

Note

Über den oxidativen Kettenbruch von Amadoriverbindungen zu Formamidinium-D-arabinonaten

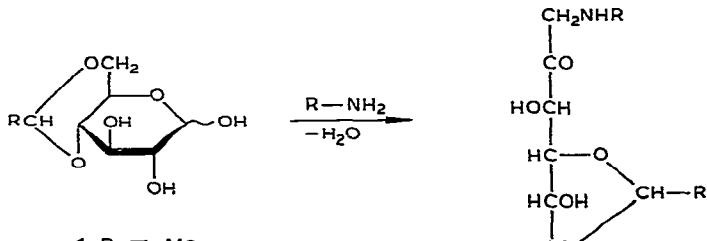
WERNER FUNCKE, ALMUTH KLEMER UND ELKE MEISSNER

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Orléans-Ring 23, D-4400 Münster (Bundesrepublik Deutschland)

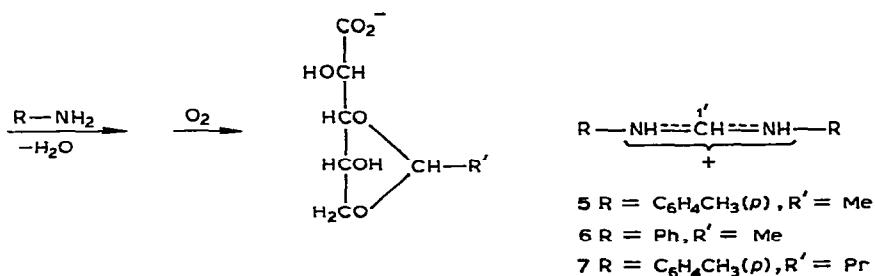
(Eingegangen am 2. Februar 1978; angenommen in revidierter Form am 9. Mai 1979)

Wie bekannt¹, lassen sich durch Umsetzung von 4,6-*O*-Benzyliden- β -D-gluco-pyranose mit Aminen sehr gut 1-*N*-Alkyl- oder 1-*N*-Aryl-4,6-*O*-benzyliden-1-desoxy-D-fructosen (Amadoriverbindungen²) gewinnen. Diese liegen im festen Zustand in offenketiger Form vor. Im Rahmen unserer spektroskopischen Untersuchungen zur Kenntnis der Mutarotationsgleichgewichte von Amadoriverbindungen^{3–6} übertrugen wir dieses Verfahren auf 4,6-*O*-Ethyliden- (**1**) bzw. 4,6-*O*-Butyliden- β -D-glucopyranose (**2**).

Während wir beim Einsatz primärer und sekundärer aliphatischer bzw. sekun-



3 R = Me
4 R = Pr



därer aromatischer Amine glatt die zugehörenden Amadoriverbindungen erhielten⁶, gelang dieses nicht mit primären aromatischen Aminen. Auch die entsprechenden primären 1-(*N*-Aryl)-glycosylamine, die wir ohne Probleme gewinnen konnten, ließen sich unter den üblichen Bedingungen¹ nicht zu ihren Amadoriprodukten umlagern, obwohl das Reduktionsvermögen der Reaktionslösungen gegenüber Methylenblau² Hinweise auf ihre Bildung gaben. Statt dessen kristallisierten aus den tiefroten Reaktionslösungen auch bei Abwesenheit von Säure als Katalysator stets nach einiger Zeit farblose, relativ stabile, hochschmelzende Substanzen aus, die sich als Formamidiniumsalze der 3,5-*O*-Alkylden-*D*-arabinonsäure (**5–7**) herausstellten.

Folgende Verbindungen wurden dargestellt: *N*¹,*N*²-(Di-*p*-tolyl)-(**5**) und *N*¹,*N*²-Diphenyl-formamidinium-3,5-*O*-ethyliden-*D*-arabinonat (**6**) und *N*¹,*N*²-(Di-*p*-tolyl)-formamidinium-3,5-*O*-butyldien-*D*-arabinonat (**7**).

Die C,H,N-Analysen der Verbindungen **5–7** entsprechen einem Typ, der aus Amin- und Kohlenhydratkomponente im Verhältnis 2:1 aufgebaut ist. Die Strukturen wurden auf spektroskopischen und chemischen Wegen aufgeklärt.

Die ¹H-n.m.r.-Daten zwischen δ 4,2 und 3,2 beweisen, daß die Acetalstrukturen erhalten geblieben sind. Die Kopplungskonstanten—with Hilfe eines 270 MHz-Spektrums an Verbindung **5** demonstriert—weisen auf eine Sesselkonformation⁶ dieser Sechsringe hin. Ebenso belegen die ¹³C-n.m.r.-Daten der Verbindungen **5–7** das Vorliegen der 3,5-*O*-Acetalringe⁷. Typisch für derartige Strukturen sind die ¹³C-chemischen Verschiebungen der C-3- und C-5-Signale zu relativ tiefem und die des

TABELLE I

¹³C-N.M.R. DATEN DER VERBINDUNGEN **5–7**^a

Atom	Chemische Verschiebung der Verbindung		
	5	6	7
C-1'	148,1	148,4	148,4
C-1	175,1	175,0	175,4
C-2	68,3	68,2	68,5
C-3	82,3	82,2	82,3
C-4	59,8	59,7	60,0
C-5	70,5	70,4	71,4
C-Atome der Reste R	141,8 131,9 129,5 118,7 20,3	144,6 129,1 118,9 114,0	141,6 132,1 129,5 118,7 20,3
C-Atome der Reste R'CH	98,1 20,3	98,1 20,4	101,1 35,9 17,1 13,7

^aIn Dimethylsulfoxid-*d*₆ Lösung bei 30°.

TABELLE II

¹H-N.M.R.-DATEN DER VERBINDUNGEN 5-7 BEI 30°

Atom	Chemische Verschiebung der Verbindung (δ)		
	5 ^a	6 ^b	7 ^b
H-1'	7,99 (s)	8,24 (s)	8,29 (s)
H-2	4,45 (d, $J_{2,3}$ 1,5 Hz)	4,30 (s)	4,30 (d, $J_{2,3}$ 5 Hz)
H-3	3,75 (dd, $J_{3,4}$ 9,5 Hz)		
H-4	3,82 (ddd, $J_{4,5a}$ 10,0 Hz)	3,97–3,30 (m)	4,15–3,20 (m)
H-5 _e	4,05 (dd, $J_{4,5e}$ 5,1 Hz)		
H-5 _a	3,39 (dd, $J_{5e,5a}$ 10,0 Hz)		
H-Atome der Reste R	7,25–7,04 (m), 2,28 (s)	7,50–6,40 (m)	7,27–7,00 (m), 2,29 (s)
H-Atome der Reste R' CH	4,62 (q, J 5,0 Hz) 1,18 (d, J 5,0 Hz)	4,62 (q, J 5 Hz) 1,18 (d, J 5 Hz)	4,60 (q, J 5 Hz) 1,65–0,78 (m)

^aLösungsmittel: *N,N*-Dimethylformamid, 270 MHz-Spektrum. ^bLösungsmittel: Dimethylsulfoxid-*d*₆, 100 MHz-Spektrum.

C-4-Signals zu relativ hohem Feld⁸ gegenüber unsubstituierten Kohlenhydratkettchen.

Auf die Existenz einer Carbonsäurefunktion bei den Verbindungen 5–7 weisen bereits die breiten OH-Banden in den i.r.-Spektren hin. Die ¹³C-n.m.r.-Spektren zeigen ebenfalls charakteristische Carbonsäure-Resonanzen um δ 175; die ¹³C-off resonance-Spektren bestätigen, daß diese C-Atome kein Proton tragen⁹.

Die ¹³C-n.m.r.-Resonanzen bei δ 148 sind einer Aldimin-Struktur zuzuordnen. Die ¹³C-off resonance-Spektren belegen, daß diese C-Atome jeweils ein Proton tragen⁹. Dieses Proton erscheint als Singulett in den ¹H-n.m.r.-Spektren bei δ ~8. Diese ¹H-chemische Verschiebung stimmt gut überein mit der des Aldiminprotons von *N*¹,*N*²-Diphenylformamidin¹⁰ in Polysol-*d* (δ 8,11).

Die Massenspektren von 5–7 runden schließlich den Strukturbeweis ab. Die Peaks mit der höchsten Masse entsprechen den *N*¹,*N*²-diaryl-substituierten Formamidinen. Im Falle der Verbindung 5 wurde dies durch hochauflösende Massenspektrometrie eindeutig bewiesen.

Durch saure Spaltung des Acetalrings konnte aus Verbindung 1 das D-Arabinon-säure-1,4-lacton isoliert und somit der Aufbau der Kohlenhydratkomponente auch auf chemischem Wege abgesichert werden.

Die Bildung der Verbindungen 5–7 ist recht einleuchtend, wenn man zunächst aus der Aldose (1 oder 2) und dem Amin die intermediäre Entstehung des Amadori-produktes (3 oder 4) annimmt. Dies ist auf Grund der Reaktionsbedingungen und des Reduktionsverhaltens der Reaktionslösungen gerechtfertigt. Das Verhalten der Amadoriverbindungen (2 oder 4) steht in Analogie zu dem der 1-Desoxy-1-(*p*-toluidino)-D-fructose, die allerdings erst bei der katalytischen Oxidation in ammoniaka-

lischer Lösung unter Kettenbruch zwischen C-1 und C-2 des D-Fructoseteils zu D-Arabonsäure, Kohlendioxyd und *p*-Toluidin abgebaut wird¹¹. Bekannt ist ferner, daß Acetonylanilin, welches als einfache Modellsubstanz für den hier zur Diskussion stehenden oxidative Kettenbruch anzusehen ist, beim Stehenlassen an der Luft ein zu 3 (oder 4) ähnliches Verhalten zeigt¹². Als einzige Carbonsäure ist Essigsäure nachweisbar.

Die bei uns zusätzlich auftretenden *N*¹,*N*²-disubstituierten Formamidine sind möglicherweise über das primär gebildete entsprechende *N*-Formylarylamino mit überschüssigem Amin entstanden. Der Mechanismus bedarf jedoch noch eingehender Untersuchung.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die Schmelzpunkte wurden mit einem Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien, bestimmt, Drehwerte mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter 141, 1 dm-Küvette. Aufgezeichnet wurden die Spektren mit folgenden Geräten: i.r.-Spektrometer Perkin-Elmer-Infracord vom Typ 257; ¹H-n.m.r.-Spektrometer Varian HA-100 bzw. WH 270 der Firma Bruker und ¹³C-n.m.r.-Spektrometer WH 90 der Firma Bruker.

*N*¹,*N*²-(*D*-*p*-tolyl)formamidinium-3,5-O-ethyliden-D-arabinonat (5). — 4,6-O-Ethyliden-D-glucose (**1**, 2,06 g, 10 mmol) wurde mit *p*-Toluidin (1,18 g, 11 mmol) in 20 mL absolutem Methanol unter Zugabe von 0,2 mL Eisessig 180 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen blieb das Reaktionsgemisch bei 30° stehen; die Lösung verfärbte sich tiefrot. Nach 3–10 Tagen fielen farblose, nadelförmige Kristalle aus, die abgenutscht, mit kaltem absoluten Ethanol und anschließend mit Ether gewaschen wurden (Ausb. 0,45 g, 11%, bezogen auf **1**), Schmp. 208–210°, $[\alpha]_D^{20} -9.5^\circ$ (c 1, Dimethylsulfoxid); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3500–2300 (OH, NH, COOH), 3005 (aromat. CH), 2995–2870 (aliphat. CH), 1695 cm⁻¹ (C=N); m.s. (70 eV): *m/e* 224,1313 (Ber. für C₁₅H₁₅N₂: 224,1314) (85), 107 (100), 106 (89), 91 (60).

Anal. Ber. für C₂₂H₂₈N₂O₆: C, 63,45; H, 6,78; N, 6,73. Gef.: C, 63,34; H, 6,89; N, 6,64.

*N*¹,*N*²-(*Diphenyl*)formamidinium-3,5-O-ethyliden-D-arabinonat (6). — 4,6-O-Ethyliden-D-glucose (**1**, 4,12 g, 20 mmol) wurde mit Anilin (2,05 g, 22 mmol) in 40 mL absolutem Methanol unter Zugabe von 0,4 mL Eisessig 75 min unter Rückfluß gekocht; **6** wurde unter denselben Bedingungen wie **5** isoliert (Ausb. 0,57 g, 7%, bezogen auf **1**), Schmp. 204–208°, $[\alpha]_D^{20} 11.4^\circ$ (c 1, Dimethylsulfoxid); $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3650–2200 (OH, NH, COOH), 3070, 3040 (aromat. CH), 3000–2870 (aliphat. CH), 1690 cm⁻¹ (C=N); m.s. (70 eV): *m/e* 196 (26), 93 (100), 49 (90).

Anal. Ber. für C₂₀H₂₄N₂O₆: C, 61,85; H, 6,23; N, 7,21. Gef.: C, 61,88; H, 6,24; N, 7,58.

*N*¹,*N*²-(*D*-*p*-tolyl)formamidinium-3,5-O-butylylidene-D-arabinonat (7). — 4,6-O-Butylylidene-D-glucose (**2**, 4,69 g, 20 mmol) wurde mit *p*-Toluidin (2,36 g, 22 mmol) in 40 mL absolutem Methanol unter Zugabe von 0,4 mL Eisessig 180 min unter

Rückfluß gekocht; 7 wurde unter denselben Bedingungen wie 5 isoliert (Ausb. 1,06 g, 12%, bezogen auf 2), Schmp. 195–196°, $[\alpha]_D^{20} -8,0^\circ$ (*c* 1, Dimethylsulfoxid); $\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3650–2300 (OH, NH, COOH), 3040 (aromat. CH), 2960–2860 (aliphat. CH), 1695 cm⁻¹ (C=N); m.s. (70 eV): *m/e* 224 (40), 107 (100), 106 (80).

Anal. Ber. für C₂₄H₃₂N₂O₆: C, 64,85; H, 7,24; N, 6,30. Gef.: C, 64,50; H, 7,31; N, 6,19.

Isolierung von D-Arabinonsäure-1,4-lacton aus dem Hydrolysat von Verbindung 5.

— Verbindung 5 (800 mg) wurde mit 10 mL Trifluoressigsäure-Wasser (9:1) versetzt. Nach 20 min bei Raumtemperatur wurde die Lösung bei 50° am Rotationsverdampfer eingedampft, überschüssige Trifluoressigsäure mehrfach mit Wasser abgedampft und der sirupöse Rückstand mit Ether extrahiert, wobei in dem nicht etherlöslichen Anteil das Lacton auskristallisierte (Ausb. 210 mg, 58%), Schmp. 95–97°, $[\alpha]_D^{20} +69,2^\circ$ (*c* 1, Wasser); Lit.¹³ Schmp. 95–98°, $[\alpha]_D^{20} +72,4^\circ$ (*c* 9,45, Wasser).

DANK

Wir danken dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung. Außerdem möchten wir Herrn Dr. K. Wilhelm für die Aufnahme der ¹³C-N.m.r.-Spektren und Herrn R. Fülling für die Messungen am WH 270 danken.

LITERATUR

- 1 F. MICHEEL UND A. FROWEIN, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 1599–1605.
- 2 J. P. ELLIS UND J. HONEYMAN, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 10 (1955) 95–168.
- 3 W. FUNCKE UND A. KLEMER, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1975) 1232–1235.
- 4 W. FUNCKE UND A. KLEMER, *Carbohydr. Res.*, 50 (1976) 9–13.
- 5 W. FUNCKE, A. KLEMER UND E. MEISSNER, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1978) 2088–2098.
- 6 W. FUNCKE, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1978) 2099–2104.
- 7 B. COXON, *Carbohydr. Res.*, 14 (1970) 9–15.
- 8 E. CONWAY, R. D. GUTHRIE, S. D. GERO, G. LUKACS, A.-M. SEPULCHRE, E. W. HAGAMAN UND E. WENKERT, *Tetrahedron Lett.*, (1972) 4879–4882.
- 9 W. FUNCKE, Dissertation Universität Münster (1976)
- 10 *The Stadtler Standard Spectra, Standard N.M.R. Spectra*, Vol. 32, 20902 M.
- 11 F. WEYGAND UND A. BERGMANN, *Chem. Ber.*, 80 (1947) 261–263.
- 12 V. WOLF, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 578 (1952) 83–94.
- 13 E. FISCHER UND O. PILOTY, *Ber.*, 24 (1891) 4214–4225.