

121. Synthese von α -Methylsordarose

Sordarin, 2. Mitteilung¹⁾

von **A. M. Spichtig**²⁾ und **A. Vasella**

Organisch-chemisches Laboratorium der ETH Zürich

(1. V. 71)

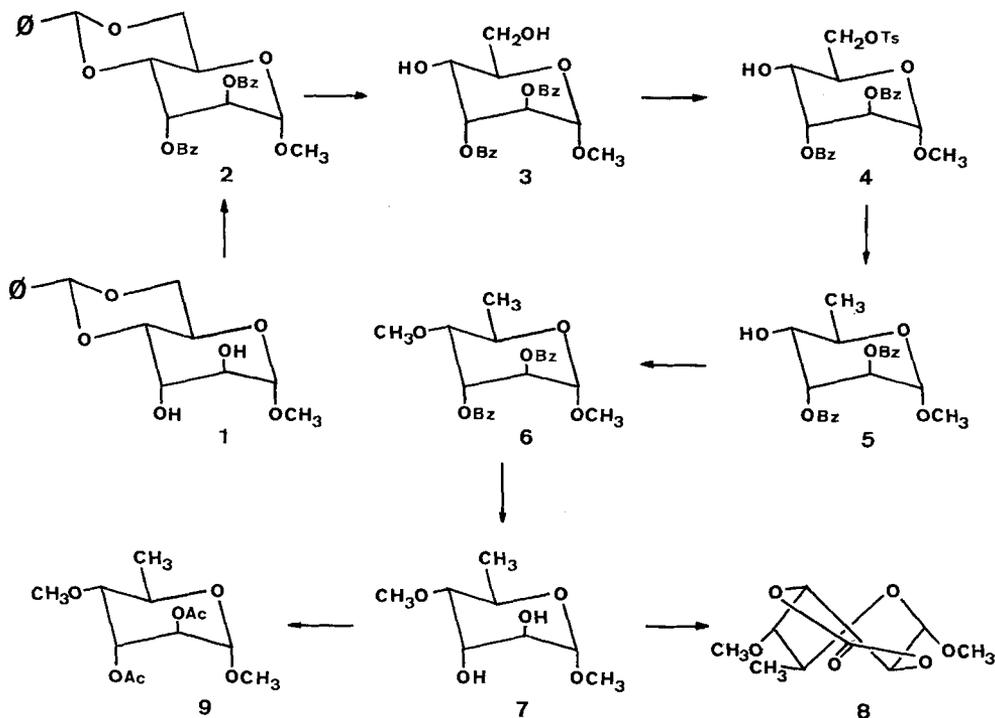
Summary. The structure of the sugar obtained by acid hydrolysis of the antibiotic Sordarin has been verified by a synthesis of the corresponding α -methylglycoside.

Kürzlich isolierten *Hauser & Sigg* aus *Sordaria araneosa Cain* einen neuartigen Metaboliten der Zusammensetzung $C_{27}H_{40}O_8$, den sie Sordarin nannten [1]. Bei der sauren Hydrolyse mit *Kilian*-Mischung ergibt Sordarin einen Zucker $C_7H_{14}O_5$, dessen Konstitution als 6-Desoxy-4-O-methyl-D-altrose bestimmt wurde und für den die Autoren den Namen Sordarose vorschlugen. 3-O-Methyläther von 6-Desoxyzuckern finden sich in der Natur als Bestandteile von Herzglycosiden [2]. Der entsprechende Vertreter der L-Altrosereihe, L-Vallarose, wurde bei der sauren Hydrolyse von Vallarosid, einem Glycosid aus *Vallaris solanacea (Roth) O.K.* erhalten [3] und sein Antipode wurde synthetisch dargestellt [4]. Auch die Synthese des 2-O-Methyläthers der 6-Desoxyaltrose ist beschrieben [5]. Der entsprechende 4-O-Methyläther der 6-Desoxyaltrose war bisher unbekannt, und wir beschlossen im Rahmen unserer Untersuchungen über Sordarin, das Methylglycosid der Sordarose zu synthetisieren.

Wir gingen von α -Methyl-4,6-di-O-benzyliden-D-altropyranosid (**1**) aus, eine Verbindung, die verschiedentlich als Ausgangssubstanz für Synthesen in der Altrosereihe diente [6]. Mit Natriumhydrid und Benzylchlorid in Xylol liess sich **1** nahezu quantitativ in den entsprechenden 2,3-Di-O-benzyläther (**2**) überführen [7]. Abspalten der Benzylidenschutzgruppe mit Aceton/Schwefelsäure (cf. [8]) ergab in 90% Ausbeute α -Methyl-2,3-di-O-benzyl-D-altropyranosid (**3**), das durch selektive Tosylierung seiner primären Hydroxylgruppe mit Tosylchlorid in Pyridin bei -10° das Monotosylat **4** ergab [9] [10]. Daraus erhielt man das α -Methyl-6-desoxy-2,3-di-O-benzyl-D-altropyranosid (**5**) in 75% Ausbeute durch Kochen unter Rückfluss mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran [9] [11]. Versuche zur Methylierung von **5** verliefen sowohl mit Dimethylsulfat und KOH [12] als auch mit Methyljodid und BaO [13] unbefriedigend. Erst die Umsetzung von **5** mit Natriumhydrid und Methyljodid ergab in 75% Ausbeute das gewünschte α -Methyl-6-desoxy-2,3-di-O-benzyl-4-O-methyl-D-altropyranosid (**6**). Diese Substanz ging bei der katalytischen Debenzylierung in Gegenwart eines Pd/Kohle-Katalysators [9] [14] in die Verbindung **7** über, die sich in jeder Beziehung mit dem aus Sordarose bereiteten α -Methylglycosid identisch erwies. Es wurden ferner das O,O-Cyclocarbonat und das Di-O-acetylderivat von **7** dargestellt, deren physikalische

¹⁾ Erste Mitteilung vgl. [1].

²⁾ Diplomarbeit *A. M. Spichtig* SS 70.



Daten mit jenen der entsprechenden Derivate der α -Methylsordarose übereinstimmen. Damit beweist diese Synthese die Struktur der Sordarose.

Wir danken der Firma SANDOZ AG Basel für finanzielle Unterstützung.

Experimentelles. – *Allgemeine Angaben.* Die Smp. wurden im Apparat nach *Tottoli* in evakuierten Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert. IR.-Spektren wurden in CHCl_3 (3–4%), NMR.-Spektren in CDCl_3 bei 60 oder 100 MHz aufgenommen (*S* = Singlett, *D* = Dublett, *M* = Multipllett). Chemische Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm relativ zu Tetramethylsilan als int. Standard) angegeben. Massenspektren wurden auf einem *Hitachi-Perkin-Elmer* Gerät RMU 6 D aufgenommen. Spezifische Drehwerte wurden im 1-dm-Rohr mit einem photoelektrischen Polari-meter (*Zeiss*) gemessen. Sind Streuwerte angegeben, so wurde die Drehung durch graphische Extrapolation bestimmt. Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden auf Fertigplatten mit Kieselgel F_{254} durchgeführt. Rf-Werte sind Mittelwerte und beziehen sich auf eine Laufstrecke von 8 cm. Für präparative Dünnschichtchromatogramme (PDC.) verwendete man Kieselgel $\text{PF}_{254, 350}$, für Säulenchromatogramme Kieselgel der Korngrösse 0,008–0,005 mm. Normale Aufarbeitung bedeutet: Waschen der Extraktionslösung mit 2N H_2SO_4 (nur bei Anwesenheit basischer Reaktionspartner), ges. Hydrogencarbonatlösung und ges. Kochsalzlösung, Trocknen über MgSO_4 und Eindampfen im Vakuum.

α -Methyl-4,6-di-O-benzyliden-2,3-di-O-benzyl-D-altropyranosid (**2**). 5,45 g (19,3 mMol) α -Methyl-4,6-di-O-benzyliden-D-altropyranosid (**1**) und 2,6 g (ca. 60 mMol) NaH wurden in 100 ml abs. Xylol während 16 Std. bei Raumtemperatur unter N_2 gerührt. Danach tropfte man 6,35 g (ca. 50 mMol) Benzylchlorid zu und erhitze 5 Std. auf 125°. Das Gemisch wurde mit CHCl_3 normal aufgearbeitet und ergab nach Behandlung mit Aktivkohle 8,8 g (98%) eines nur leicht verunreinigten Produktes, das aus Methanol/Wasser umkristallisiert wurde. Smp. 88°; $[\alpha]_D = 2,1^\circ$ ($c = 0,77$; CHCl_3). IR.: u.a. 3030, 1495, 1380, 1310, 1165, 1138, 1097, 1040, 1027, 960, 913, 858 cm^{-1} . MS.: 462 (M^+). NMR.:

3,41 *S* (3H); 3,6 bis 4,1 *M* (4H); 4,2 bis 4,9 *M* (6H); 4,71 *D* ($J = 3$ Hz, 1H); 5,57 *S* (1H); 7,6 bis 7,71 *M* (15H). $C_{28}H_{30}O_6$ Ber. C 71,71 H 6,54% Gef. C 71,73 H 6,58%

α -Methyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-tosyl-D-altropyranosid (4). Eine Lösung von 5,1 g (11 mMol) **2** in 20 ml Aceton und 15 ml Wasser wurde mit 4 ml 1 *N* H_2SO_4 versetzt und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Man liess erkalten, neutralisierte mit 2 *N* Natriumcarbonatlösung, engte im Vakuum ein und arbeitete mit $CHCl_3$ normal auf. Den Benzaldehyd entfernte man durch mehrmaliges Eindampfen mit Benzol. Man erhielt 3,71 g der Verbindung **3** als leicht gelbliches, praktisch reines Öl. DC.: $CHCl_3/Et_2O$ 1/1, Rf 0,17. Eine im Kugelrohr bei 160–165°/0,01 Torr destillierte Probe zeigte folgende Daten: $[\alpha]_D = 80,5^\circ$ ($c = 1,25$; $CHCl_3$); IR.: u.a. 3660, 3540, 3030, 1600, 1135, 1040, 1030, 985, 915 cm^{-1} . MS.: 374 (M^+). NMR.: 2,4 und 2,6 *M* (je ein H, austauschbar); 3,37 *S* (3H); 3,7 bis 3,9 *M* (6H); 4,42 bis 4,66 2 *AB* ($J = 12$ Hz, 4H); 4,56 *D* ($J = 6$ Hz, 1H); 7,3 *S* (10H). Es liegt das α -Methyl-2,3-di-O-benzyl-D-altropyranosid (**3**) vor.

2,8 g (7,5 mMol) dieser Verbindung wurden in 15 ml Pyridin gelöst und auf -10° gekühlt. Dazu gab man eine ebenfalls auf -10° gekühlte Lösung von 1,425 g (7,5 mMol) *p*-Toluolsulfochlorid in 10 ml Pyridin. Man liess das Gemisch 24 Std. bei dieser Temperatur und dann noch 3 Std. bei Raumtemperatur stehen. Normale Aufarbeitung mit $CHCl_3$ ergab ein Rohprodukt, das im DC. ($CHCl_3/Et_2O$ 1/1) zwei Flecke bei Rf 0,17 und 0,5 zeigte, sowie einen kleinen Fleck bei Rf 0,72. Das Rohprodukt wurde an 300 g Silicagel chromatographiert (Benzol/Methanol 95/5). Neben 1,4 g Edukt erhielt man 1,56 g Monotosylat **4**, das aus Äther/Petroläther umkristallisiert wurde. Smp. = 103° . $[\alpha]_D = 50,7^\circ$ ($c = 1,38$; $CHCl_3$). IR.: u.a. 3540, 3030, 1598, 1360, 1172, 1095, 1035, 972, 925, 912 cm^{-1} . MS.: 397 ($M^+ - 31$). NMR.: 2,34 *M* (austauschbar, 1H); 2,38 *S* (3H); 3,55 bis 3,85 *M* (3H); 3,98 *M* (1H); 4,18 *T* (*DD*) ($J = 10$ Hz, 2H); 4,24 bis 4,7 2 *AB* ($J = 12$ Hz, 4H); 4,56 *D* ($J = 6$ Hz, 1H); 7,2 bis 7,8 *M* (14H).

$C_{28}H_{32}O_8S$ Ber. C 63,62 H 6,10% Gef. C 63,34 H 6,10%

α -Methyl-2,3-di-O-benzyl-6-desoxy-4-O-methyl-D-altropyranosid (6). Eine Lösung von 2,5 g (4,7 mMol) **4** in 120 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 1,8 g $LiAlH_4$ versetzt und 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlte anschliessend auf 0° ab und tropfte ges. Kalilauge zu, bis eine klare Lösung entstand. Normale Aufarbeitung mit Äther ergab 1,47 g öliges Rohprodukt. DC. (CH_2Cl_2/Et_2O 1/1) Rf 0,45. Chromatographische Reinigung an Silicagel ergab 1,330 g (80%) farbloses Öl, das man zweimal im Kugelrohr bei $145^\circ/0,001$ Torr rasch destillierte. $[\alpha]_D = 69,5^\circ$ ($c = 0,655$; $CHCl_3$). IR.: u.a. Banden bei 3580 bis 3200, 1450, 1375, 1140, 1100, 1055, 1025, 990, 960 cm^{-1} . MS.: 327 ($M^+ - 31$). NMR.: 1,28 *D* ($J = 6,5$ Hz, 3H); 2,34 *D* ($J = 8$ Hz, 1H, austauschbar, verbreitert); 3,36 *S* (3H); 3,53 *DD* ($J = 3$ und 8 Hz, 1H); 3,65 bis 3,75 *M* (2H); 3,89 *DD* ($J = 6,5$ und 8 Hz); 4,38 und 4,64 2 *AB* ($J = 12$ Hz, 4H); 4,56 *D* ($J = 2,5$ Hz, 1H); 7,5 *S* (10H). Es liegt das α -Methyl-2,3-di-O-benzyl-D-altropyranosid (**5**) vor.

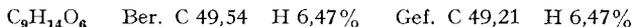
Eine Lösung von 1,024 g (2,8 mMol) dieser Verbindung in 100 ml Äther wurde mit 0,137 g NaH versetzt und 16 Std. unter N_2 bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wurde innert 4 Std. 1,2 g (8,4 mMol) Methyljodid zutropft. Nach 3 Std. vorsichtigem Kochen unter Rückfluss verdünnte man das Gemisch mit Äther, wusch mit ges. NaCl-Lösung neutral und trocknete über $MgSO_4$. Nach Destillation im Kugelrohr erhielt man 1,01 g (95%) Produkt, Spuren Edukt enthaltend. Zur Analyse destillierte man drei Mal bei $180^\circ/0,02$ Torr. $[\alpha]_D = 70^\circ$ ($c = 3,75$; $CHCl_3$). IR.: u.a. 3030, 1450, 1375, 1145, 1090, 1060, 1025, 990, 955, 945 cm^{-1} . MS.: 341 ($M^+ - 31$). NMR.: 1,25 *D* ($J = 6,5$ Hz, 3H); 3,18 *DD* ($J = 3$ und 8 Hz, 1H); 3,29 *S* (3H); 3,37 *S* (3H); 3,68 *DD* ($J = 2$ und 4 Hz, 1H); 3,78 *DD* ($J = 3$ und 4 Hz, 1H); 4,11 *DD* ($J = 6,5$ und 8 Hz, 1H); 4,18, 4,47, 4,53, 4,65 2 *AB* ($J = 12$ Hz, 4H); 4,55 *D* ($J = 2$ Hz, 1H); 7,32 *S* (10H).

$C_{22}H_{28}O_5$ Ber. C 70,94 H 7,58% Gef. C 70,72 H 7,53%

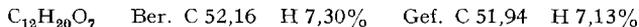
α -Methyl-6-desoxy-4-O-methyl-D-altropyranosid = α -Methylsordarose (7). 1 g 10-proz. Pd/C wurde während einer Stunde in Alkohol vorhydriert. Dazu gab man eine Lösung von 0,96 g (2,45 mMol) **6** in 50 ml Äthanol. Die Wasserstoffaufnahme kam bereits nach einer halben Stunde zum Stillstand. Nach 5 Std. wurde die Lösung abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch PDC gereinigt und anschliessend zweimal bei $155^\circ/0,01$ Torr destilliert. Man erhielt 0,320 g farbloses Öl mit $[\alpha]_D = 121 \pm 2^\circ$ ($c = 0,725$; CH_3OH). Laut MS., IR.- und NMR.-Spektren war die Substanz von α -Methylsordarose [1] nicht zu unterscheiden.

$C_8H_{16}O_5$ Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,74 H 8,38%

α -Methyl-2-O,3-O-cyclocarbonato-4-O-methyl-D-altropyranosid (**8**). Eine Lösung von 76 mg (0,395 mMol) **7** in 10 ml Methylenchlorid und 2 ml Pyridin wurde bei -10° mit 5 ml einer 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt und 1 Std. bei -10° und 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach normaler Aufarbeitung mit CH_2Cl_2 erhielt man 35 mg krist. Produkt, das aus Äther/Pentan umkristallisiert und bei 60° (0,005 Torr) sublimiert wurde. Smp. 109° , $[\alpha]_D = 69 \pm 1^\circ$ ($c = 0,805$; CHCl_3). IR.: u.a. 1820, 1163, 1085, 1028, 1013, 990 cm^{-1} . MS.: 174 ($M^+ - 44$). NMR.: 1,32 D ($J = 6,5\text{ Hz}$, 3H); 3,46 S (3H); 3,50 S (3H); 3,64 DD ($J = 4$ und 6 Hz , 1H); 3,90 M (1H); 4,36 DD ($J = 4$ und 12 Hz , 1H); 4,56 DD ($J = 6$ und 12 Hz , 1H); 4,88 D ($J = 6\text{ Hz}$, 1H). Die spektroskopischen Daten der Verbindung stimmten in jeder Hinsicht mit jenen des Cyclocarbonates von α -Methylsordarosid überein [1].



α -Methyl-2,3-di-O-acetyl-6-desoxy-4-O-methyl-D-altropyranosid (**9**). 70 mg (**7**) (0,368 mMol) wurden in 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid 16 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Man erhielt nach normaler Aufarbeitung mit CH_2Cl_2 90 mg gelbliches krist. Diacetat. Smp. $89-91^\circ$. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther/Hexan wurde das Produkt bei $55^\circ/0,001$ Torr sublimiert. Smp. 95° ; Misch-Smp. mit authentischem Material vom Smp. 92° ohne Depression; $[\alpha]_D = 116 \pm 0,5$ ($c = 0,935$; CH_3OH). Die IR.- (KBr), Massen- und NMR.-Spektren waren deckungsgleich mit den entsprechenden Spektren von authentischem α -Methyl-2,3-di-O-acetyl-sordarosid [1].



Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des organisch-chemischen Laboratoriums (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die NMR.- und IR.-Spektren wurden in der Instrumentalabteilung (Leitung: Prof. *W. Simon*) aufgenommen. Die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren verdanken wir PD. Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *D. Hauser & H. P. Sigg*, *Helv.* **54**, 1191 (1971).
- [2] *H. Kaufmann, P. Mühlradt & T. Reichstein*, *Helv.* **50**, 2287 (1967) und dort zit. Lit.
- [3] *H. Kaufmann*, *Helv.* **48**, 83 (1965).
- [4] *C. A. Grob & D. A. Prins*, *Helv.* **28**, 840 (1945).
- [5] *F. G. Young*, *J. org. Chemistry* **7**, 241 (1942).
- [6] *N. K. Richtmyer*, *Meth. Carbohydr. Chemistry* **1**, 107 (1962); *Adv. Carbohydr. Chemistry* **1**, 37 (1945).
- [7] *M. McCloskey*, *Adv. Carbohydr. Chemistry* **12**, 145 (1957); *M. E. Tate & C. T. Bishop*, *Canad. J. Chemistry* **41**, 1801 (1963).
- [8] *G. J. Robertson & W. Whitehead*, *J. chem. Soc.* **1940**, 319.
- [9] *G. B. Howarth & J. K. N. Jones*, *Canad. J. Chemistry* **45**, 2253 (1967).
- [10] *J. Lehmann, H. Reinshagen*, *Liebigs Ann. Chem.* **732**, 112 (1970).
- [11] *S. Hanessian*, *Adv. Carbohydr. Chemistry* **21**, 171 (1966).
- [12] *J. Kiss & H. Spiegelberg*, *Helv.* **47**, 398 (1964).
- [13] *R. Kuhn & H. Baer*, *Liebigs Ann. Chem.* **671**, 236 (1958).
- [14] *M. McCloskey*, *Adv. Carbohydr. Chemistry* **12**, 148 (1957).