

124. 3-O-Methyl-6-desoxy-D-allose

Desoxyzucker, 38. Mitteilung [1]

von **Anna F. Krasso** und **Ek. Weiss**

(7. II. 66)

3-Methyläther von 6-Desoxyhexosen sind in der Natur besonders in Cardenolid- und Pregnan-Glykosiden verbreitet [2]. Von den 8 theoretisch möglichen raumisomeren Paaren war bisher von 6 Paaren mindestens ein Vertreter bekannt. Unbekannt waren Derivate der Gulo- und der Allo-Konfiguration. Hier wird die Bereitung der D-Form der letztgenannten beschrieben¹⁾. Über die Synthese der 3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose wurde inzwischen ebenfalls berichtet [3].

Ausgangsmaterial unserer Synthese war β -Methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (I) [4]. Bei dieser Verbindung sollte in der bevorzugten Sesselform (Ia) nur die 3-ständige Hydroxylgruppe axial vorliegen, alle anderen Substituenten dagegen äquatorial. Es wurde daher erwartet, dass bei der Acylierung bevorzugt die 2- und 4-ständigen HO-Gruppen verestert würden. Durch geeignete Wahl der Bedingungen liess sich bei der Benzoylierung ein Gemisch erhalten, das nach Dünnschichtchromatogramm (Fig. 1) vorwiegend Di-O-benzoyl-Derivate enthalten dürfte; daneben waren noch Flecke sichtbar, die wir den Mono-O-benzoyl-Derivaten sowie dem Tri-O-benzoyl-Derivat

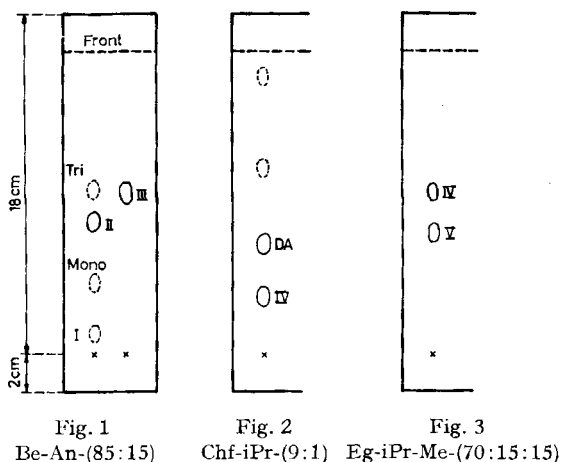


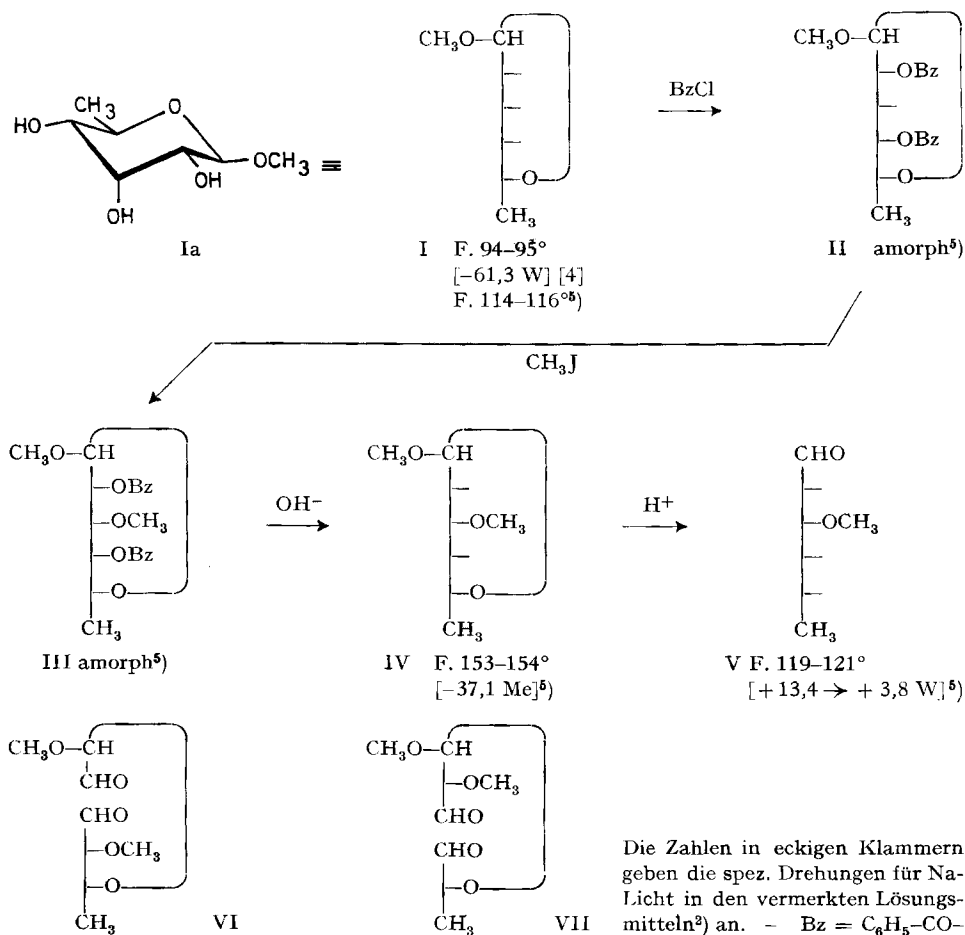
Fig. 1–3 sind Beispiele für Dünnschichtchromatogramme²⁾. Ausführung aufsteigend nach STAHL [12]. Laufzeit jeweils ca. 45 Min. Entwicklung durch Sprühen mit 20-proz. *p*-Toluolsulfonsäure in Alk und anschliessendes Erhitzen auf 120°.

Mono = vermutliches Mono-O-benzoyl-Derivat von I; Tri = vermutliches Tri-O-benzoyl-Derivat von I; DA = Dialdehyde (VI und VII), erhalten bei der NaJO₄-Oxydation von rohem IV.

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen von Dr. H. KAUFMANN am Int. Symposium über die Chemie der Kohlehydrate vom 13. – 17. 7. 1964 in Münster/Westfalen, vgl. [1a].

²⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum Exper. Teil.

zuordnen. Durch Chromatographie an viel feinem SiO_2 liess sich das Gemisch der Di-O-benzoyl-Derivate frei von Mono-O-benzoyl-Derivaten und vom Tri-O-benzoyl-Derivat in amorpher Form isolieren; es gab im Dünnschichtchromatogramm nur *einen* Fleck. Im IR.-Spektrum (in CH_2Cl_2) zeigte es bei ca. $2,75 \mu$ noch eine starke HO-Bande. – Bei Vorversuchen hatte sich bei der Verfolgung der Benzoylierung im Dünnschichtchromatogramm gezeigt, dass sich die Reaktion nach Bildung des Dibenzoats nicht verlangsamt, d. h. dass also alle drei HO-Gruppen annähernd gleich schnell verestert werden³⁾. Auf Grund dieser Beobachtung und auf Grund der Ausbeute des ersten bei der weiteren Reaktionsfolge krist. erhaltenen Produktes (IV), glauben wir, dass das oben erhaltene Dibenzoat neben der gewünschten 2,4-Di-O-



³⁾ Die gleiche Beobachtung wurde bei orientierenden Vorversuchen der Esterbildung mit raumausfüllenderen Säurederivaten ebenfalls gemacht, z. B. mit Cathylat, Pivalat, 2,4-Dichlorbenzoat und 2,6-Dichlorbenzoat.

⁴⁾ Möglicherweise erfolgte auch auf dieser Stufe teilweise Isomerisierung durch Acylwanderung unter den Bedingungen der Methylierung [6] [7].

⁵⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

benzoyl-Verbindung II auch noch die isomeren 2,3- und 3,4-Di-O-benzoyl-Verbindungen zu ca. gleichen Teilen enthielt.

Methylierung mit CH_3I und Ag_2O in Dimethylformamid [5] lieferte das Gemisch der entsprechenden methylierten Derivate (III und Isomere⁴⁾), ebenfalls in amorpher aber dünnschichtchromatographisch praktisch reiner Form. Es zeigte im IR. (in CH_2Cl_2) keine HO-Bande mehr. Nach Verseifung mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ wurde zunächst wieder ein amorphes Produkt erhalten, das nach Dünnschichtchromatogramm praktisch einheitlich war, das aber neben dem gesuchten 3-O-Methyl-Derivat IV noch 2- und 4-O-Methyl-Derivate enthielt. Da sich die 3 Isomeren im Dünnschichtchromatogramm in verschiedenen Systemen nicht trennen liessen, wurde keine Trennung an SiO_2 versucht. Zur Entfernung der 2- und 4-O-Methyl-Derivate wurde das Gemisch mit NaJO_4 oxydiert, wobei neben unverändertem Ausgangsmaterial ein im Dünnschichtchromatogramm (Fig. 2) schneller laufendes Oxydationsprodukt erhalten wurde. Nach Chromatographie an SiO_2 liess sich nun das 3-O-Methyl-Derivat IV in Kristallen isolieren und durch Sublimation im Hochvakuum leicht weiter reinigen. Auch aus dem Oxydationsprodukt liess sich eine kleine Menge Kristalle isolieren, deren Eigenschaften (IR., Analyse) auf ein Monohydrat eines Dialdehyds der Formel VI oder VII passten. Sie wurden jedoch nicht weiter untersucht. Saure Hydrolyse des Methylglykosids IV gab den freien Zucker V, der ebenfalls sehr leicht kristallisierte^{5a)}.

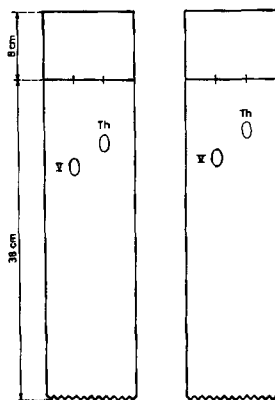


Fig. 4
To-Bu-(4:1)/W
48 Std.

Fig. 5
To-Mek-(1:1)/W
48 Std.

Fig. 4 und 5 sind Beispiele von Papierchromatogrammen. Ausführung absteigend nach früheren Angaben [13]. Entwicklung mit Anilin-hydrogenphthalat [14]. Th = Thevetose.

Der neue Zucker liess sich weder im Papierchromatogramm in den Systemen²⁾ To-Bu-(1:1)/W, 24 Std., und Mek/W, 16 Std., noch durch Elektrophorese in Boratpuffer eindeutig von Thevetose (3-O-Methyl-6-desoxyglucose) unterscheiden. Brauchbar zwecks papierchromatographischer Abtrennung waren die Systeme To-Bu-(4:1)/W (Fig. 4) und To-Mek-(1:1)/W (Fig. 5), die jedoch ca. 2 Tage Laufzeit zur Trennung benötigten. KAUFMANN *et al.* [8] haben inzwischen eine Methode zur Unterscheidung aller 6-Desoxyhexosen und 3-O-Methyl-6-desoxyhexosen durch Dünnschichtchromatographie, Papierchromatographie und Papierelektrophorese ausgearbeitet. Sie

^{5a)} Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen wurde der neue Zucker auch von BRIMACOMBE & PORTSMOUTH [20] auf einem anderen Wege synthetisiert.

fanden, dass sich der neue Zucker V besonders gut im Dünnschichtchromatogramm im System Eg-iPr-Me-(70:15:15), ca. 1 Std., von Thevetose unterscheiden lässt, während Acofriose (3-O-Methyl-rhamnose), 6-Desoxy-idose und 6-Desoxy-altrose gleich oder ähnlich laufen wie V. Diese letzteren Zucker lassen sich jedoch im Papierchromatogramm (To-Bu-(1:2)/W, 24 Std.) oder durch Papierelektrophorese (Boratpuffer, pH ca. 10,4, 4 Std., Einzelheiten vgl. [8]) eindeutig von V unterscheiden.

Inzwischen wurde ganz kürzlich gezeigt [9], dass die 3-O-Methyl-6-desoxy-D-allose (V) in Esterglykosiden des Sarcostins aus *Asclepias lilacina* WEIMARCK vorkommt, und sie konnte daraus auch präparativ isoliert werden. Ausserdem liess sich der Zucker in solchen Esterglykosiden aus *Asclepias swynnertonii* S. MOORE nachweisen [10]. Ein isomerer Zucker, die Javose, wurde in Cardenolidglykosiden aus den Samen von *Antiaris toxicaria* LESCH. gefunden [11]. Sie besitzt die Konstitution einer 2-O-Methyl-6-desoxy-D-allose, wie inzwischen gezeigt werden konnte [21].

Wir danken Herrn Prof. T. REICHSTEIN für sein Interesse an dieser Arbeit und für zahlreiche Ratschläge. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS danken wir für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit; ferner dankt die eine von uns (A. K.) der Firma SANDOZ A.G., Basel, und der DREYFUS-BRODSKY-Stiftung, Basel, für Stipendien, die ihr die Ausführung der Untersuchung ermöglichten.

Experimentelles. – Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform etwa $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Bestimmung der spez. Drehung wurden 1 Std. bei 50° und 0,01 Torr getrocknet. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf, Waschen mit 2N HCl, 2N Sodälösung und W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum.

Abkürzungen: Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = 1-Butanol, Chf = Chloroform, Dchr = Dünnschichtchromatogramm, Dmf = Dimethylformamid, Eg = Äthylacetat, Fr. = Fraktion(en), iPr = iso-Propanol, Me = Methanol, Mck = Methyläthylketon, Pchr = Papierchromatogramm, Pn = Pentan, To = Toluol, W = Wasser. Verhältniszahlen bedeuten immer das Verhältnis der Volumina.

Die 6-Desoxy-D-allose wurde nach früheren Vorschriften [15] [16] [4] [17] aus L-Rhamnose mit folgenden Änderungen hergestellt:

Wasserfreie L-Rhamnose. In Abänderung der früheren Vorschrift [15] wurden 20 g L-Rhamnose-monohydrat in 150 ml abs. Alk heiss gelöst, mit 50 ml abs. To versetzt und im Vakuum zum Sirup eingedampft, der noch 2 Std. bei 15 Torr und 100° getrocknet wurde. Der harte Kuchen wurde dann in 100 ml abs. Alk gelöst, die Lösung mit 50 ml To versetzt und nochmals zum Sirup eingedampft, der mit 200 ml An versetzt wurde, woraus die wasserfreie Rhamnose kristallisierte. Die Mutterlauge lieferte nach Einengen noch eine weitere Menge. Ausbeute total 14,9 g, Smp. 112–114°.

Mono-aceton-rhamnose weiter nach LEVENE & MUSKAT [16] in der Modifikation von ISELIN & REICHSTEIN [17].

5-O-Tosyl-monoacetonrhamnose wurde nach LEVENE & COMPTON [4] bereitet. Es lohnt sich dabei, die Mutterlauge noch an der 40fachen Menge SiO_2 (Korngrösse 0,15–0,30 mm) zu chromatographieren. Die Säule wurde in Be bereitet; das reine Tosylat liess sich mit Be-Ae-(9:1) eluieren.

β -Methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (I) [4]. 1,50 g kristalline 6-Desoxy-D-allose, Smp. 137–139°, wurden nach Literatur [4] mit HCl in Me gekocht. Die Aufarbeitung gab 870 mg krist. I (aus Eg). Das beste Präparat zeigte bei langsamem Erhitzen zwei Umwandlungspunkte bei ca. 60° und ca. 90° unter Bildung immer längerer Nadeln, Smp. 114–116°. Die eingedampfte Mutterlauge (780 mg) wurde erneut mit 2-proz. HCl in Me gekocht und gab noch 550 mg gleiche Kristalle. Schliesslich konnte auch noch die eingedampfte Mutterlauge der 6-Desoxy-D-allose (8,8 g brauner Sirup) verwendet werden. Es resultierten 5,7 g rohes I (als brauner Sirup), das in zwei Portionen

an je 1,3 kg SiO₂⁶⁾ im System Eg-iPr-Me-(70:15:15) nach DUNCAN [18] chromatographiert wurde; Fraktionen zu je 35 ml. Die Fraktionen 70–120 (2,34 g) gaben aus Eg noch 1,07 g reines I in farblosen Nadeln vom Smp. 109–111°.

2,4-Di-O-benzoyl-β-methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (II) und Isomere. 364 mg β-Methyl-6-desoxy-D-allopyranosid, vom Smp. 110–111° wurden in 2 ml Eg warm gelöst und 2 ml abs. Pyridin und 1 ml Benzoylchlorid in 10 ml abs. Be zugegeben. Nach 2½ Std. bei 20° wurden 5 ml Me zugegeben und nochmals 30 Min. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 1,18 g Rohprodukt erhalten (enthielt noch viel Methylbenzoat; Dchr. vgl. Fig. 1). Dieses wurde an 300 g SiO₂ mit Be-An-(85:15) nach DUNCAN [18] chromatographiert; jede Fr. entsprach 12 ml pro 10 Min. Die Fr. 1–29 enthielten keine Substanz. Die Fr. 30–33 enthielten hauptsächlich Methylbenzoat und nur wenig Tri- und Di-O-benzoyl-Glykosid. Die Fr. 34–37, 523 mg, bestanden nach Dchr nur aus Di-O-benzoyl-Glykosid (II und Isomere), das aber nicht kristallisierte. Die späteren Fr. enthielten nur noch wenig Di- und Mono-O-benzoyl-Glykosid sowie Ausgangsmaterial. Die SiO₂-Säule wurde danach mit 4 l des gleichen Lösungsmittelgemisches gewaschen und für die gleiche Trennung eines weiteren Ansatzes wieder verwendet. Dabei wurden aus 322 mg I weitere 439 mg Di-O-benzoyl-glykosid erhalten. Im IR.-Spektrum zeigte dieses Produkt noch eine starke HO-Bande bei ca. 2,75 μ.

2,4-Di-O-benzoyl-3-O-methyl-β-methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (III) und Isomere. 952 mg Di-O-benzoyl-Glykosid (II und Isomere) wurden in 25 ml Dmf und 5 ml Methyljodid gelöst (beide zur Trocknung durch Al₂O₃ filtriert), 3 g Ag₂O [19] zugegeben und 24 Std. bei 20° im Dunkeln geschüttelt. Danach wurde durch Celite filtriert und mit Chf nachgewaschen. Die Chf-Lösung wurde zur Entfernung des Dmf mit 3mal 250 ml 2N HCl, 1mal 100 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung und 1mal 100 ml W gewaschen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Es wurden 1,047 g Sirup erhalten, der nach Dchr praktisch einheitlich war aber nicht kristallisiert. Im IR.-Spektrum zeigte das Produkt keine HO-Bande mehr.

3-O-Methyl-β-methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (IV). Die 1047 mg rohes 2,4-Di-O-benzoyl-3-O-methyl-β-methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (III) und Isomere wurden zur Hydrolyse in 240 ml Me gelöst, mit 6 g Ba(OH)₂·8H₂O in 60 ml W versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die heisse Lösung wurde mit CO₂ neutralisiert, dann 16 Std. stehengelassen. Danach wurde abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Die letzten Spuren von W wurden durch Aufnehmen in abs. Alk und Eindampfen im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in An aufgenommen, filtriert und wieder eingedampft wobei 582 mg gelber Sirup erhalten wurde, der nicht kristallisierte aber nach Dchr praktisch einheitlich war. Er wurde in 38 ml Me gelöst, mit 1,94 g NaJO₄ in 15 ml W versetzt und 16 Std. bei 20° stehengelassen. Danach wurde im Vakuum auf ca. 5 ml eingengt. Die stark konzentrierte wässrige Lösung wurde 5mal mit Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt, die Auszüge über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene, stark nach Jod riechende braune Sirup, 563 mg, zeigte im Dchr (Fig. 2), neben dem Fleck der gesuchten Verbindung IV, 2 schwache schneller laufende Flecke sowie einen neuen, stärkeren, schneller laufenden Fleck, vermutlich Dialdehyd. Das Gemisch wurde nach DUNCAN [18] an 300 g SiO₂ mit Chf-iPr-(9:1) als Eluierungsmittel chromatographiert; pro Fr. wurden 11 ml in 10 Min. genommen. Die Fr. 1–30 (14,6 mg) enthielten nach Dchr ein Gemisch von schnelllaufenden Verunreinigungen. Die Fr. 31–50 (194,7 mg) bestanden aus einem Gemisch von schnelllaufenden Verunreinigungen mit den vermutlichen Dialdehyden. Die Fr. 51–69 (62,5 mg) enthielten hauptsächlich die vermutlichen Dialdehyde. Aus An-Pn wurden 16,8 mg Nadeln vom Smp. 78–80° erhalten. Die Fr. 70–84 (7,6 mg) waren ein Gemisch, während die Fr. 85–137 (55,1 mg) aus dem gesuchten reinen IV bestanden. Aus An-Pn kristallisierten 36,0 mg farblose Stäbchen vom Smp. 150–152°; nach Umkristallisieren Smp. 153–154°. $[\alpha]_D^{25} = -37,1^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 0,95 in Me). Zur Analyse wurde die Substanz bei 0,004 Torr und 65–95° sublimiert.

C₈H₁₆O₅ (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39 2CH₃O– 32,28% Gef. C 50,29 H 8,37 CH₃O– 31,86%

Vermutlicher Dialdehyd (VI oder VII, eventuell auch Gemisch der beiden): Nach Umkristallisation aus An-Pn-Nadeln vom Doppel-Smp. 60–70/78–80°. Zur Analyse wurde 5 Std. bei 20° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet.

C₈H₁₄O₅·H₂O (208,21) Ber. C 46,15 H 7,75% Gef. C 46,87 H 7,56%

⁶⁾ SiO₂, Korngrösse 0,05–0,20 mm, der Firma E. MÆRCK, Darmstadt.

Das IR.-Spektrum in CH_2Cl_2 zeigte u. a. Banden bei 2,70, 3,40, 3,54, 3,70 μ (schwach; C-H-Schwingung der Aldehydgruppe), 5,78 (sehr stark), 6,26, 7,32 und 8,40 μ .

3-O-Methyl-6-desoxy-D-allose (V). 20,0 mg 3-O-Methyl- β -methyl-6-desoxy-D-allopyranosid (IV) vom Smp. 153–154° wurden mit 1,0 ml 2,5-Vol.-proz. H_2SO_4^7) versetzt und 1 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurde mit frisch gefälltem und neutralgewaschenem BaCO_3 neutralisiert und durch wenig BaCO_3 filtriert. Das klare, neutrale Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, in wenig abs. Alk aufgenommen und wieder im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in An aufgenommen, filtriert und wieder konzentriert, wobei 17,2 mg Prismen vom Smp. 115–118° kristallisierten. Nach Umkristallisieren aus An Prismen in Drusen vom Smp. 119–121°. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +13,4^\circ \pm 2^\circ$ nach 3–8 Min., $+3,8^\circ \pm 2^\circ$ nach 2–20 Std. ($c = 1,0$ in W). Dchr und Pchr vgl. Fig. 3–5. Zur Analyse wurde 12 Std. bei 60° und 0,01 Torr über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5$ (178,18) Ber. C 47,18 H 7,92% Gef. C 47,45 H 8,00%

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor unseres Institutes von Herrn E. THOMMEN ausgeführt.

SUMMARY

3-O-Methyl-6-deoxy-D-allose (V) and its methyl β -D-pyranoside (IV) have been synthesized and obtained in a crystalline state, although in low yield, starting from methyl 6-deoxy- β -D-allopyranoside (I) *via* the 2,4-di-O-benzoyl derivative II.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 37. Mitteilung: HEINZ KAUFMANN, *Helv.* 48, 769 (1965).
- [1a] *Angew. Chem.* 77, 136 (1965).
- [2] T. REICHSTEIN & EK. WEISS, *Adv. Carbohydrate Chemistry* 17, 65 (1962).
- [3] H. KAUFMANN, *Helv.* 48, 769 (1965).
- [4] P. A. LEVENE & J. COMPTON, *J. biol. Chemistry* 116, 169 (1936).
- [5] R. KUHN, H. TRISCHMANN & I. LÖW, *Angew. Chem.* 67, 32 (1955).
- [6] J. STANĚK, M. ČERNÝ, J. KOCOUREK & J. PACÁK, «The Monosaccharides», Academic Press, New York and London, und Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prag, 1963, p. 184.
- [7] J. M. SUGIHARA, *Adv. Carbohydrate Chemistry* 8, 1 (1953).
- [8] H. KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung).
- [9] L. SAWLEWICZ, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung).
- [10] Diss. KURT JAEGGI, Basel 1966; KURT JAEGGI, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung).
- [11] P. MÜHLRADT, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Liebigs Ann. Chem.* 685, 253 (1965).
- [12] E. STAHL, *Angew. Chem.* 73, 646 (1961); «Dünnschicht-Chromatographie», herausgegeben von E. STAHL, Springer-Verlag, Berlin 1962; K. RANDEARTH, «Dünnschicht-Chromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.
- [13] M. T. KRAUSS, HERB. JÄGER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *J. Chromatogr.* 3, 63 (1960).
- [14] S. M. PARTRIDGE, *Nature* 164, 443 (1949).
- [15] E. FISCHER, *Ber. deutsch chem. Ges.* 28, 1162 (1895).
- [16] P. A. LEVENE & I. E. MUSKAT, *J. biol. Chemistry* 106, 761 (1934).
- [17] B. ISELIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 27, 1206 (1944).
- [18] G. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).
- [19] B. HELFERICH & W. KLEIN, *Liebigs Ann. Chem.* 450, 219 (1926).
- [20] J. S. BRIMACOMBE & D. PORTSMOUTH, *J. chem. Soc. (C)* 1966, 499.
- [21] ST. HOFFMANN, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* (in Vorbereitung)

7) Es wurden H_2SO_4 p. a. und in einer Quarzapparatur bidest. W verwendet.