

UMSETZUNG VON D-GLUCOSE MIT DIETHYLMONIUMTARTRAT: ISOLIERUNG VON 3,5-DIHYDROXY-6-METHYL-2H-PYRAN-2-ON SOWIE NACHWEIS CYCLISCHER AMINOREDUKTONE ALS REDUKTON- METHYLÄTHER

HELMUT PEHR, GEBHARD MANNINGER UND THEODOR SEVERIN

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, D 8000 München 2, (Bundesrepublik Deutschland)

(Eingegangen am 31. März 1977; angenommen am 30. Juni 1977)

ABSTRACT

Heating of D-glucose with diethylammonium tartrate to about 130° gave a dark-brown reaction mixture from which 3,5-dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one and the cyclic amino reductones were isolated. The major amino reductone 4-(diethylamino)-1,3-dihydroxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-one was determined by g.l.c. after treatment with methanol-p-toluenesulfonic acid to give 3-hydroxy-1,4-dimethoxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-one and 1,3,4-trimethoxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-one.

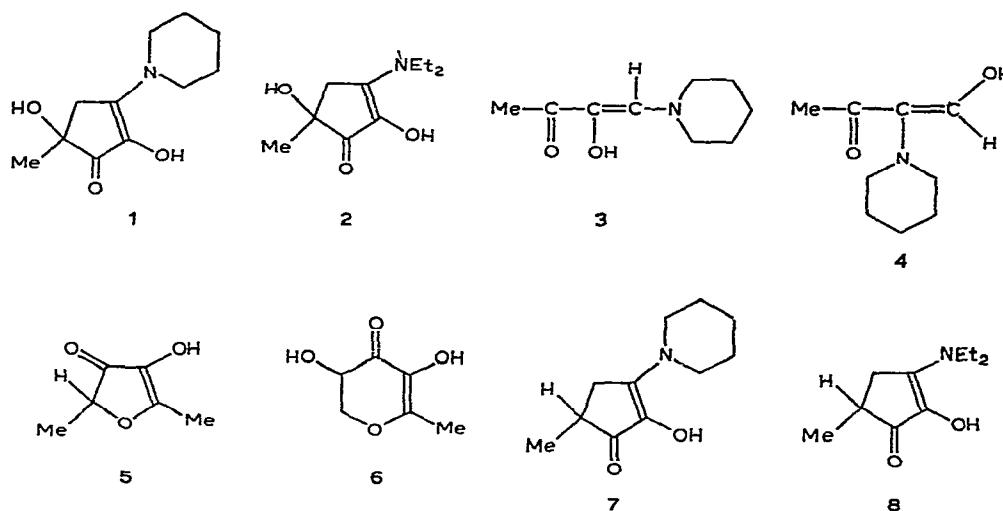
ZUSAMMENFASSUNG

Erhitzt man D-Glucose mit Diethylammoniumtartrat auf etwa 130°, so wird 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on gebildet. Das als Hauptprodukt isolierte cyclische Aminoreduktion 4-(Diethylamino)-1,3-dihydroxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on ergibt mit Methanol-p-Toluolsulfinsäure unter Abspaltung der Aminfunktion 3-Hydroxy-1,4-dimethoxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on und 1,3,4-Trimethoxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on, die gaschromatographisch bestimmbar sind.

EINLEITUNG

Die nichtenzymatische Bräunung von Lebensmitteln wird im wesentlichen durch Umsetzungen reduzierender Zucker mit Aminosäuren und Proteinen verursacht. Damit sind überwiegend primäre Amine — im Eiweiß die Lysinseitenkette — für derartige Reaktionen verantwortlich. Auch mit sekundären Aminen können sich charakteristische Zuckerumwandlungsprodukte bilden. So entstehen Substanzen mit Brotaroma, wenn man L-Prolin oder Hydroxy-L-prolin mit D-Glucose, Dihydroxy-aceton oder Glycerinaldehyd erhitzt¹.

D-Glucose reagiert mit primären und sekundären Aminen zunächst gleichartig. Ueber Aldosylamine bilden sich durch Amadoriumlagerungen N-substituierte 1-Desoxy-1-amino-fructosen. Im weiteren Reaktionsverlauf beobachtet man jedoch



deutliche Unterschiede. Aus Zuckern bzw. Zuckerbruchstücken und primären Aminen werden Heterocyclen, wie Pyrrole und Pyridone gebildet. Mit sekundären Aminen sind derartige Ringverbindungen natürlich nicht erhältlich.

Erhitzt man D-Glucose mit Piperidiniumacetat, so entsteht in relativ großer Menge 1,3-Dihydroxy-1-methyl-4-(N-piperidino)-cyclopent-3-en-2-on² (**1**).

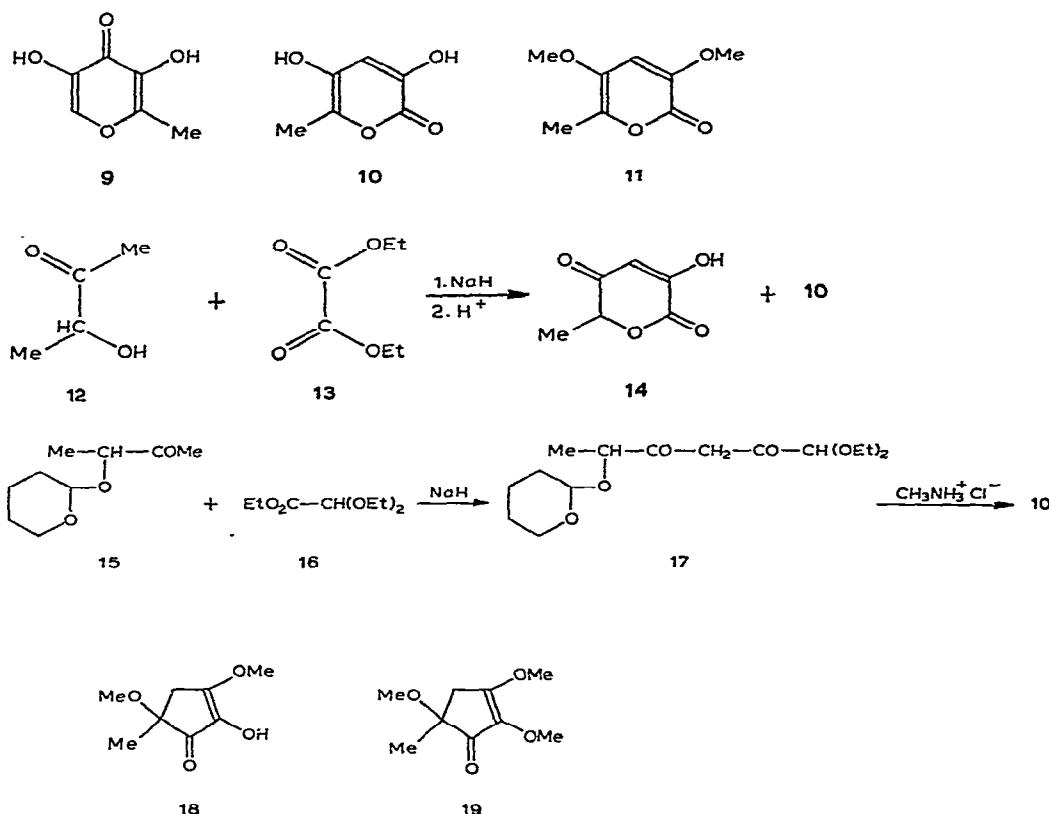
Hodge und Mitarbeiter³ haben auch die Thermolyse von 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose eingehend untersucht. Sie erhitzten diesen Aminozucker auf 105° und analysierten die im Vakuum übergehenden Verbindungen. Als interessante Produkte konnten neben **1** die Aminoreduktone **3** und **4** nachgewiesen werden.

Kürzlich erschien eine Veröffentlichung über die thermische Zersetzung von 1-Desoxy-1-L-prolino-D-fructose⁴. Als flüchtige Reaktionsprodukte wurden die Heterocyclen 2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanon (**5**) und 2,3-Dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-on (**6**) identifiziert. Die gleichen Verbindungen bilden sich bei der Umsetzung von Zuckern mit primären Aminen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wir haben D-Glucose mit Diäthylammoniumtartrat in Abwesenheit von Lösungsmitteln auf 130° erhitzt. Aus der tiefbraunen Schmelze sind die Aminoreduktone **2** und **8**, das Dihydro- γ -pyron **6**, das 3,5-Dihydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on (**9**) sowie das bisher in der Literatur nicht beschriebene 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (**10**) isolierbar.

Das α -Pyron **10** zeigt im I.r.-Spektrum eine Carbonylbande bei 1695 cm⁻¹ und unterscheidet sich damit deutlich von dem isomeren γ -Pyron **9** (CO, 1645 cm⁻¹). Carbonylschwingungsbanden um 1700 cm⁻¹ werden auch für andere α -Pyrone in der Literatur angegeben⁵. Im N.m.r.-Spektrum findet man für die Methylgruppe und das ringständige Proton jeweils Singulets bei τ 7,72 und τ 3,10. Mit Eisen(III)chlorid



gibt **10** eine intensive Violettfärbung. Durch Alkylierung mit Thallium(I)ethylat und Methyljodid ist der Dimethyläther **11** darstellbar.

Die angenommene Struktur ergibt sich auch aus einer unabhängigen Synthese. Kondensiert man äquimolare Mengen 3-Hydroxybutan-2-on (**12**) und Oxalsäure-diethylester (**13**) mit Natriumhydrid als Base, so erhält man nach Ansäuern ein Gemisch der Tautomeren **10** und **14**, die sich durch fraktionierte Sublimation trennen lassen. Das so gewonnene α -Pyron **10** ist den Spektren nach identisch mit dem aus D-Glucose erhaltenen Produkt. Erhitzt man das Ketolacton **14** mit Säuren, so lagert es sich in das Dihydroxy- α -pyron **10** um. Im N.m.r.-Spektrum von **14** erscheint die Methylgruppe als Dublett bei τ 8,31 (J 8 Hz). Für die Lacton- und Ketocarbonylgruppe findet man im I.r.-Spektrum Banden bei 1725 cm^{-1} und 1715 cm^{-1} . Läge ein Fünfringlacton vor, so müßten Banden bei höheren Frequenzen auftreten.

In einer unerwarteten Reaktionsfolge, die im Formelschema wiedergegeben ist, erhielten wir **10** auch auf einem anderen Weg. In der Absicht ein Hydroxypyrrrol-derivat darzustellen, erhitzten wir das Kondensationsprodukt **17** aus 3-(Tetrahydro-2-pyranoyl)butan-2-one (**15**) und Diethoxyessigsäureethylester (**16**) mit Methylammoniumchlorid. Ueberraschenderweise erhielten wir ohne Zusatz eines Oxidationsmittels das α -Pyron **10**. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, daß auch 2,3-

Dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4*H*-pyran-4-on (**6**) zum 3,5-Dihydroxy-2-methyl-4*H*-pyran-4-on (**9**) oxidiert wird. Es muß noch geprüft werden, ob dieses α -Pyron in Lebensmitteln auftritt.

Die Verbindung **7** wurde früher durch Dehydratisierung und anschliessende katalytische Hydrierung aus **1** dargestellt⁷. Unsere Versuche zeigen, daß Aminoreduktone der Struktur **8** auch aus Zucker gebildet werden.

Da die Aminoreduktone **2** und **8** in relativ großer Menge entstehen, stellt sich die Frage, ob analoge Produkte auch bei der Umsetzung von Zuckern mit primären Aminen, Aminosäuren oder Eiweißstoffen entstehen. Wir haben eine empfindliche Nachweismethode ausgearbeitet, mit deren Hilfe das Reduktonsystem unabhängig von der Art des Aminrestes erfasst werden kann. Erhitzt man **2** in Methanol unter Zusatz von *p*-Toluolsulfinsäure, so bilden sich der Dimethyläther **18** und der Trimethyläther **19**. Bei kurzer Reaktionszeit (~30 min) entsteht ganz überwiegend **18**. Diese Methyläther sind gaschromatographisch leicht nachweisbar. Es zeigte sich jedoch, daß beim Erhitzen von D-Glucose mit primären Aminen in neutraler Lösung derartige Aminoreduktone in bemerkenswerter Menge nicht gebildet werden. Jedenfalls konnten wir unter den von uns angewandten Bedingungen über die Methyläther **18** und **19** Reduktone dieser Struktur nicht nachweisen. In Kontrollversuchen wurden wechselnde Mengen des Aminoreduktions **2** dem Dichlormethan-Extrakt des D-Glucose-Methylammoniumtartrat-Reaktionsgemisches zugesetzt. Eine Menge von 0.1% (bezogen auf D-Glucose) ist mit dieser Methode ohne Schwierigkeiten nachweisbar.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Chromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel PSC-Fertigplatten Merck F₂₅₄ (2 mm Schichtdicke) ausgeführt. Die I.r.-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer 257 Grating Infrared Spektrophotometer bestimmt. Die Massenspektren bestimmten wir mit einem Varian CH 7 Mass-Spektrometer (70 eV). Die N.m.r.-Spektren wurden mit einem Varian T 60 N.m.r.-Spektrometer (60 MHz) aufgenommen; als internen Standard benutzten wir Tetramethylsilan. Die G.l.c.-Analysen führten wir mit einem Varian Aerograph Series 2800 mit eingebautem Splitter durch: Stahlsäule, 5% OV 17 auf Chromosorb W, 60–80 mesh, 5 m Länge, 3 mm int. Diam.; Säulentemp. 80–250°, 4°/min; Detektortemp. 250°; Injektortemp. 280°; Gasdurchfluß 30 ml/min.

Umsetzung von D-Glucose mit Diethylammoniumtartrat. — Eine Mischung von D-Glucose (1,0 mol) und Diethylammoniumtartrat (1,0 mol) wird im Oelbad erhitzt, bis die Reaktionsmischung eine Temperatur von 130° angenommen hat. Man beläßt auf dieser Temperatur 30 min. Die erkaltete Schmelze wird in Wasser gelöst und 12 h im Perkolator mit Dichlormethan extrahiert. Die braune organische Phase trocknet man über Na₂SO₄ und dampft im Vakuum ein.

- *Isolierung von 4-(Diethylamino)-1,3-dihydroxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on (2).*
- Erhaltenes Oel kristallisiert beim Stehen im Eisschrank nach etwa 3 Tagen

durch. Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff ergibt farblose Kristalle; Schmp. 167° (Ausb. 7%, bez. auf D-Glucose); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3270, 2970, 1670, 1530, 1435, 1360, 1210, 1080, 810, 800, 755 cm^{-1} ; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,77 (t, 6 H, J 7 Hz), 8,53 (s, 3 H), 7,33 (s, 2 H), 6,40 (q, 4 H, J 7 Hz); M.s.: m/e 199(100,M $^{+}$), 184(78)182(80), 170(39), 166(58), 156(61), 153(67), 152(72), 128(40), 110(37), 98(42), 96(66), 72(70), 58(63), 55(65), 43(66).

Anal. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (199,25): C, 60,28; H, 8,60; N, 7,03. Gef.: C, 60,37; H, 8,49; N, 7,02.

Isolierung von 4-(Diethylamino)-3-hydroxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on (8). — Die Mutterlauge wird nach Abtrennen von **2** eingedampft und bei etwa 0,1 torr bis 140° destilliert. Das Destillat trennt man gaschromatographisch auf und sammelt die Substanz (R_T 55 min) in einer luftgekühlten Glasskapillare; farblose Kristalle, Schmp. 143° (Ausb. 1%); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3200, 2950, 1665, 1535, 1400, 1340, 1196, 1055, 985, 670 cm^{-1} ; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,88 (d, 3 H, J 5,5 Hz), 8,78 (t, 6 H, J 5 Hz), 7,90–7,0 (m, 3 H), 6,53 (q, 4 H, J 5 Hz); M.s.: m/e 183(92,M $^{+}$), 168(90), 154(100), 140(48), 110(72), 98(29), 85(18), 55(53), 43(98).

Isolierung von 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (10). — Die Substanz mit G.l.c.-Peak (R_T 48 min) wird in luftgekühlter Glaskapillare gesammelt; farblose Kristalle, Schmp. 171° (Ausb. 0,15%, bez. auf D-Glucose); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3400, 1695, 1630, 1510, 1360, 1130, 1105, 720 cm^{-1} ; N.m.r. (CD_3OD): τ 7,72 (s, 3 H), 3,10 (s, 1 H); M.s.: m/e 142 (60,M $^{+}$), 113(35), 96(20), 85(100), 71(40), 68(70), 67(40).

Anal. Ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142,11): C, 50,70; H, 4,26. Gef.: C, 50,65; H, 4,29.

Darstellung von 3-Hydroxy-6-methyl-(2H,5H,6H)-pyran-2,5-dion (14) und 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (10). — In eine Suspension von NaH (1,5 g, 60 mmol) in Cyclohexan (30 ml) gibt man Oxalsäurediethylester (3,1 g, 20 mmol) (**13**). Unter Rühren bei Raumtemperatur wird 3-Hydroxybutan-2-on (**12**, 1,7 g, 20 mmol) in kleinen Anteilen zugefügt. Nach 1 h säuert man mit verd. HCl an und schüttelt mit Essigsäureethylester aus. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird **14** bei 0,1 torr und 65° sublimiert; farblose Kristalle (Ausb. 34%), Schmp. 115°; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3140, 1725, 1715, 1635, 1385, 1330, 1250, 1195, 950, 880, 795 cm^{-1} ; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,31 (d, 3 H, J 8 Hz), 4,90 (q, 1 H, J 8 Hz), 3,79 (s, 1 H); M.s.: m/e 142 (100,M $^{+}$), 125(28), 114(8), 98(41), 97(87), 71(65), 70(71), 69(78), 55(40), 53(83), 43(97).

Anal. Ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142,11): C, 50,70; H, 4,26. Gef.: C, 50,59, H, 4,32.

Anschließend sublimiert **10** bei 0,1 torr und 90°.

Umwandlung von 14 in 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (10). — In 3M HCl (10 ml) gibt man **14** (1,0 g) und kocht 30 min unter Rückfluß. Nach Erkalten wird mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Man dampft das Lösungsmittel im Vakuum ein und destilliert **10** bei 0,1 torr und 90°; farblose Kristalle (Ausb. 60%), Schmp. 171°; den Spektren nach identisch mit dem aus D-Glucose erhaltenen Produkt.

Darstellung von 3-(Tetrahydro-2-pyranyloxy)butan-2-on (15). — Aequimolare Mengen von 3-Hydroxybutan-2-on und 2,3-Dihydropyran werden nach Zugabe von einem Tropfen conc. HCl 10 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschliessend

destilliert man **15** bei 20 torr und 120°; farblose Flüssigkeit (Ausb. 75%); $\nu_{\max}^{\text{film auf NaCl}}$ 2940, 2860, 1720, 1445, 1355, 1130, 1040 cm⁻¹; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,1–8,9 (m, 9 H), 7,88 (s, 3 H), 6,8–5,7 (m, 3 H), 5,4 (m, 1 H); M.s.: m/e 172 (80, M^+), 126(40), 125(45), 112(50), 97(10), 83(20), 70(8), 59(12), 43(100).

Darstellung von 1,1-Diethoxy-5-(tetrahydro-2-pyranloxy)hexan-2,4-dion (17). — Zu einer Suspension aus Diethoxyessigsäureäthylester (**16**, 0,2 mol) und NaH (0,2 mol) tropft man langsam **15** (0,1 mol) zu. Der Ansatz wird dann auf 60° erwärmt. Nach beginnender Gasentwicklung röhrt man 30 min unter Eiskühlung. Das Reaktionsgemisch wird auf ein Gemisch von Eis und verd. Essigsäure gegossen und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wäscht man mit NaHCO_3 -Lösung (2×), entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und destilliert **17** bei 0,1 torr und 115°; hellgelbes Oel (Ausb. 70%); $\nu_{\max}^{\text{film auf NaCl}}$ 2960, 2920, 2860, 1740, 1720, 1610, 1440, 1330, 1140, 1040, 980, 820 cm⁻¹; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,8–8,6 (t, 6 H, J 10 Hz), 8,5–8,7 (m, 3 H), 8,0–8,7 (m, 6 H), 6,5–5,0 (m, 9,5 H), 4,5 (s, 0,5 H), 3,8 (s, 0,5 H), 3,65 (s, 0,5 H); M.s.: m/e 302 (1, M^+), 274(2), 257(40), 212(30), 184(50), 173(66), 155(50), 129(40), 128(50), 127(60), 103(100), 94(60), 85(95), 75(80), 67(60).

Darstellung von 3,5-Dihydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (10). — In p-Dioxan-Wasser (1:1, v/v, 25 ml) wurde **17** (3 g) gelöst und mit Methylaminlösung (5 ml, 35% wäsr. Lösung) versetzt. Nach 5 min säuert man mit 3M HCl an und kocht 10 min unter Rückfluß. Die braune Reaktionsmischung wird nach dem Erkalten mehrfach mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und sublimiert **10** bei 0,1 Torr und 90°; farblose Kristalle (Ausb. 6%), Schmp. 170°; den Spektren nach identisch mit dem aus D-Glucose erhaltenen Produkt.

Darstellung von 3-Hydroxy-1,4-dimethoxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on (18) und 1,3,4-Trimethoxy-1-methyl-3-cyclopenten-2-on (19). — In Methanol (20 ml) wird **2** (1 g) unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure (0,2 g) 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration über eine kurze Al_2O_3 -Säule (Aktivität III) engt man im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel-P.s.c.-Fertigplatten mit Benzol-Ethylacetat (1:1, v/v als Laufmittel). Die fluoreszenzlöschenden Zonen bei R_F 0,5 und R_F 0,65 werden ausgekratzt und mit Aceton eluiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum destilliert man **18** und **19** bei 0,1 torr und 90°.

Verbindung 18: Farblose Kristalle (Ausb. 25%); bei einer Erhitzungszeit von 30 min entsteht **18** in einer Ausbeute von 60%), Schmp. 121°; R_F 0,5; ν_{\max}^{KBr} 3280, 2960, 1715, 1620, 1470, 1405, 1360, 1120, 1015, 860, 780 cm⁻¹; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,59 (s, 3 H), 7,51 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 6,80 (s, 3 H), 5,83 (s, 3 H); M.s.: m/e 172 (11, M^+), 142(61), 127(22), 112(20), 97(28), 83(47), 69(73), 55(69), 43(100).

Anal. Ber. für $C_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ (172,18): C, 55,81; H, 7,02. Gef.: C, 55,87; H, 6,88.

Verbindung 19: Farbloses Oel (Ausb. 30%); R_F 0,65; $\nu_{\max}^{\text{film auf NaCl}}$ 2960, 1720, 1640, 1470, 1335, 1210, 1115, 1995, 690 cm⁻¹; N.m.r. (CDCl_3): τ 8,51 (s, 3 H), 7,63 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 6,79 (s, 3 H), 6,08 (s, 3 H), 5,79 (s, 3 H); M.s.: m/e 185 (39, M^+), 171(85), 155(96), 143(18), 127(31), 97(15), 83(27), 69(75), 55(32), 43(100), 41(98).

Anal. Ber. für $C_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186,21): C, 58,05; H, 7,58. Gef.: C, 58,17; H, 7,51.

LITERATUR

- 1 H. SHIGEMATSU, S. SHIBATA, T. KURATA, H. KATO, UND M. FUJIMAKI, *J. Agr. Food Chem.*, 23 (1975) 233–237.
- 2 J. E. HODGE UND C. E. RIST, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1953) 316–322.
- 3 F. D. MILLS, B. G. BAKER, UND J. E. HODGE, *Carbohydr. Res.*, 15 (1970) 205–213.
- 4 F. D. MILLS UND J. E. HODGE, *Carbohydr. Res.*, 51 (1976) 9–21.
- 5 C. J. POUCHERT, *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, 1970, p. 314.
- 6 A. FERETTI UND P. FLANAGAN, *J. Agr. Food Chem.*, 21 (1973) 35–37.
- 7 F. WEYGAND, H. SIMON, W. BITTERLICH, J. E. HODGE, UND B. E. FISHER, *Tetrahedron*, 6 (1953) 123–138.