

HELMUT SIMON

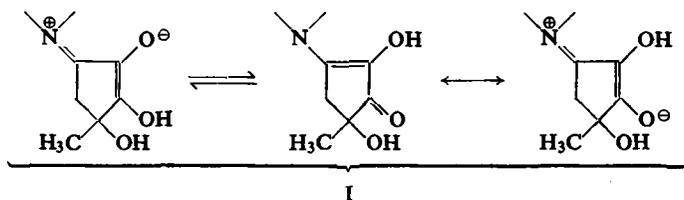
Zum Bildungsmechanismus des Piperidino-hexose-reduktions

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Universität Berlin *)

(Eingegangen am 12. Oktober 1961)

Die Bildung des „Piperidino-hexose-reduktions“ wird mit Hilfe verschiedener ^{14}C -markierter Zucker- bzw. Zuckerderivate untersucht. Auf Grund der ^{14}C -Verteilung im Redukton wird ein Bildungsmechanismus vorgeschlagen.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit¹⁾ wurde das sog. Piperidino-hexose-reduktion²⁾ (I) als *N*-[1-Methyl-1.2.3-trihydroxy-cyclopenten-(2)-yliden(4)]-piperidiniumbetain ($\text{N} \rightarrow 2$ oder $\rightarrow 3$) erkannt. Das Redukton wurde erstmalig durch trockenes Erhitzen von 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose (II) erhalten²⁾. Nach J. E. HODGE



und Mitarbb.³⁾ entsteht das Redukton aus allen unverzweigten Hexosen mit Piperidin/Eisessig bei längerem Erhitzen der Lösung in Alkohol, wobei folgender Bildungsmechanismus angenommen wird³⁾:

Hexose + sek. Amin \rightarrow Glykosylamin \rightarrow 1-Desoxy-1-piperidino-ketose (bzw. 1.2-Endiol) \rightarrow Redukton.

Unabhängig wurde das von uns durch präparative und papierchromatographische Arbeiten auch gefunden⁴⁾.

Da die Bildung alicyclischer Reduktone aus Hexosen bisher noch nicht bekannt war, haben wir uns für nähere Einzelheiten des Bildungsmechanismus interessiert. Dies schien besonders auch deshalb von Bedeutung, da solche Reduktone, worauf schon J. E. HODGE^{5,6)} hinwies, bei der Maillard-Reaktion eine Rolle spielen können, bei der bekanntlich zunächst die NH_2 -Gruppen von Aminosäuren mit der reduzierenden Gruppe der Zucker reagieren und im späteren Verlauf der Reaktion,

*) Jetzige Anschrift des Verf.: Organisch-Chem. Inst. der Techn. Hochschule München.

1) F. WEYGAND, H. SIMON und W. BITTERLICH sowie J. E. HODGE und B. E. FISHER, *Tetrahedron* [London] **6**, 123 [1959].

2) J. E. HODGE und C. E. RIST, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 316 [1953].

3) J. E. HODGE und B. E. FISHER, *Chem. Engng. News* **32**, 1436 [1954]; *Abstracts of Papers 125th and 130th Meeting of the Amer. chem. Soc.*, 1954 und 1956.

4) Diplomarbeiten W. BITTERLICH und H. SCHAUERTE, Techn. Univ. Berlin 1957.

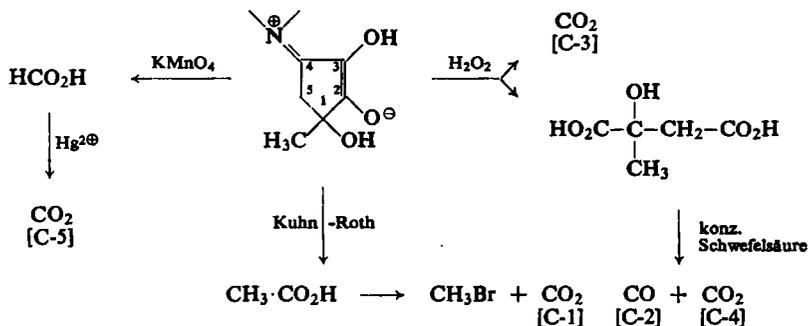
5) *Advances Carbohydrate Chem.* **10**, 194 [1955].

6) *J. Agr. Food Chem.* **1**, 928 [1953].

möglicherweise nach einer Amadori-Umlagerung, weitergehende Änderungen des Zuckermoleküls erfolgen⁷⁾. Bei der Darstellung von I fallen auch typische Maillard-Reaktionsprodukte mit an⁴⁾.

Wie man aus der Struktur von I ersieht, kann das Redukton nicht einfach durch Wasserabspaltung und Cyclisierung des Amadori-Umlagerungsproduktes (II) (s. S. 1006) entstanden sein. In I steht der Piperidylrest in 1.3-Stellung zur Methylgruppe, daher kann entweder die Methylgruppe nicht nur aus C-1 oder C-6 der ursprünglichen Hexosekette stammen, oder der Piperidylrest sitzt nicht mehr am ursprünglichen C-1 der Hexosekette, an dem er zwischendurch haftete, da II oder das Enolamin ein Zwischenprodukt bei der Bildung von I ist, falls man von Glucose oder Mannose ausgeht. Wenn der Piperidylrest noch am ursprünglichen C-1 der Hexose sitzt, kann die Reduktonbildung nicht ohne eine Spaltung der Zuckerkette erfolgt sein. Zur Klärung dieser Fragen sollten Abbaureaktionen des Reduktons, das aus ¹⁴C-markierten Glucosen bzw. dem Amadori-Umlagerungsprodukt aus Glucose-[¹⁴C] und Piperidin hergestellt wurde, geeignet sein.

¹⁴C-markiertes Redukton wurde daher aus Glucose-[1-¹⁴C], -[2-¹⁴C], -[6-¹⁴C] und 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose-[1-¹⁴C] dargestellt. Die verschiedenen Abbaureaktionen zeigt nachstehendes Schema:



Abbaureaktionen zur Erfassung der molaren Radioaktivität der einzelnen C-Atome

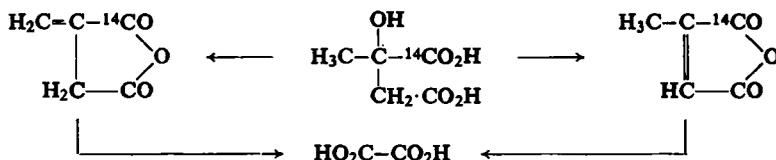
Die Ameisensäure entsteht bei der vorsichtigen Oxydation von I in trockenem Aceton mit Kaliumpermanganat. Um die bei der Wasserstoffperoxyd-Oxydation entstehende Citramalsäure¹⁾ weiter abzubauen, wurde zunächst versucht, sie durch Wasserabspaltung in die Citraconsäure zu überführen, um diese mit Ozon zu spalten. Es zeigte sich jedoch, daß entgegen den Angaben der Literatur⁸⁾ Citramalsäure beim Erhitzen stets in ein Gemisch von Citracon- und Itaconsäureanhydrid übergeht und letzteres sich auch beim wiederholten Destillieren nicht völlig in Citraconsäure überführen läßt. Dieser auch im Gegensatz zu einem in Organic Syntheses⁹⁾ stehende Befund hängt offensichtlich damit zusammen, daß bei den hier durchgeführten Experimenten nur sehr kleine Mengen destilliert wurden. Das Vorliegen einer Mischung

⁷⁾ G. P. ELLIS, *Advances Carbohydrate Chem.* **14**, 63 [1959].

⁸⁾ A. MECHAEI und G. TISSOT, *J. prakt. Chem.* **46**, 293 [1892].

⁹⁾ *Org. Syntheses* **11**, 28 [1931].

von Citracon- und Itaconsäureanhydrid wurde mit einer Citramalsäure-[1-¹⁴C] nachgewiesen, indem das bei der Destillation entstandene Säureanhydrid ozonisiert und in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd oxydativ hydrolysiert wurde.



Das Citraconsäureanhydrid sollte keine radioaktive Oxalsäure liefern. Da die isolierte Oxalsäure stets beträchtliche Mengen der Ausgangsradioaktivität besaß, lag stets ein Gemisch von Itacon- und Citraconsäure vor.

Schließlich wurde die Citramalsäure in wasserfreier Schwefelsäure nach PECHMANN abgebaut. Dabei entstanden CO und CO₂. Die Gase wurden quantitativ getrennt und CO zu CO₂ oxydiert. Die Radioaktivität wurde in Gaszählrohren¹⁰⁾ gemessen. Es war zu erwarten, daß das Kohlenmonoxyd aus der Carboxylgruppe in Nachbarstellung zur OH-Gruppe stammt und das Kohlendioxyd durch Decarboxylierung der gebildeten Acetessigsäure entstand. Dies ließ sich mit synthetisch ¹⁴C-markierter Citramalsäure bestätigen.

Tab. 1. Verteilung der molaren Radioaktivität in I, dargestellt aus verschiedenen markierten Ausgangsmaterialien

Redukton dargestellt aus:	CH ₃	% der molaren Radioaktivität				
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
Glucose-[1- ¹⁴ C]	28.0	0	—	0	—	73.0
1-Desoxy-1-piperidino-D-Fructose-[1- ¹⁴ C]	27.8	—	—	—	—	—
Glucose-[2- ¹⁴ C]	0	32.0	—	0	63.0	—
Glucose-[6- ¹⁴ C]	73.0	0	—	—	—	25.0

Die Betrachtung der in Tab. 1 dargestellten Radioaktivitätsverteilung zeigt, daß der Piperidylrest nicht mehr an dem ursprünglichen C-1 der Glucose haftet, da C-4 im Falle der Darstellung des Reduktions aus Glucose-[1-¹⁴C] nicht radioaktiv ist.

Es muß vielmehr der Schluß gezogen werden, daß die C-Atome von I aus folgenden C-Atomen der Hexose gebildet werden:

CH₃ aus C-1 und C-6; C-1 aus C-2 und C-5; C-2 aus C-3 und C-4; C-3 aus C-4 und C-3; C-4 aus C-5 und C-2; C-5 aus C-6 und C-1.

Die Tatsache, daß praktisch die gesamte Radioaktivität der Ausgangsverbindung immer in zwei C-Atomen des Reduktions auftritt, macht es bereits unwahrscheinlich, daß die Zuckerkette bei der Reduktionbildung gespalten wird. Da als Spaltprodukte hauptsächlich C₃-Fragmente zu erwarten wären, sollte über Isomerisierungsreaktionen (Glycerinaldehyd → Dihydroxyaceton → Methylglyoxal¹¹⁾) Radioaktivität im Falle der Verwendung von Glucose-[1-¹⁴C] oder -[6-¹⁴C] in mehr als zwei C-Atomen auftreten. So zeigte M. GIBBS, daß bei der Einwirkung von Alkali auf Glucose-

¹⁰⁾ H. SIMON, H. DANIEL und J. F. KLEBE, *Angew. Chem.* 71, 303 [1959].

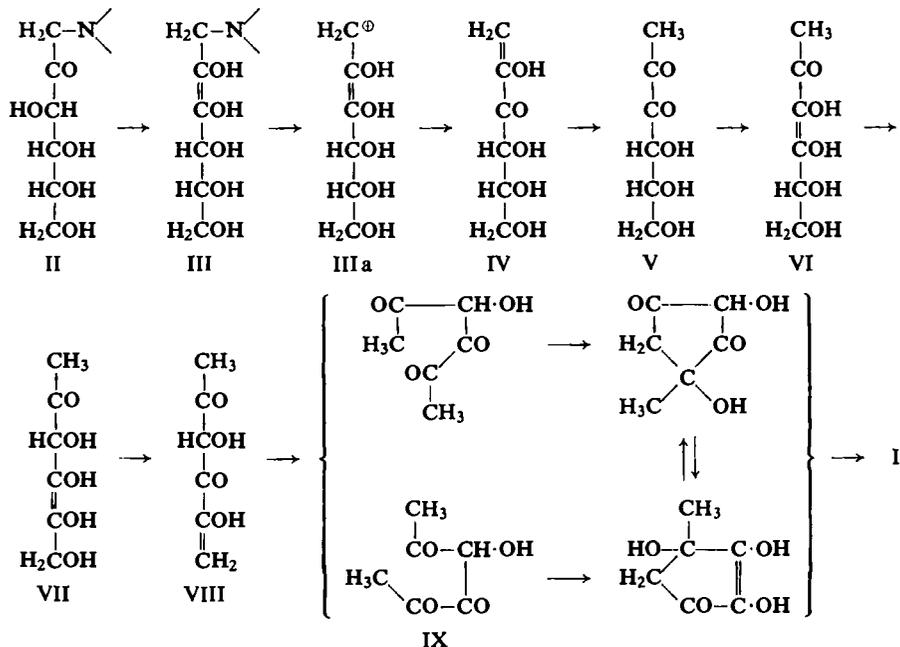
¹¹⁾ W. L. EVANS, *Chem. Reviews* 31, 537 [1942].

[1-¹⁴C] bei der Bildung von Milchsäure, die Radioaktivität zwischen der Carboxyl- und Methylgruppe der Milchsäure gleichverteilt war¹²⁾. Die Spaltung der Hexosen in Methylglyoxal wurde bei der Einwirkung von Ammoniak auf 2-Amino-2-desoxy-D-glucose in wäßriger Lösung angenommen, um die Bildung von 2-Methyl-6-[D-arabotetrahydroxybutyl]-pyrazin zu erklären¹³⁾. Die präparative Reduktonausbeute ist mit 30–35% jedoch so hoch, daß es wenig wahrscheinlich ist, daß die Bildung über hochreaktive Verbindungen, wie sie die Triosen oder Methylglyoxal darstellen, verläuft, da das intermediäre Auftreten von Triosen zu vielen anderen Nebenreaktionen führen müßte.

Um unabhängig von diesen Überlegungen auszuschließen, daß die Reduktonbildung über C₃-Fragmente verläuft, von denen eines auf Grund der im Redukton vorhandenen Methylgruppen Methylglyoxal sein dürfte, wurde während der Reduktonbildung aus Glucose in die Reaktionsmischung über mehrere Stunden kontinuierlich Methylglyoxal-[2-¹⁴C] eindestilliert. Das entstandene Redukton zeigte keine Radioaktivität*).

Nebenher tritt selbstverständlich auch eine Spaltung der Zuckerkette ein. So konnte über eine Verdünnungsanalyse festgestellt werden, daß aus ca. 10–12% von C-1 und C-2 der Glucose bzw. späterer Umwandlungsprodukte Essigsäure entsteht. Falls der nachfolgend vorgeschlagene Bildungsmechanismus gültig ist, kann auch aus C-5 und C-6 Essigsäure entstehen.

Unter Berücksichtigung der bisherigen Befunde könnte die Reduktonbildung nach dem nachstehenden Schema verlaufen:



*) Diese Versuche wurden zusammen mit Herrn W. BITTERLICH ausgeführt.

12) J. Amer. chem. Soc. 72, 3964 [1950].

13) M. I. TAHA, J. chem. Soc. [London] 1961, 2468.

Das Amadori-Umlagerungsprodukt (II) erleidet eine Enolisierung von C-2 nach C-3. Aus der Allylstellung wird der Piperidylrest (IIIa \rightarrow IV) abgespalten. Durch eine Enolisierung des entstehenden Diketons (V) von C-3 nach C-4 und schließlich von C-4 nach C-5 kann durch Wasserabspaltung (Eliminierung von OH[⊖] in Allylstellung) und die entsprechenden Isomerisierungen die zweite Methylgruppe geschaffen werden (VI \rightarrow IX). Solche intramolekularen Disproportionierungen über Allylkationen sind in der Zuckerreihe häufig. Sie spielen bekanntlich bei der Saccharinsäurebildung¹⁰⁾ oder Milchsäurebildung¹¹⁾ aus Hexosen eine entscheidende Rolle. In letzter Zeit wurde sie auch bei der bereits erwähnten 2-Methyl-6-[D-*arabo*-tetrahydroxybutyl]-pyrazinbildung¹³⁾, sowie von E. F. L. J. ANET¹⁴⁾ bei der Bildung von 3-Desoxy-hexosen beobachtet. Auch die kürzlich erschienene Arbeit über die Umlagerung einiger Phenyl-dihydroxy-aceton- und Phenylchlorhydroxy-aceton-Derivate in Benzylglyoxal und Phenyl-methyl-glyoxal¹⁵⁾ zeigt dies. Der Ringschluß von IX kann auf zwei Wegen erfolgen, wodurch die Methylgruppe von I entweder von C-6 oder C-1 der Glucose kommt.

Wahrscheinlich erfolgt die Bildung des Reduktions aus Fructose auf dem gleichen Wege. K. HEYNS und H. BREUER¹⁶⁾ fanden bei der Umsetzung von D-Fructose und L-Phenylalanin in Methanol neben dem D-Glucose-L-Phenylalanin auch beträchtliche Mengen D-Fructose-L-Phenylalanin. In letzter Zeit fanden K. HEYNS und Mitarbb.¹⁷⁾, daß Fructose in Ansätzen mit Piperidin weitgehend in Glucose umgewandelt wird und daß dabei Verbindung II als Hauptprodukt isolierbar ist.

Es wurde nun versucht, die Enolisierung von C-2 nach C-3, die unseres Wissens in einer Hexose bisher noch nicht direkt bewiesen wurde, nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurde die Reduktionbildung aus Glucose und Piperidin oder aus II in Äthanol ausgeführt, dessen OH-Gruppe tritiummarkiert war. Nach verschiedenen Zeiten wurde die Reduktionbildung durch Zugabe von Wasser, Phenylhydrazin-hydrochlorid und Natriumacetat unterbrochen und aus der noch nicht umgesetzten Glucose bzw. II Glucosazon gebildet. Die molare Tritiumaktivität des Osazons wurde bestimmt und anschließend das Osazon mit Perjodat zu Mesoxaldialdehyd-bis-phenylhydrazon gespalten und dieses in 1-Phenyl-4-phenylhydrazono-pyrazolon-(5) übergeführt¹⁸⁾. Falls die Enolisierung II \rightarrow III reversibel ist, sollte Tritium an C-3 von II gebunden werden, und dieses Tritium würde nach Perjodatspaltung des Osazons zu Mesoxaldialdehyd-bis-phenylhydrazon und anschließende Oxydation zur Säure, die zum 1-Phenyl-4-phenylhydrazono-pyrazolon-(5) cyclisiert, verloren gehen. Das Ergebnis der Untersuchungen zeigt Tab. 2.

Wie die Tabelle zeigt, ist eine Enolisierung von C-2 nach C-3 nicht mit Sicherheit zu erkennen. Entsprechende Versuche wurden mit demselben Ergebnis auch nach anderen Unterbrechungszeiten gemacht. Da aber die Reduktionbildung ohne Enolisierung schwer vorstellbar ist, muß man den Schluß ziehen, daß der Schritt II \rightarrow III nicht reversibel ist und rasch Weiterreaktion erfolgt.

¹⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **82**, 1502 [1960].

¹⁵⁾ F. WEYGAND, H. SIMON und H. G. FLOSS, Chem. Ber. **94**, 3135 [1961].

¹⁶⁾ Chem. Ber. **91**, 2750 [1959].

¹⁷⁾ K. HEYNS, H. PAULSEN und H. SCHROEDER, Tetrahedron [London], im Druck.

¹⁸⁾ P. KARRER und K. PFÄHLER, Helv. chim. Acta **17**, 766 [1934]; E. CHARGOFF und B. MAGASANIK, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1459 [1947].

Tab. 2. Übersicht über die Tritiumaktivität nach unterbrochener Reduktonbildung

Ausgangsverb.	Zeit der Reduktonbildung	molare Radioaktivität (ipm/mMol) · 10 ⁵		
		Glucosazon	Mesoxaldialdehyd-bis-phenylhydrazon	1-Phenyl-4-phenylhydrazonopyrazolon-(5)
II Glucose	40 Min.	3.25	3.21	3.20
	150 Min.	3.23	3.20	3.08

Herrn Prof. Dr. F. WEYGAND und Herrn J. E. HODGE danke ich herzlich für ihre Unterstützung und Diskussionen. Herrn H. KNEISS bin ich für geschickte und fleißige Mitarbeit dankbar.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Kuhn-Roth-Oxydation von I und Abbau des Silberacetats-[¹⁴C]: 67.4mg Redukton-[¹⁴C] wurden nach Kuhn-Roth oxydiert und die entstandene Essigsäure in einer Apparatur nach E. WIESNERBERGER¹⁹⁾ destilliert. Die entstandenen 0.29 mMol Essigsäure wurden mit 2.954 g Natriumacetat verdünnt und aus der Lösung die Essigsäure als Silbersalz isoliert. Das Silberacetat wurde verbrannt und das Kohlendioxyd in einem Proportionalgaszählrohr vermessen¹⁰⁾. Entsprechend wurde mit dem Redukton verfahren, das aus 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose-[1-¹⁴C] gewonnen worden war. 2.5 mMol gut getrocknetes Silberacetat wurden in einer Lösung von trockenem Brom in trockenem Chloroform unter heftigem Rühren etwa 1 Stde. auf 50° erhitzt und das entstandene CO₂ durch einen Rückflußkühler in Barytlaug eingeleitet²⁰⁾. Das entstandene Bariumcarbonat zeigte keine Radioaktivität. Das Redukton, das aus Glucose-[2-¹⁴C] gewonnen worden war, wurde auf die gleiche Weise abgebaut. Die molare Radioaktivität des Bariumcarbonats, das durch Abbau des Silberacetats gewonnen worden war, stimmte mit der der Essigsäure überein.

Citramalsäure: I wurde mit wäbr. Wasserstoffperoxyd oxydiert, dabei wurde quantitativ 1 Mol nicht radioaktives Kohlendioxyd entwickelt. Die Citramalsäure wurde wie beschrieben¹⁾ isoliert. Zum Abbau nach v. PRECHMANN wurden in einem Bombenrohr mit leicht brechbarer Spitze 2 ccm Schwefelsäure (100%) mit flüss. Luft eingefroren. Ein aufgesetztes, mit P₂O₅ gefülltes Rohr schützt vor dem Eindringen von Feuchtigkeit. Nachdem 55.1 mg Citramalsäure hinzugefügt worden waren, wurde die Bombe verengt, evakuiert und verschlossen. Die Bombe wurde dann für 45 Min. in einem Ölbad auf 50–55° erhitzt. Zur Trennung von CO und CO₂ wurde die Bombe an einem Vakuumsystem¹⁰⁾ geöffnet und CO₂ mit flüss. Luft kondensiert. CO wurde in ein zweites mit flüss. Luft gekühltes Bombenrohr übergeführt, in dem sich ausgeglühtes Silicagel und etwas Kaliumperchlorat befanden. Die verschlossene Bombe wurde auf 650° erhitzt. Das ursprüngliche CO₂ und das aus CO gebildete wurden vermessen.

Wie in Vorversuchen festgestellt wurde, beträgt bei der angegebenen Arbeitsweise die Radioaktivitätsverschmierung ca. 4%, d. h. beim Abbau von Citramalsäure-[1-¹⁴C] zeigte das Kohlendioxyd ca. 4% der Radioaktivität des Kohlenmonoxyds.

¹⁹⁾ Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta 33, 51 [1948].

²⁰⁾ H. HUNSDIECKER und C. HUNSDIECKER, Chem. Ber. 75, 291 [1942].