

HMF

Inhaltsverzeichnis

- [1 Geschichte](#)
- [2 Vorkommen](#)
 - [2.1 HMF in Honig](#)
- [3 Herstellung und Synthese](#)
 - [3.1 Maillard-Reaktion](#)
- [4 Verwendung](#)
 - [4.1 5-Hydroxymethylfurfural in der Chirurgie](#)
- [5 Physiologische Bedeutung](#)
 - [5.1 Mögliche Karzinogenität](#)
 - [5.2 Sicherheit und Toxizität](#)
- [6 Pharmakokinetik und Metabolismus](#)
- [7 Funktion](#)
 - [7.1 Mode of Action – intrazellulär](#)
 - [7.2 Mode of Action – intra- und extrazellulär](#)
 - [7.3 Vergleich 5-HMF vs. Vitamine](#)
- [8 Literatur](#)

1 Geschichte

Diese organische Verbindung wurde 1895 erstmals von G. Düll durch die Dehydratisierung von Fructose bzw. Saccharose mit Oxalsäure und unabhängig davon durch J. Kiermeyer hergestellt. Des Weiteren beobachtete der französische Chemiker Louis Maillard 1912 im Rahmen seiner Forschungsarbeit über nicht enzymatische Reaktionen von Glucose und Lysin dessen Bildung bei der nach ihm benannten Maillard-Reaktion.

2 Vorkommen

2.1 HMF in Honig

Eine geringe Menge an HMF im Honig ist ein Indikator für dessen Frische und Naturbelassenheit. Ein hoher HMF-Wert weist auf länger anhaltende Erwärmung oder Lagerung hin. Wenn Honig erhitzt wird, bildet sich aus Fruchtzucker HMF. Der HMF-Gehalt in frisch geschleudertem Honig ist sehr gering und steigt bei korrekter Lagerung, je nach pH-Wert und Lagertemperatur um ca. 2–3 mg/kg pro Jahr an. Lagerung bei Zimmertemperatur (21 °C) kann den HMF-Gehalt in einem Jahr bereits auf 20 mg/kg erhöhen. Die EU hat einen HMF-Grenzwert von maximal 40 mg/kg für Honig, der unter europäischen Bedingungen produziert wurde, festgelegt. Einige nationale Imkerverbände fordern sogar noch niedrigere Werte, z. B. erlaubt der Deutsche Imkerbund höchstens 15 mg/kg für sein Gütesiegel „Echter Deutscher Honig“.

(Zum Laden der Quelle bitte hier klicken (upload.wikimedia.org))

HMF im Honig wird meistens mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder dem sogenannten Winkler-Verfahren nachgewiesen. Seit 2009 ist ein Schnelltest von der Merck KGaA zur Bestimmung von HMF erhältlich. Bei dem „Reflectoquant® HMF“ genannten Test wird eine geringe Menge Honig im Verhältnis 1:4 mit destilliertem Wasser verdünnt, ein Teststreifen in die Probe getaucht und dann in einem RQflex-Reflektometer gemessen.

Tabelle 1: 5-HMF Gehalte verschiedener Lebensmittel in mg/kg bei ausreichend großen Messungen

Lebensmittel	Gehalt in mg/kg (Mittelwert)
Honig	9,1
Apfelsaft	7,4
Traubensaft	6,3
Pflaumenmus	410,9
Müsliriegel	36,3
Pflaumen getrocknet	350,8
Getränkpulver für Kaffee	286,1

Roggenmischbrot	44,5
Mandel, gebrannt dragiert	155,5
Getränk aus Trockenpflaumen	1022,1

3 Herstellung und Synthese

Die Bildung von [Hydroxymethylfurfural](#) wurde unter anderem im Verlauf einer Karamellisierung von Hexosen (z. B. Fructose, Maltose, Glucose) beobachtet. Der Bildungsmechanismus entspricht dem bei Pentosen zu Furfural führenden Schema.

Auch polymere Zucker wie Stärke oder Cellulose zeigen diese Reaktion. Es ist bekannt, dass sich Hexosen durch die Lobry-de-Bruyn-Alberda-van-Ekenstein-Umlagerung ineinander umwandeln können. Beim Rösten von Zichorienwurzel zur Herstellung von Ersatzkaffee wird Inulin teilweise zu [Hydroxymethylfurfural](#) umgewandelt, das für das kaffeeähnliche Aroma sorgt.

In einer einstufigen Synthese kann Cellulose in Gegenwart von gekoppelten Kupfer(II)-chlorid/Chrom(II)-chlorid-Katalysatoren in der ionischen Flüssigkeit 1-Ethyl-3-methylimidazoliumchlorid als Lösungsmittel bei 80–120 °C zu 5-[Hydroxymethylfurfural](#) (HMF) umgesetzt werden.

Unter diesen Bedingungen verläuft die Synthese etwa zehnmals schneller als bei einer herkömmlichen säurekatalysierten Hydrolyse.

3.1 Maillard-Reaktion

Die Maillard-Reaktion ist eine chemische Reaktion zwischen Aminosäuren und reduzierenden Zuckern, die gebräunten Lebensmitteln ihren unverwechselbaren Geschmack verleiht. Die Reaktion ist eine Form der nicht-enzymatischen Bräunung, die typischerweise schnell von etwa 140 bis 165 °C (280 bis 330 °F) fortschreitet. Bei höheren Temperaturen werden die Karamellisierung (Bräunung von Zucker, ein ausgeprägter Prozess) und anschließend die Pyrolyse (endgültiger Abbau, der zur Verbrennung führt) ausgeprägter. Eines der Endprodukte der Maillard-Reaktion ist 5-[Hydroxymethylfurfural](#) (5-HMF).

4 Verwendung

4.1 [5-Hydroxymethylfurfural](#) in der Chirurgie

Präoperative Mikronährstoffergänzungen in Fast-Track-Chirurgieprogrammen haben gezeigt, dass sie Komplikationen reduzieren, die Regeneration verkürzen und damit die Kosten senken. Die metabolischen Effekte einer Kombination aus α -Ketoglutarat (AKG) und 5-[Hydroxymethylfurfural](#) (5-HMF) hatten Auswirkungen auf die Verbesserung der Leistungsfähigkeit und den Abbau von oxidativem Stress in der Lungenchirurgie. Eine orale Supplementierung mit einer Kombination aus α -Ketoglutarat und 5-HMF kann daher ein weiterer Schritt in einem multimodalen Ansatz von Fast-Track-Chirurgieprogrammen sein.

5 Physiologische Bedeutung

5.1 Mögliche Karzinogenität

Das amerikanische National Institute of Environmental Health Sciences gibt für HMF ein hohes Risiko, dass es krebserregend sein könnte, an. Grund dafür ist, dass andere Mitglieder dieser Gruppe von Verbindungen krebserregende Eigenschaften zeigen. Untersuchungen über die Schädlichkeit von HMF selbst sind bisher jedoch nur in geringem Umfang durchgeführt worden.

In Untersuchungen diverser Substanzen im Hinblick auf krebsvorbeugende Eigenschaften konnte für 5-HMF keine solche Wirkung nachgewiesen werden.

Die mögliche Fehlinterpretation der kanzerogenen Eigenschaft soll darauf beruhen, dass 5-HMF erst seit einigen Jahren als Reinsubstanz (>99 %) isoliert werden kann. Reinstes 5-HMF ist ein farbloses Pulver.

5.2 Sicherheit und Toxizität

Zahlreiche, aber divergierende Studien wurden im Hinblick auf ein mögliches genotoxisches oder krebserregendes Potenzial von HMF durchgeführt. Unterschiede in den Ergebnissen können auf unterschiedliche angewandte Konzentrationen von HMF in Studien zurückgeführt werden, die zum Teil extrem hoch und weit entfernt von den realen Bedingungen waren. Basierend darauf wurde jedoch ein Schwellenwert von 540 µg/Person/Tag, wie auch im Capuano-Review angegeben, 2005 von der EFSA empfohlen. Dieser Wert ist unrealistisch, da die geschätzte HMF-Aufnahme 4-30 mg/Person/Tag beträgt und manchmal bis zu 350 mg betragen kann, womit 2011 die deutsche Institution für Risikobewertung, das BfR, zu folgender Einschätzung kam: „5-HMF-Gehalte in Lebensmitteln sind nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand gesundheitlich unproblematisch“. 5-HMF kommt in hohen Mengen auch in bestimmten Lebensmitteln vor u. a. in Trockenfrüchte 25-2900 mg/kg, Karamellprodukte 110-9500 mg/kg oder Kaffee (instant) 400-4100 mg/kg vor. Eine sehr umfangreiche und detaillierte Studie über die krebserregende Aktivität von HMF ist im NTP-Bericht beschrieben, wo sie zu dem Schluss kommt, dass es unter den Bedingungen dieser 26-jährigen Gavage-Studien keine Hinweise auf eine krebserregende Aktivität von 5-HMF bei Ratten gab (188-375 mg/kg). Daraus schloss das BfR, dass die tierexperimentell abgeleitete höchste Dosis ohne unerwünschte Wirkungen im Bereich zwischen 80 und 100 mg/kg Körpergewicht liege. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg bedeutet das 5600-7000 mg.

6 Pharmakokinetik und Metabolismus

Frühere pharmakokinetische Studien wurden von Ulbricht und Czok überprüft, die eine Dosis von 100 mg HMF/kg Körpergewicht an Ratten und Mäusen oral oder intravenös verabreichten. Oral-verabreichtes HMF verschwand schnell aus dem Verdauungstrakt und es wurden nur Spuren Mengen im Blutplasma und Urin nachgewiesen. Das deutet darauf hin, dass HMF schnell metabolisiert wird. Intravenös injiziertes HMF konnte nach kurzer Zeit nicht mehr im Blutplasma nachgewiesen werden, während im Urin und in der Galle nur geringe Mengen nachgewiesen wurden. Ähnliche Beobachtungen wurden von Germond gemacht. Wenn einzelne orale Gavage-Dosen von 5 HMF bei 0,08 bis 330 mg/kg oral oder intravenös verabreicht wurden, wurde weniger als 1 % der Radioaktivität in den Körperhöhlenorganen und im Stuhl zurückgehalten. 85 % der Radioaktivität wurden nach 8 Stunden und 95 - 100 % der Radioaktivität nach 24 Stunden eliminiert. Als Metaboliten wurden 5-Hydroxymethyl-2-furosäure (HMFA) und N-(5-Hydroxymethyl-2-furoyl) Glycin durch NMR und MS identifiziert. Jellum fand beim Menschen heraus, dass etwa 50 % über den Urin als HMFA und Furan-2,5-Dicarbonsäure (FDCA) ausgeschieden wurden, nachdem man parenterales HMF mit Fructoselösungen erhalten hatte. Es wurden keine unveränderten HMF und keine Glycin-Konjugate im Urin gefunden. Godfrey verabreichte HMF oral an Mäuse und Ratten in Dosierungen von 5 - 500 mg/kg. 60-80 % der verabreichten Dosen wurden innerhalb von 48 Stunden über den Urin ausgeschieden. Als Metaboliten wurden HMFA, FDCA und N-(5-Hydroxymethyl-2-furoyl)glycin identifiziert. Jüngste pharmakokinetische Studien wurden von Monien durchgeführt. Die Autoren bestätigten, dass HMF schnell ausgeschieden wird und im Urin nach kurzer Zeit nicht mehr nachgewiesen werden kann. In einer Studie mit 6 gesunden menschlichen Probanden identifizierte Prior 5-Hydroxymethyl-2-furosäure, 5-Carbonsäure-2-furoyl-glycin, N-5-Hydroxymethyl-2-furoyl-glycin und 5-Carbonsäure-3-furoyl-aminomethan als Metaboliten durch HPLC-MS/MS nach Verbrauch von 3944 μ mol (497 mg) oder 486 μ mol (61,2 mg) 5-HMF, die in Pflaumensaft bzw. getrockneten Pflaumen enthalten sind. Die geschätzte Gesamtrückgewinnung der Metaboliten betrug 46,2 % bzw. 14,2 % der 5-HMF-Dosis während der ersten 6 Stunden nach dem Verzehr. 5-Sulfomethylfurfural (5-SMF), möglicherweise durch Sulfokonjugation gebildet, das als mutagen und krebserregend nachgewiesen/bestimmt wurde, wurde in den oben genannten Berichten mit Ausnahme einer aktuellen Studie von Monien nicht als Metabolit beobachtet. Die Autoren zeigten, dass SMF in HMF-behandelten Mäusen gebildet wird. Für die Analyse wurde LC-MS/MS verwendet. SMF wurde jedoch nicht als Metabolit beim Menschen gefunden.

7 Funktion

Allgemeiner Mechanismus von 5-Hydroxymethylfurfural

Die Hauptaufgabe von 5-HMF ist es, Ammoniak/Amine kovalent zu eliminieren. Es reagiert mit reaktiven Stickstoffspezies (RNS), wie Peroxynitrit, und bindet freie Radikale in seinem stabilen Resonanzsystem. 5-HMF erhöht effektiv einen speziellen Singulett-Sauerstofftransport, Sättigung, Aufnahme und Energieproduktion in den Zellen. Es entfernt den durch den Abbau von Aminosäuren freigesetzten Stickstoff (Ausgleich der körpereigenen Stickstoffchemie und Vermeidung einer Stickstoffüberlastung). Außerdem setzt 5-HMF die Peroxidproduktion in der inneren mitochondrialen Membran in der Nähe des Ubichinon-Komplexes zu H_2O , CO_2 und der oxidativen Form Succinat um. Des Weiteren ist 5-HMF eine sehr wirksame, nicht-enzymatisch kontrollierte Entgiftungssubstanz von Ammoniak, die Azomethinderivate bildet und direkt durch Harnstoff entfernt wird (z. B. Transport von Ammoniak aus dem Gehirn).

7.1 Mode of Action – intrazellulär

Vier Arten von freien Radikalen wurden ausgewählt, um die Fangleistung von 5-HMF zu beurteilen, darunter der stickstoffabgeleitete Rest DPPH, sauerstoffabgeleitete Hydroxyl- und Superoxid-Anionenreste und kohlenstoffabgeleitete Alkylreste. 5-HMF hatte die stärkste fangende Aktivität am Hydroxylrest bei IC_{50} 22,8 μ M, verglichen mit dem relativ schwachen Alkylrest bei IC_{50} 45,0 μ M. 5-HMF zeigte eine signifikante Potenz ($p < 0,05$) beim Abfangen von Hydroxylradikalen in verschiedenen Konzentrationen, mit Abfrageanteilen von 92 % (100 μ M), 62 % (25 μ M), 30 % (10 μ M) und 7 % (1 μ M). Der IC_{50} -Wert von 5-HMF wurde mit 22,8 μ M berechnet. In Bezug auf die Struktur von 5-HMF enthält es einige interessante funktionelle reaktive Gruppen wie Doppelbindungen, ein Aldehyd-Sauerstoffatom und einen weiteren im Furanring vorhandenen

Sauerstoff, der Elektronen leicht anziehen kann; außerdem kann eine Hydroxygruppe auch nach der Abgabe eines Wasserstoffions einen Singulett-Sauerstoff bilden. Diese Merkmale sollten die Hauptfaktoren für seine antioxidative Aktivität sein, indem sie übermäßig produzierende freie Radikale im Körper abfangen und die Aktivität des Oxidationsenzym (MPO) verringern oder die Fähigkeit der antioxidativen Enzyme Glutathion (GSH) und Superoxiddismutase (SOD) auf Genebene erhöhen. Die folgenden Eigenschaften von 5-HMF wurden systematisch ausgewertet: seine antioxidativen Aktivitäten; Membranproteinoxidation; oxidative Enzymmyeloperoxidase (MPO)-Hemmung; sowie Expressionen von selenhaltigen antioxidativen Enzymen Glutathion (GSH) und Superoxiddismutase (SOD) auf Genebene. Die antioxidative Aktivität von 5-HMF wird durch direktes Abfangen von zellulärem ROS verursacht, und deshalb kann 5-HMF als potenter Antioxidans Kandidat zur Hemmung der zellulären ROS-Bildung entwickelt werden. Jüngste Ergebnisse belegen die hemmende Wirkung von 5 HMF auf die Nitrierung von Tyrosinen durch Peroxynitrit.

7.2 Mode of Action – intra- und extrazellulär

Durch die Struktur von 5-HMF ist es nicht nur ein besonders stabiles Pseudoaroma, sondern verfügt durch seine Carbonylgruppe über ein durchkonjugiertes Resonanzsystem. So kann 5-HMF in seinem umfangreichen Resonanzsystem, das langlebige Radikale bildet, radikale Elektronen (z. B. Peroxynitrit) stabil halten. Ein weiterer positiver Effekt ist die Eliminierung von ONOO- (Peroxynitrit), einem stark oxidierenden und desaminierenden Mittel für Nukleotide und von OH*-Radikalen (nach Abbau von Peroxynitrit), das Membranen gesunder Zellen zerstört. 5-HMF wurde als ein neu gefundener Wirkstoff identifiziert, der die Chinon-Reduktase (QR) induziert. Dies ist ein bekanntes Entgiftungsenzym der Phase II.

7.3 Vergleich 5-HMF vs. Vitamine

Antioxidantien wie Vitamin C und E reagieren mit allen freien Radikalen, d. h. auch in situ "essentielle" Radikale (Immunabwehr), was zu vielen Dysfunktionen führt. 5-HMF eliminiert überwiegend hochreaktive Stickstoffarten (RNS) (z. B. Peroxide), nicht aber die "Essentiellen". In ihrer Funktion, Freie Radikale zu entfernen, wenden sie sich an hochpotenzielle Substanzen (z. B. Vitamin C Radikal). Diese Stoffe können auch unkontrollierte Funktionsstörungen verursachen (z. B. NOS-Dysfunktion).

8 Literatur

Datenblatt [Hydroxymethylfurfural](#) bei AlfaAesar, abgerufen am 14. März 2010 (PDF).

Datenblatt 5-(Hydroxymethyl)-furan-2-carbaldehyd (PDF) bei Merck, abgerufen am 4. April 2011.

G. Düll: Über die Einwirkung von Oxalsäure auf Inulin. In: Chemiker-Zeitung. Band 19, Nr. 116, 1895, S. 216–217.

Jaroslav Lewkowski: Synthesis, Chemistry and Applications of 5-Hydroxymethyl-furfural and Its Derivatives. In: ChemInform. 34, 2003, doi:10.1002/chin.200302269.

Maillard et al.: Action des acides amines sur les sucres; formation de melanoidines par voie méthodique [Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way]. Comptes Rendus (in French). 154: 66–68.

Catherine Billaud, Jean Adrian: Louis?Camille Maillard, 1878–1936. In: Food Reviews International. Band 19, Nr. 4, S. 345–374, doi:10.1081/fri-120025480 (tandfonline.com [abgerufen am 22. Mai 2017]).

DIN 10751-1:2010-08: Untersuchung von Honig – Bestimmung des Gehaltes an [Hydroxymethylfurfural](#) – Teil 1: Photometrisches Verfahren nach Winkler.

Stellungnahme Nr. 030/2011: 5-HMF-Gehalte in Lebensmitteln sind nach derzeitigem wissenschaftlichen Kenntnisstand gesundheitlich unproblematisch. BfR, 15. Mai 2011, abgerufen am 30. Oktober 2019.

Ben-Erik van Wyck: Food Plants of the World Timber Press, 2006, ISBN 0-88192-743-0. S. 134.

Y. Su, H. M. Brown, X. Huang, X. Zhou, J. E. Amonette, Z. C. Zhang: Single-step conversion of cellulose to 5-[hydroxymethylfurfural](#) (HMF), a versatile platform chemical. In: Appl. Catalysis. A 361, 2009, S. 117–122. doi:10.1016/j.apcata.2009.04.002.

Zusammenfassung in: Chem. Ing. Techn. 81, 2009, S. 679.

Matzi et al.: The impact of preoperative micronutrient supplementation in lung surgery. A prospective randomized trial of oral supplementation of combined α -ketoglutaric acid and 5-[hydroxymethylfurfural](#), Eur J CardThorac Surg, 32 (2007): 776 – 782.

H. Xiao, K. L. Parkin: Isolation and identification of potential cancer chemopreventive agents from methanolic extracts of green onion (*Allium cepa*). In: Phytochemistry. 68, Nr. 7, 2007, S. 1059–1067.

H. Xiao, K. L. Parkin: Induction of phase II enzyme activity by various selenium compounds. In: Nutrition and Cancer. 55. Nr. 2, 2006, S. 210–223. doi:10.1207/s15327914nc5502_13.

Capuano, Fogliano et al.: Acrylamide and 5-[Hydroxymethylfurfural](#) (HMF): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies, *LWT – Food Science and Technology* 44, (2011), 793–810.

Flavouring Group Evaluation 66 (FGE.66)1: Consideration of furfuryl alcohol and related flavouring substances evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to Furfuryl and furan derivatives with and without additional side chain substituents and heteroatoms evaluated by EFSA in FGE.13 (2005) (EFSA-Q-2008-032R), *The EFSA Journal* (2009) ON-752, 1–39.

NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 5-HMF (CAS NO. 67-47-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage studies), National institutes of Health public health service U.S. Department of health and human services (2008)

Ulbricht et al.: A review of 5-[hydroxymethylfurfural](#) (HMF) in parenteral solutions, *Fundamental Applied Toxicology*, 1984: 4(5); 843–853.

Czok: Tolerance of 5-[hydroxymethylfurfural](#) (HMF). 2nd communication: pharmacologic effects, *Z. Ernährungswiss*, 1970: 10(2), 103–110.

Germond et al.: Rapid and complete urinary elimination of [¹⁴C]-5-hydroxymethyl-2-furaldehyde administered orally or intravenously to rats. *Toxicol Environ Health*, 1987; 22:79–89.

Jellum et al.: Presence of furan derivatives in patients receiving fructose-containing solutions intravenously, *Clinica Chimica Acta*, 1973: 47(2);191–201.

Godfrey et al.: Distribution and metabolism of 5- hydroxymethyl furfural in male F344 rats and B6C3F1 mice after oral administration, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1999: 57; 199–210.

Monien et al.: Conversion of the Common Food Constituent 5-[Hydroxymethylfurfural](#) into a Mutagenic and Carcinogenic Sulfuric Acid Ester in the Mouse in Vivo, *Chem. Res. Toxicol.*, 2009, 22 (6), 1123–1128.

Prior et al.: Identification and Urinary Excretion of Metabolites of 5-(Hydroxymethyl)-2-furfural in Human Subjects following Consumption of Dried Plums or Dried Plum Juice, *J Agric Food Chem*, 2006; 54(10): 3744-9.

Surh et al.: 5-Sulfooxymethylfurfural as a possible ultimate mutagenic and carcinogenic metabolite of the Maillard reaction product, 5-[hydroxymethylfurfural](#), Carcinogenesis, 1994, 15 (10), S. 2375–2377.

Blomqvist et al.: Glutamine and α -Ketoglutarate Prevent the Decrease in Muscle Free Glutamine Concentration and Influence Protein Synthesis after Total Hip Replacement, Metabolism, Vol 44, No 9 (September), 1995: S. 1215–1222.

Pfliger: Etablierung und Messung der direkten und indirekten antioxidativen Wirkungen von AKG, 5HMF und Vitamin C in Gegenwart von Peroxonitrat, MTUniversity Graz, 2009, 99 BI, Signatur: II 723159.

Wagner et al.: The potential antimutagenic and antioxidant effects of Maillard reaction products used as “natural antibrowning” agents, Mol Nutr Food Res., 2007 Apr.; 51(4): 496–50.