

¹³C-N.M.R.-UNTERSUCHUNGEN AN MUTAROTATIONS- GLEICHGEWICHTEN VON D-FRUCTOSE UND 1-AMINO-1-DESOXY- D-FRUCTOSE-DERIVATEN (AMADORIVERBINDUNGEN)

WERNER FUNCKE UND ALMUTH KLEMER

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität,
D-44 Münster (Bundesrepublik Deutschland)

(Eingegangen am 19. Dezember 1975; angenommen am 16. März, 1976)

ABSTRACT

The equilibrium mixture of D-fructose (**1**) and Amadori rearrangement products **2-6** in pyridine-*d*₅ has been studied qualitatively and quantitatively by ¹³C-n.m.r. spectra. The position of the equilibrium varies little depending on the substituents at C-1. Generally, 46% of β -D-pyranose, 7% of α -D-pyranose, 30% of β -D-furanose, 12% of α -D-furanose, and 5% of the keto structure were found.

ZUSAMMENFASSUNG

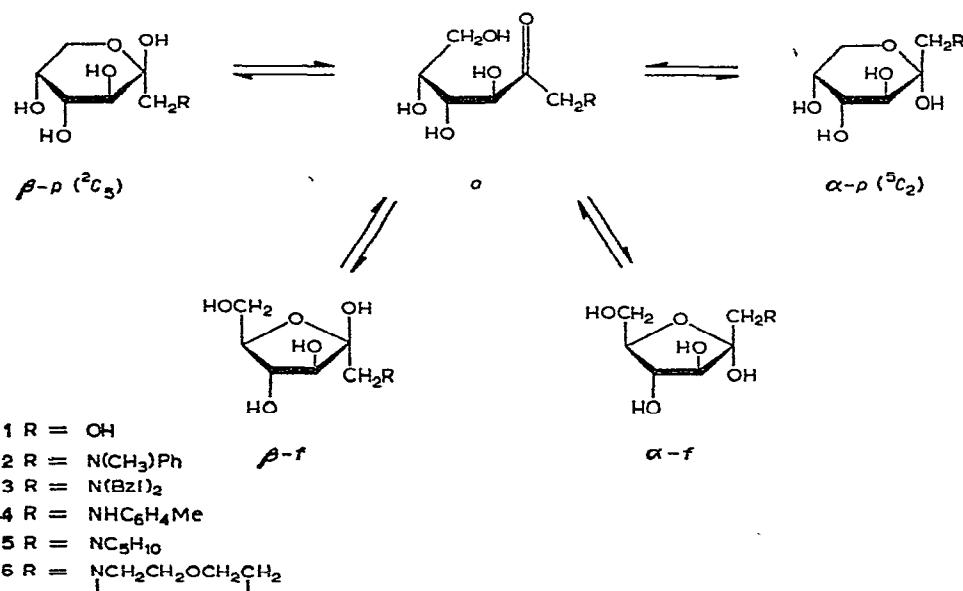
Die Zusammensetzung von Mutarotationsgleichgewichten der D-Fructose (**1**) und Amadoriverbindungen **2-6** in Pyridin-*d*₅ wird ¹³C-n.m.r.-spektroskopisch qualitativ und quantitativ untersucht. Die Gleichgewichtsverhältnisse sind von der Art der Substituenten am C-1 nur wenig abhängig. Größenordnungsmäßig betragen die Anteile etwa 46% β -D-pyranoide, 7% α -D-pyranoide, 30% β -D-furanoide, 12% α -D-furanoide und 5% offenkettige Form.

EINLEITUNG

Kürzlich zeigten wir, daß die Aufklärung der Konfiguration am C-2 und der Ringweite von Amadoriverbindungen¹ mit Hilfe der ¹³C-n.m.r.-Spektroskopie relativ einfach ist². Mutarotationsgleichgewichte der Amadoriverbindungen (allgemein in Pyridin) sind bisher nur ¹H-n.m.r.-spektroskopisch untersucht worden. Mittels 220 MHz-Spektren ließen sich die β -D-pyranoide (β -*p*), α -D-, β -D-furanoide (α -*f*, β -*f*) und in einem Fall auch die offenkettige (*o*) Form nachweisen³. Die gas-chromatographische Analyse der Trimethylsilylderivate von Amadoriverbindungen weist jedoch allgemein auf die Existenz auch offenkettiger Formen hin⁴. Mit Hilfe von ¹³C-n.m.r.-spektroskopischen Untersuchungen an Mutarotationsgleichgewichten der D-Fructose in Deuteriumoxyd⁵⁻⁸ bzw. Dimethylsulfoxid-*d*₆^{2,8} konnte das β -*p*, α -*f*, β -*f* und in Spuren α -*p* nachgewiesen werden. Trimethylsilylderivate von mutarotierter D-Fructose beweisen⁹ aber auch das Vorliegen der offenen Form *o*.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wir untersuchten anhand ^1H -breitbandentkoppelter „partially relaxed Fourier transform“ (PFT) ^{13}C -n.m.r.-Spektren die Mutarotationsgleichgewichte der Verbindungen **1–6** in Pyridin- d_5 bei 33° und konnten für jede Verbindung die fünf theoretisch möglichen Isomeren eindeutig qualitativ und annähernd quantitativ bestimmen. Die folgenden Verbindungen wurden untersucht: D-Fructose (**1**), 1-Desoxy-1-(*N*-methyl-anilino)-D-fructose¹⁰ (**2**), 1-Desoxy-1-(dibenzylamino)-D-fructose¹¹ (**3**), 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-D-fructose¹¹ (**4**), 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose¹¹ (**5**) und 1-Desoxy-1-morpholino-D-fructose¹¹ (**6**).



Von den für die fünf Isomeren der D-Fructose theoretisch zu erwartenden 30 Signalen im ^1H -breitbandentkoppelten ^{13}C -n.m.r.-Spektrum konnten wir 27 auffinden. Durch Änderung der Temperatur und vor allem durch Aufnahme von Spektren in verschiedenen Zeitabständen während der Mutarotation ist zu beobachten, daß jeweils 6 Signale, die von einer isomeren Form hervorgerufen werden, sich charakteristisch in ihrer Intensität verändern. Dadurch können dann Signale, die in ausmutarotierter Lösung dicht beieinanderliegen und ähnliche Intensitäten besitzen, unterschieden werden (vgl. Tabelle I). Die Zuordnung der Signale zu einer bestimmten Konfiguration erfolgte dann anhand von allgemeinen Regeln und Literaturdaten^{5–8}.

Ähnlich wurde bei den Amadoriverbindungen **2–6** verfahren. Auch hier treten in allen Fällen die fünf theoretisch möglichen Isomeren auf. Die wichtigste Zuordnungshilfe ist hier die Beobachtung, daß die ^{13}C -chemische Verschiebung der

TABELLE I

CHEMISCHE ¹³C-VERSCHIEBUNG DER MUTAROTATIONSGEMISCHE VON 1-6^a

Isomere Form ^b	C-Atome	Verbindung					
		1	2	3	4	5	6
β -p	1	67,1	59,9	59,2	51,5	64,0	63,8
	2	100,6	100,5	99,4	99,3	98,1	98,8
	3	71,6	71,0	71,5	71,1	71,7	71,6
	4	72,6	71,8	71,8	71,8	71,7	71,6
	5	71,0	70,6	70,8	70,7	70,6	70,6
	6	65,8	64,3	64,4	64,5	64,0	63,8
β -f	1	65,1	58,5	58,6	50,6	64,0	63,8
		64,7					
	2	105,0	104,4	103,6	103,4	103,3	103,3
	3	79,1	79,1	80,3	79,7	80,5	80,1
	4	84,7	83,6	83,8	84,0	84,7	84,0
	5	78,0	76,6	76,7	77,1	76,7	76,6
α -f	6	65,1	63,6	63,9	63,8	64,0	63,8
		64,7					
	1	66,2	57,5	58,0	49,7	63,7	63,4
						63,3	63,0
	2	107,5	107,8	105,6	106,7	104,5	105,1
	3	84,7	82,6	84,3	83,7	84,7	84,8
α -p	4	85,3	85,7	85,7	84,6	85,6	85,1
	5	79,1	80,0	79,4	78,6	79,5	79,4
	6	63,3	62,8	63,2	62,5	63,7	63,4
						63,3	63,0
α -p	1	65,5			49,9	65,6	64,9
	2	99,8	99,9	97,7	99,0	99,3	97,3
	3	74,1	73,3	73,0	73,5	73,7	73,0
	4						
	5						
	6	61,3		60,4	60,9	60,8	60,8
α	1	68,8	60,3	60,7	52,6	66,6	65,3
	2	217,4	212,1	213,0	211,9	211,7	211,2
	3		78,1	77,7	77,8	78,0	77,9
	4	75,0	74,5	74,2	74,5	74,0	74,2
	5	73,1	72,1	72,5	72,4	72,2	72,3
	6	66,6	64,8	65,2	64,7	64,9	64,7

^aIn Pyridin-d₅ bei 33° gegen Tetramethylsilan als interner Standard (δ -Werte in p.p.m.). Die den Resten (s. Formelschema) entsprechenden ¹³C-n.m.r.-Signale sind hier nicht aufgeführt. ^bBei den Isomeren α -f, α -p und α sind auf Grund von Signalüberlagerungen nicht bei allen Verbindungen sämtliche ¹³C-Signale zu erkennen. ^cEine eindeutige Signalzuordnung ist bei den mit Klammern versehenen Werten und den Atomen C-3-5 nicht vorgenommen worden.

C-2-C-6 mit der des entsprechenden Fructose-Isomeren fast identisch ist. Die stark differierende Verschiebung der C-1-Signale ergibt sich erwartungsgemäß aus den verschiedenen Resten, die am benachbarten Stickstoffatom eine unterschiedliche Elektronendichte bewirken. Die verschiedenen Konfigurationen der Kohlen-

hydratanteile beeinflussen übrigens die ^{13}C -chemische Verschiebung der Reste kaum.

Eindeutig zu bestimmen sind bei fast sämtlichen Isomeren der Verbindungen 1-6 die Signale der C-1, C-2 und C-6; die der C-3-5 können in jedem Fall einem bestimmten Isomeren zugeordnet werden, jedoch nicht einem bestimmten C-Atom, da in der Literatur die Vergleichsdaten erhebliche Widersprüche aufzeigen⁵⁻⁸. Bei einem Vergleich der ^{13}C -chemischen Verschiebungen der verschiedenen Isomeren einer Verbindung untereinander stellt man bei den Verbindungen 1-6 folgende Regelmäßigkeit fest:

C-2 $\sigma < \alpha\text{-}f < \beta\text{-}f < \beta\text{-}p < \alpha\text{-}p$

C-6 $\sigma < \beta\text{-}p \leq \beta\text{-}f \leq \alpha\text{-}f < \alpha\text{-}p$

C-3 bis 5 $\alpha\text{-}f < \beta\text{-}f < \sigma < \beta\text{-}p \approx \alpha\text{-}p$

(< bedeutet: ^{13}C -chemische Verschiebung zu tieferem Feld als)

Außerdem liegt die Summe der ^{13}C -chemischen Verschiebungen der C-2-6 sämtlicher Isomeren der D-Fructose bei tieferem Feld als die der entsprechenden Isomeren der Amadoriverbindungen. Die vorliegenden Daten zeigen weiterhin eindeutig, daß bei den D-Fructose-Isomeren das C-1- bei tieferem Feld als das C-6-Signal erscheint. Bei Methylfructosiden ist das umgekehrt^{1,2}.

TABELLE II

PROZENTUALE VERTEILUNG^a DER ISOMEREN VON 1-6

Verbindung	Isomere Form				
	$\beta\text{-}p$	$\beta\text{-}f$	$\alpha\text{-}f$	$\alpha\text{-}p$	σ
1	43 \pm 4	35 \pm 3	15 \pm 2	5 \pm 1	2 \pm 1
2	49 \pm 4	32 \pm 3	5 \pm 1	5 \pm 1	9 \pm 1
3	44 \pm 4	30 \pm 3	12 \pm 2	7 \pm 1	7 \pm 1
4	46 \pm 4	30 \pm 3	13 \pm 1	6 \pm 1	5 \pm 1
5	47 \pm 5	25 \pm 3	13 \pm 2	9 \pm 2	6 \pm 1
6	47 \pm 5	30 \pm 3	11 \pm 2	7 \pm 1	5 \pm 1

^aIn Pyridin-*d*₅ bei 33°, 2 Tage nach dem Auflösen der Substanzen. Es wurden nur die Signalintensitäten der C-Atome mit gleichen Substituenten verglichen.

Auffällig ist, daß bei allen Verbindungen trotz der erheblich differierenden Reste die prozentualen Anteile der Formen $\beta\text{-}p$, $\alpha\text{-}p$, $\beta\text{-}f$, $\alpha\text{-}f$ und σ sehr ähnlich sind (s. Tabelle II). Unterschiedliche Elektronendichte am Stickstoffatom und auch sterische Faktoren der Reste haben hierbei also keinen entscheidenden Einfluß.

Die Effekte, die zu den sehr verschiedenen prozentualen Anteilen der Isomeren jeweils einer Verbindung führen, sind schwer abzuschätzen. Zweifellos spielen hier die Temperatur und vor allem die Art des Lösungsmittels eine große Rolle³.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die ¹H-breitbandenkoppelten 22,63-MHz-„partially relaxed Fourier transform“-¹³C-n.m.r.-Spektren wurden mit einem WH 90-Spektrometer der Fa. Bruker gemessen. Zur Aufnahme der Spektren wurden jeweils 400 mg Substanz in Pyridin-*d*₅ (1,0–1,5 ml) gelöst. Bis zu 60000 scans wurden gegen Tetramethylsilan (δ 0), welches als innerer Standard diente, gemessen.

DANK

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Ausserdem möchten wir Frau U. Asmus und Herrn Dr. K. Wilhelm für die sorgfältige Aufnahme der ¹³C-Spektren danken.

LITERATUR

- 1 J. E. HODGE, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 10 (1955) 169–205.
- 2 W. FUNCKE UND A. KLEMER, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1975) 1232–1235.
- 3 S. B. TJAN UND G. A. M. VAN DEN OUWELAND, *Tetrahedron*, 30 (1974) 2891–2897.
- 4 M. L. WOLFROM, N. KASHIMURA UND D. HORTON, *J. Agric. Food Chem.*, 22 (1974) 791–795.
- 5 D. DODDRELL UND A. ALLERHAND, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 2779–2781.
- 6 L. QUE, JR. UND G. R. GRAY, *Biochemistry*, 13 (1974) 146–153.
- 7 A. S. PERLIN, P. HERVE DU PENHOAT UND H. S. ISBELL, *Adv. Chem. Ser.*, 117 (1974) 39–50.
- 8 P. HERVE DU PENHOAT UND A. S. PERLIN, *Carbohydr. Res.*, 36 (1974) 111–120.
- 9 H.-C. CURTIUS, M. MÜLLER UND J. A. VÖLLMIN, *J. Chromatogr.*, 37 (1968) 216–224.
- 10 F. WEYGAND, H. SIMON UND R. VON ARDENNE, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 3117–3121.
- 11 J. E. HODGE UND B. E. FISHER, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 99–107.
- 12 A. S. PERLIN, N. CYR, H. J. KOCH UND B. KORSCH, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 222 (1973) 935–942.