behandelt, die methanolische Lösung im Vakuum etwas eingeengt und hierauf bei 0° aufbewahrt. Man erhält so 2,92 g (62%) eines Produktes mit Smp. 174–176°. Durch Umkristallisation aus Methanol wird der Smp. auf 194–195° erhöht. $[\alpha]_D^{25} = -17,6^\circ$ ($c = 1,05$ in Pyridin).

$C_8H_{14}O_4N_2S$ Ber. C 41,01 H 6,02 N 11,96 S 13,69%
Gef. „ 41,09 „ 6,09 „ 11,96 „ 13,87%

1-Äthyl-2-mercapto-4-tetrahydroxybutyl-imidazol. 2,69 g essigsäure 1-Äthylamino-1-desoxy-D-fructose, 2,3 g Ammoniumrhodanid und 10 ml 1N Essigsäure werden 2 $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Dann wird heiss filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit heissem Alkohol ausgezogen, die alkoholische Lösung im Vakuum eingeengt und bei 0° aufbewahrt. Man erhält ein erstes Kristallinat von 1,25 g, Smp. 134–135°, und ein zweites von 0,23 g, Smp. 147–149° (zusammen 60%). Umkristallisation aus Alkohol erhöht den Smp. auf 175–176°; $[\alpha]_D^{27} = -36^\circ$ ($c = 1,052$ in Pyridin).

$C_9H_{16}O_4N_2S$ Ber. C 43,53 H 6,50 S 12,91% Gef. C 43,78 H 6,78 S 12,74%

1-Butyl-2-mercapto-4-tetrahydroxybutyl-imidazol. 2,7 g salzsaure 1-Butylamino-1-desoxy-D-fructose, 2,3 g Ammoniumrhodanid und 10 ml 1N Essigsäure werden wie oben für die entsprechende 1-Äthyl-Verbindung beschrieben, behandelt. Der Rückstand der eingedampften

alkoholischen Lösung wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so 0,8 g (29%) eines Produktes vom Smp. 135–137°. Durch Umkristallisation aus Methanol erhöht sich der Smp. auf 144–146°.

$C_{11}H_{20}O_4N_2S$ Ber. C 47,81 H 7,29 S 11,60% Gef. C 47,90 H 7,43 S 11,55%

1-Methyl-4-tetrahydroxybutyl-imidazol-2-on. Zu 2,53 g essigsaurer 1-Methylamino-1-desoxy-D-fructose in 10 ml 1 N Essigsäure werden auf dem Dampfbad langsam 1,62 g Kaliumcyanat in 10 ml Wasser getropft. Dann wird die Reaktionsmischung $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem Dampfbad gehalten. Hierauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Methanol ausgekocht, die methanolische Lösung eingedampft und der Rückstand aus Alkohol-Methanol umkristallisiert. Man erhält so in beinahe quantitativer Ausbeute ein Produkt mit Smp. 159–160°; $[\alpha]_D^{27} = -15^\circ$ ($c = 0,9985$ in Pyridin).

$C_8H_{14}O_5N_2$ Ber. C 44,03 H 6,47 N 12,84% Gef. C 43,69 H 6,54 N 12,78%

SUMMARY

With alkylbenzylamine D-glucose undergoes AMADORI-rearrangement to 1-alkylbenzylamino-1-deoxy-D-fructose. Catalytic hydrogenolysis of the benzyl group gives rise to 1-alkylamino-1-deoxy-D-fructose (alkyl-fructosamine). In this way, the methyl, ethyl and butyl derivatives of fructosamine have been prepared in crystalline form. With isocyanic acid and rhodanic acid the 1-alkylamino-1-deoxy-D-fructoses are converted into imidazole derivatives, as expected for substances of the α -amino-ketone type.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

98. Über Desformyl-Verbindungen des C-Fluorocurarins.

Zur Konstitution des Akuammicins¹⁾

42. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide²⁾

von **Karl Bernauer, W. Arnold, Ch. Weissmann, H. Schmid** und **P. Karrer**

(4. III. 60)

FRITZ, BESCH & WIELAND³⁾ haben beobachtet, dass N-Methyl-C-fluorocurarin (IV) beim fünfstündigen Erhitzen mit 2N-Salzsäure auf 100° in eine neue Verbindung mit $R_C B = 2,49$ und oranger Cer(IV)-sulfat-Reaktion übergeht. Die Substanz zeigt in Wasser ein Indolinspektrum, in 0,1N-Natronlauge ein geringfügig nach längeren Wellen verschobenes Indolinspektrum und in 0,1N Schwefelsäure ein Spektrum mit Maxima bei ca. 240 und 290 $m\mu$. Über die Konstitution des Umwandlungsproduktes haben die genannten Autoren keine Angaben gemacht.

¹⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Genf, 27. Februar 1960.

²⁾ 41. Mitteilung: *Helv.* 43, 141 (1960).

³⁾ H. FRITZ, E. BESCH & TH. WIELAND, *Liebigs Ann. Chem.* 677, 166 (1958).