

**Diss. Nr. 4814**

**Über ein neuartiges Diterpen  
aus  
SORDARIA ARANEOSA CAIN**

**ABHANDLUNG**

zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften  
der  
**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH**

vorgelegt von

**ANDREA THADDÄUS VASELLA**

Lic. rer. nat. Universität Freiburg i. Ue.

geboren am 29. April 1943

von Poschiavo (Kt. Graubünden)

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. D. Arigoni, Referent  
Prof. Dr. A. Eschenmoser, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich  
1972

**ISBN 3 260 03372 6**

**Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet**

Seite Leer /  
Blank leaf

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. D. Arigoni,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, danke ich herzlich für seine wertvollen Ratschläge, seine Anleitung zum analytischen Denken und das mir stets erwiesene Wohlwollen.

Ebenso danke ich

Herrn Prof. Dr. Pl. A. Plattner

für sein förderndes Interesse und für seine mannigfaltige Hilfe.

**Seite Leer /  
Blank leaf**

## INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil	9
1. Einleitung	9
2. Das Konzept der Endgruppenanalyse	10
3. Frühere Arbeiten	15
4. Gewinnung von Sordaricin und Interpretation seiner Spektren	17
5. Die Beziehungen der Aldehydo- und der Hydroxymethylgruppe zur olefinischen Doppelbindung I	21
5.1. Die relative Lage der Aldehydgruppe	21
5.2. Die Beziehung der Hydroxymethylgruppe zur olefinischen Doppelbindung	24
6. Grösse des Ringes A	36
7. Die Beziehungen der Aldehydo- und der Hydroxymethylgruppe zur olefinischen Doppelbindung II	41
8. Die Beziehungen der Carboxylgruppe zur Aldehydo- und zur Hydroxymethylgruppe I	47
9. Die Beziehungen der Carboxylgruppe zur Aldehydo- und zur Hydroxymethylgruppe II	54
10. Die Struktur von Sordaricin	63
11. Die Synthese der Sordarsäure	69
12. Biogenetische Betrachtungen	71
Experimenteller Teil	74
Zusammenfassung	140
Literaturverzeichnis	142

Seite Leer /  
Blank leaf



## THEORETISCHER TEIL

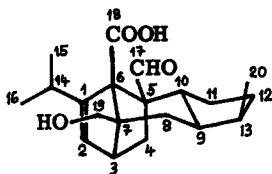
---

### 1. Einleitung

Der Ascomycet *Sordaria araneosa* Cain produziert ein antifungisch wirksames Glycosid,  $C_{27}H_{40}O_8$ , das von Hauser und Sigge <sup>1)</sup> isoliert und Sordarin genannt wurde. Bei der hydrolytischen Spaltung von Sordarin erhält man einen Sordarose genannten Zucker,  $C_7H_{14}O_5$ , und ein Aglycon der Summenformel  $C_{20}H_{28}O_4$ , für das der Name Sordaricin vorgeschlagen wurde.

Sordaricin ist ein tetracyclisches Diterpen, das sich von allen bisher bekannten Diterpenen durch ein neuartiges Kohlenstoffgerüst unterscheidet. In der vorliegenden Arbeit werden jene Experimente und Ueberlegungen diskutiert, die zur Ableitung der in Formel 1 dargestellten Struktur von Sordaricin führten. Die Richtigkeit dieser Formel wurde durch eine unabhängige Röntgenstrukturanalyse bestätigt <sup>2)</sup>.

Die Strukturaufklärung von Sordaricin wurde aufgrund eines biogenetisch fundierten Kriteriums unternommen, das in einem frühen Stadium der Untersuchungen eine neuartige Struktur für Sordaricin wahrscheinlich machte. Im nachfolgenden Kapitel wird dieses als Endgruppenanalyse bezeichnete Kriterium näher besprochen.



## 2. Das Konzept der Endgruppenanalyse

Die chemische Strukturaufklärung eines Naturproduktes liefert über das unmittelbare Ziel hinaus wertvolle Aufschlüsse über die Reaktivität der Verbindung und bildet die unumgängliche Grundlage für die nachträgliche Erforschung ihrer Biogenese.

Während die Struktur einer Verbindung prinzipiell mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden kann, lässt sich die Reaktivität einer Substanz nur mit chemischen Methoden erfassen, die auch die Grundlage für die Erforschung der Biosynthese bilden, deren Methodik heute auf der Verwendung isoton (meist radioaktiv) markierter Vorläufer und der Lokalisierung der Isotopen im Endprodukt der Biosynthese beruht \*).

Einerseits erlauben es nun Verbindungen, deren Strukturen nicht durch das "klassische" Biogeneseschema erklärt werden können, neue biosynthetische Zusammenhänge zu entdecken, andererseits zeigen diese neuartigen Verbindungen oft ungewöhnliches chemisches Verhalten.

Bei dem meist bedeutenden Arbeitsaufwand, den eine Strukturaufklärung mit sich bringt, kann es also keineswegs gleichgültig sein, was für Substanzen man untersucht. Die Frage, ob eine Strukturaufklärung sich lohnt, scheint sich erst nachträglich beantworten zu lassen. Es stellt sich nun die Frage nach Kriterien, die schon am Anfang der Strukturaufklärung die Entscheidung ermöglichen würden, ob es sich bei der untersuchten Substanz um eine neuartige, interessante Verbindung handelt oder um die wohl weniger untersuchungswerte Variante eines bekannten Strukturtyps.

Gehört die untersuchte Verbindung zu einer Substanzklasse, deren Biosynthese ähnlich weitgehend verstanden ist, wie das für die Terpene zutrifft, so lassen sich entsprechende Kriterien aus biogenetischen Überlegungen ableiten. Da Sordaricin, wie später gezeigt wird, zu den Diterpenen gehört, soll ein solches Kriterium anhand der Vorstellungen über die Biosynthese der Terpene illustriert werden. Entsprechend der biogenetischen Isoprenregel <sup>5)</sup> wird heute all-

---

\*) Zur Lokalisierung von <sup>13</sup>C-Isotopen mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie bei biosynthetischen Untersuchungen vgl. z. B. 3)4).

gemein Geranylgeraniolpyrophosphat oder eine äquivalente Verbindung als aliphatischer Vorläufer der Diterpene angenommen. Diese Hypothese wurde in einigen Fällen experimentell bestätigt <sup>6) 7)</sup>.

Geranylgeraniol 2 besitzt 5 Methylgruppen und eine allylständige Hydroxymethylgruppe. Diese 6 Gruppen lassen sich als Endgruppen bezeichnen, und dieser Begriff soll sinngemäss in den nachfolgenden Ueberlegungen verwendet werden.

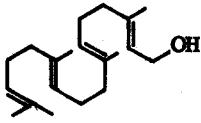
Die wichtigsten Vorgänge, die von Geranylgeraniolpyrophosphat zu den verschiedenen Diterpenen führen, sind: Cyclisierung des jeweils spezifisch gefalteten Vorläufers, Umlagerungen, sowie verschiedenartige Oxidations- und Reduktionsprozesse.

Die Cyclisierung von Geranylgeraniolpyrophosphat kann auf zwei verschiedene Arten eingeleitet werden, nämlich durch den Angriff eines externen, elektrophilen Teilchens auf eine Doppelbindung oder durch die Solvolyse der Pyrophosphatgruppe.

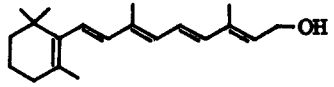
Im ersten Fall handelt es sich beim elektrophilen Teilchen meist um ein Proton, das die Isopropylidengruppe angreift <sup>\*)</sup>. Jedenfalls können eine oder beide mittelständigen Doppelbindungen mit den entsprechenden kationoiden Zentren unter Ausbildung von mono- resp. bicyclischen Zwischenstufen reagieren. Diese Zwischenstufen können auf verschiedene Weise stabilisiert werden und bilden den Ausgangspunkt für die Entstehung von mono- und bicyclischen Diterpenen, als deren Vertreter das Vitamin A 3 und Manool 4 angeführt seien.

---

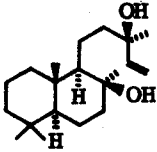
\*) Ob die Sauerstofffunktion von in Stellung 3 (Steroidnomenklatur) oxydierten Diterpenen auf ähnliche Vorgänge hinweist, wie sie bei der Cyclisation der Triterpene eine Rolle spielen, oder ob sie im späteren Verlauf der Biosynthese eingeführt wird, ist für die Ableitung des Kriteriums unwichtig.



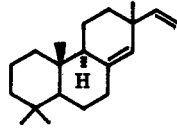
2



3



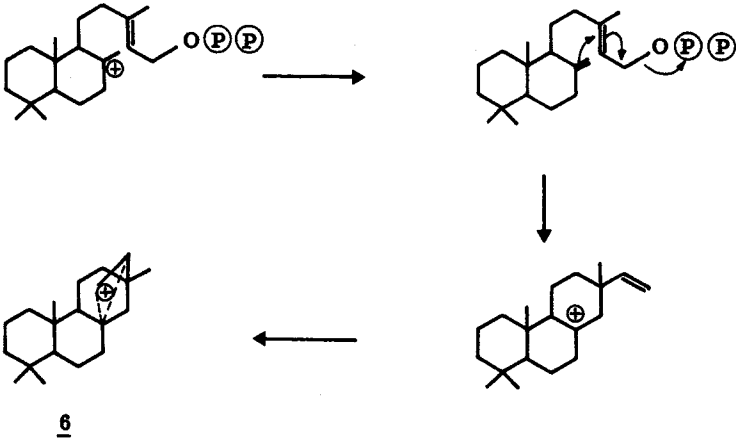
4



5

Die weitere Cyclisierung der bicyclischen Zwischenprodukte zu tricyclischen Vorläufern geht unter Einbeziehung der allylständigen Pyrophosphatgruppe vor sich und dürfte sich nach dem Schema 1 abspielen <sup>6)8)</sup>

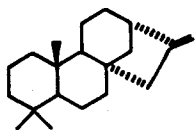
Schema 1



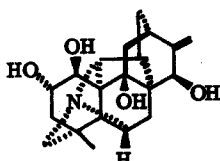
Wesentlich bei diesem Vorgang ist das Verschwinden einer Endgruppe. Während die mono- und bicyclischen Diterpene noch 6 Endgruppen besitzen, weisen die tricyclischen Diterpene nur noch 5 Endgruppen auf, wie es am Beispiel des Pimaradiens-8,-14 5 verdeutlicht wird.

Das Kation 6 bildet den Ausgangspunkt für den nächsten Ringschluss, der zu den tetracyclischen Diterpenen führt <sup>6)9)</sup>, als deren Vertreter das Kauran 7 angeführt sei. Bei diesem Cyclisationsschritt verschwindet wiederum eine Endgruppe.

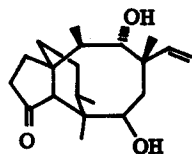
Das Kriterium der Endgruppenanalyse beruht auf der Feststellung, dass nach dem angegebenen "normalen" Biosyntheschema eine Endgruppe bei der Entstehung der tricyclischen Diterpene verschwindet und bei der Entstehung der tetracyclischen Diterpene deren zwei. Normal sind somit tricyclische Diterpene mit 5 Endgruppen und tetracyclische Diterpene mit 4 Endgruppen, während man bei pentacyclischen Diterpenen durch Extrapolation 3 Endgruppen erwartet, wie dies bei gewissen Diterpenalkaloiden, wie beispielsweise dem Hypognavinol 8 <sup>10)</sup>, verwirklicht ist. Diterpene, die ein anderes Verhältnis von Ringzahl und Endgruppen aufweisen, sind nach der Endgruppenanalyse entweder nach einem anderen Schema cyclisiert worden oder haben zusätzliche, das ursprüngliche Ringgerüst verändernde Umwandlungen erlitten. Selbstverständlich aber besagt die Endgruppenanalyse nicht, dass eine Verbindung mit einem "normalen" Verhältnis von Endgruppen und carbocyclischen Ringen nicht ein neuartiges Gerüst aufweisen könne, wie aus dem Beispiel des Pleuromutilins 9 ersichtlich ist <sup>7)</sup>.



7



8

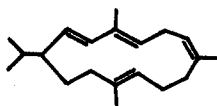


9

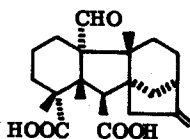
Die Bedeutung des jeweiligen Verhältnisses zwischen der Anzahl carbocyclischer Ringe und der Anzahl Endgruppen ändert sich nicht, wenn die Cyclisierung durch Solvolyse der Pyrophosphatgruppe eingeleitet wird.

In diesem Fall hingegen verschwindet schon beim ersten Cyclisationsschritt eine Endgruppe, jedenfalls bei den Biosynthesewegen, die zu den bekannten Strukturtypen führen. Als Beispiel diene Cembren 10. Bei Verbindungen mit drei oder mehr carbocyclischen Ringen erwartet man jedoch die gleiche Anzahl von Endgruppen wie in den erwähnten Fällen.

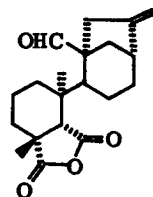
Die Anwendung der Endgruppenanalyse lässt sich an einigen Beispielen verdeutlichen. Gibberellin A24 11<sup>11)</sup> ist ein tetracyclisches Diterpen mit 5 Endgruppen. Sein vom Normaltyp des Kaurangertistes abweichendes Kohlenstoffskelett ist durch eine zusätzliche Ringverengung entstanden, die auch für die Anwesenheit der "überzähligen" Carboxylgruppe verantwortlich ist. Ebenfalls vom Kaurantyp lässt sich das Fujenal 12<sup>12)</sup> ableiten, das drei carbocyclische Ringe und 6 Endgruppen aufweist. Hier wurde offenbar ein carbocyclischer Ring nachträglich gespalten. Das Chettaphanin II 13<sup>13)</sup> hingegen, ebenfalls ein carbotricyclisches Diterpen mit 6 Endgruppen, dürfte durch einen vom Normaltyp abweichenden Ringchluss, möglicherweise vom Typ einer Aldokondensation, entstanden sein.



10

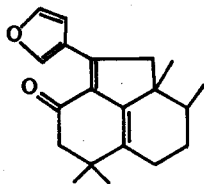


11

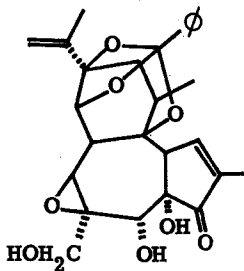


12

Ein spezielles Kriterium, das sich bei der Suche nach neuartigen Verbindungen anwenden lässt, betrifft den Charakter der Endgruppen. Normalerweise findet man bei Diterpenen mit 2 und mehr Ringen sowohl tertiäre als auch sekundäre Endgruppen, wobei die tertiären bei tri- und tetracyclischen Verbindungen überwiegen. Eine Verbindung mit ausschliesslich sekundären Endgruppen, wie sie beim Daphnetoxin 14<sup>14)</sup> verwirklicht ist, dürfte daher einige interessante biosynthetische Aspekte aufweisen.



13



14

Da sich sowohl die Anzahl der carbocyclischen Ringe wie auch Anzahl und Charakter der Endgruppen mit instrumentalanalytischen Methoden, evtl. unter Zuhilfenahme weniger Umsetzungen zur besseren Charakterisierung der funktionellen Gruppen, leicht feststellen lassen, stellt die Endgruppenanalyse ein nützliches Kriterium zur Früherfassung neuartiger Verbindungstypen dar.

In den folgenden Ausführungen soll die Anwendung dieses Kriteriums bei der Strukturaufklärung von Sordaricin besprochen werden.

### 3. Frühere Arbeiten

Die früheren Untersuchungen über Sordarin und Sordaricin wurden von D. Hauser und H.P. Sigg durchgeführt <sup>1)</sup>. Die Resultate dieser Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Sordarin ist eine monobasische Säure ( $pK_{MCS}^* = 7,6$ ), deren Kaliumsalz sich aus Methanol/Essigester kristallisieren lässt (Smp. = 253-255°;  $[\alpha]_D = -50^{\circ}$ , in  $H_2O$ ). Sordarin lässt sich sowohl nach Mannich als auch nach Kiliani hydrolytisch spalten und ergibt dabei Sordaricin 1,  $C_{20}H_{28}O_4$ , und einen Sordarose genannten Zucker,  $C_7H_{14}O_5$ , für den die Struktur der 6-Desoxy-4-O-methyl-D-altrose abgeleitet wurde. Das entsprechende  $\alpha$ -Methylglycosid wurde inzwischen synthetisiert <sup>15)</sup> und ist mit der  $\alpha$ -Methylsordarose identisch.

Sordaricin (Smp. = 188-190° (zers.);  $[\alpha]_D = -62^\circ$ , in Methanol) wurde als monobasische Säure charakterisiert ( $pK_{MCS}^* = 6,24$ ) und mit Diazomethan in den entsprechenden Methylester 15,  $C_{21}H_{30}O_4$ , übergeführt. Die instrumentalanalytischen Daten dieser Verbindung (vgl. Schema 2) zeigten das Vorliegen von drei sekundären Methylgruppen, einer Hydroxymethylgruppe vom Neopentyltyp, einer an ein quaternäres Kohlenstoffatom gebundenen Aldehydgruppe und einer trisubstituierten olefinischen Doppelbindung. Dementsprechend liess sich der Sordaricinmethylester in ein Monoacetat überführen und mit  $NaBH_4$  zu einem Diol 17,  $C_{21}H_{32}O_4$ , reduzieren, das seinerseits ein Diacetat ergab (vgl. Schema 4). Die Autoren wiesen ferner die Beziehung einer der beiden Hydroxymethylgruppen des Diols 17 zur olefinischen Doppelbindung nach, indem sie zeigten, dass das Diol unter sauren Bedingungen in einen isomeren Aether 27 übergeht, der sich zu einem Monoacetat 28 acetylieren liess und mit Tetranitromethan keine Färbung mehr zeigte (vgl. Schema 6). Daraus geht hervor, dass Sordaricin nur eine olefinische Doppelbindung enthält. Bei der Oxydation des Aetheracetates 28 mit  $CrO_3$  in Eisessig wurde eine Verbindung gefasst, deren IR-Spektrum eine für  $\gamma$ -Lactone typische Bande bei  $1770\text{ cm}^{-1}$  aufwies, was als Hinweis auf das Vorliegen eines fünfgliedrigen Aetherringes gewertet wurde. Durch Entkopplungsexperimente am Sordarin wiesen die Autoren überdies die Existenz zweier allylständiger Protonen nach, von denen eines weiter mit einem aliphatischen Wasserstoffatom koppelt (vgl. Schema 2).

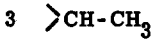
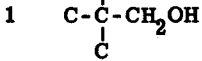
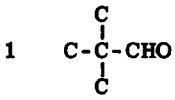
Die trisubstituierte olefinische Doppelbindung liess sich mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium- oder Platinkatalysators nicht absättigen.

Als Resultat dieser Untersuchungen liessen sich folgende Strukturelemente formulieren:

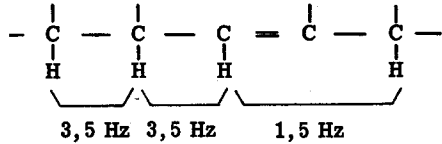


Schema 2

1 -COOH



6  
Endgruppen



4 carbocyclische Ringe.

Eine Zugehörigkeit von Sordaricin zur Klasse der Diterpene schien aufgrund der Bruttoformel wahrscheinlich zu sein, und die Tatsache, dass es sich um eine carbotetracyclische Verbindung mit 6 Endgruppen handelt, liess aufgrund der Endgruppenanalyse mit grosser Wahrscheinlichkeit ein neuartiges Diterpen erwarten.

4. Gewinnung von Sordaricin und Interpretation seiner Spektren

Das Ausgangsmaterial für die Untersuchungen bildete das Kaliumsalz von Sordarin<sup>\*)</sup>. Das durch Ansäuern einer wässrigen Lösung des Kaliumsalzes in Freiheit gesetzte Sordarin ergab bei der Glycosidspaltung nach Mannich<sup>16)</sup> ca. 35 % mikrokristallines Sordaricin vom Smp. 190-191<sup>o</sup> (zers.) und  $[\alpha]_D = -63,7^o$  (MeOH<sup>\*\*)</sup>. Nach Behandlung der Mutterlaugen mit Diazomethan und chromatographischer Reinigung erhielt man zusätzlich noch 25-30 % Sordaricinmethylester (Smp. = 104-105<sup>o</sup>).

\*) Der Firma Sandoz AG Basel sei bestens für die Ueberlassung dieses Materials gedankt.

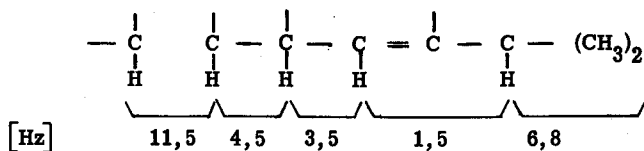
\*\*) Auf die Struktur von zwei Nebenprodukten der Glycosidspaltung wird auf Seite 22 und 24 eingegangen.

Die Bruttoformel  $C_{20}H_{28}O_4$  von Sordaricin wurde durch die Elementaranalyse und die massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung verschiedener Umwandlungsprodukte wiederholt bestätigt.

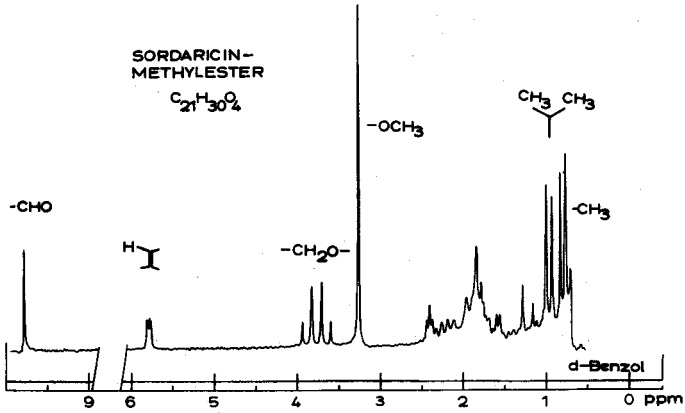
Im Anschluss an die früheren Arbeiten wurde das NMR-Spektrum des Sordaricinmethylesters unter Verwendung von d-Benzol als Lösungsmittel untersucht <sup>17)18)</sup> (vgl. Abbildung). Doppelresonanzexperimente (vgl. Schema 3) zeigen, dass ein bei 2,25 ppm auftretendes Vierliniensignal ( $J = 6,8$  Hz) zu einem Heptett gehört, das durch Kopplung mit dem olefinischen Proton ( $J = 1,5$  Hz) weiter aufgespalten wird und dem allylständigen Methinwasserstoffatom einer Isopropylgruppe entspricht. Strahlt man bei 2,25 ppm ein, so vereinfachen sich zwei Dublette (je 3 H;  $J = 6,8$  Hz) bei 0,90 und 0,97 ppm zu zwei Singletten. Das olefinisch gebundene Proton, das Anlass zu einem Signal bei 5,79 ppm ( $J = 3,5$  und 1,5 Hz) gibt, koppelt mit einem zweiten allylständigen Wasserstoffatom, das sich als Dreiliniensignal ( $J = 3,5$  Hz) bei 2,40 ppm zu erkennen gibt. Dieses Allylproton koppelt seinerseits weiter mit einem aliphatischen Wasserstoffatom, dessen Signale teilweise als Dublett ( $J = 4,5$  Hz) bei 1,58 ppm sichtbar sind.

Im NMR-Spektrum von Sordaricinmethylester bei 220 MHz sieht man, dass dieses Dublett mit einem zweiten Dublett bei 1,71 ppm <sup>\*)</sup> ( $J = 4,5$  Hz) die weiter aufgespaltene Hälfte eines AB-Signals bildet. Die andere Hälfte dieses Signals tritt als Dublett ( $J = 11,5$  Hz) bei 1,22 ppm auf. Die Kopplungskonstante von 11,5 Hz erlaubt es nicht, zu unterscheiden, ob es sich um die Kopplung von zwei vicinalen Wasserstoffatomen in trans-Lage oder um die Kopplung von zwei geminal angeordneten Wasserstoffatomen handelt.

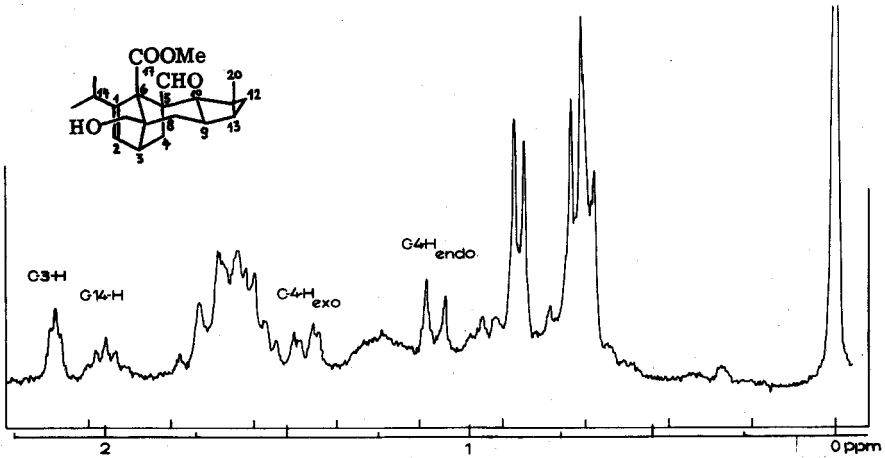
Schema 3



\*) Die Werte der chem. Verschiebung sind auf das NMR-Spektrum bei 100 MHz bezogen.



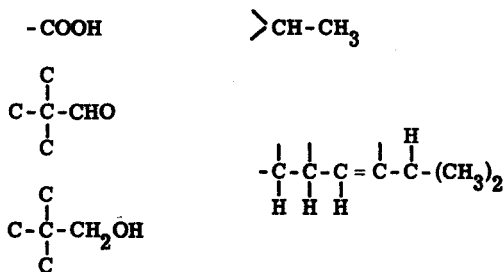
NMR-Spektrum von Sordaricinmethyl ester 15 bei 100 MHz in Benzol



Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum von Sordaricinmethyl ester 15 bei 220 MHz in Benzol

Das UV-Spektrum von Sordaricin zeigt neben einer Endabsorption eine Schulter bei 235 nm ( $\log \epsilon = 2,96$ ) und ein Maximum bei 297 nm ( $\log \epsilon = 1,84$ ), während im UV-Spektrum des Diols 17 nur eine Endabsorption auftritt. Die Lage der Carbonylbanden im IR-Spektrum von Sordaricin ( $1720$  und  $1705 \text{ cm}^{-1}$ ) und Sordaricinmethylester ( $1727$  und  $1720 \text{ cm}^{-1}$ ) schliesst jedoch das Vorliegen einer  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Carbonylgruppe aus. Die Absorption bei 235 nm muss deshalb auf einer sterisch bedingten Wechselwirkung zwischen den  $\pi$ -Elektronensystemen der olefinischen Doppelbindung und der Aldehydgruppe beruhen. Solche Verhältnisse sind bekannt im Falle von Homokonjugation <sup>19) 20) 21)</sup> und Bishomokonjugation ( $\sigma$ - $\pi$ -Konjugation <sup>22) 23)</sup>.

Die Resultate dieser spektroskopischen Untersuchungen und der früheren Arbeiten lassen sich durch die in A aufgeführten Strukturelemente ausdrücken.



A

Somit verbleiben 13 Kohlenstoffatome für die Konstruktion des tetracyclischen Kohlenstoffgerüsts von Sordaricin, was für das Vorliegen eines neuartigen, überbrückten Ringsystems spricht.

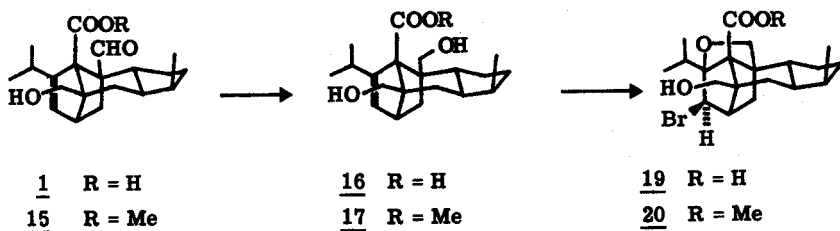
5. Die Beziehungen der Aldehydo- und der Hydroxymethylgruppe zur olefinischen Doppelbindung I

5.1. Die relative Lage der Aldehydgruppe

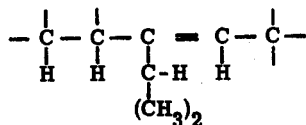
Die Reduktion von Sordaricin mit  $\text{NaBH}_4$  ergibt das Diol 16, das mit Diazomethan in den Ester 17 übergeführt wird. Den gleichen Ester 17 erhält man durch Reduktion des Sordaricinmethylesters 15 mit  $\text{NaBH}_4$ .

Das Diol 16 geht beim Behandeln mit Bromwasser in die Bromsäure 19 über<sup>20)</sup>. Analoge Behandlung des Esters 17 ergibt den Bromoester 20 (vgl. Schema 4).

Schema 4



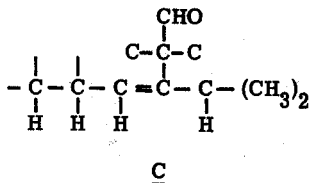
Im NMR-Spektrum der Bromsäure 19 und des entsprechenden Esters 20 tritt das zum Bromatom geminale Wasserstoffatom in Stellung 2 als Singlett auf. Dies wäre mit der alternativen Partialformel B zu vereinbaren. Unter Vorwegnahme des Resultates später beschriebener Untersuchungen sollen jedoch in den folgenden Ausführungen nur die unter A angeführten Strukturelemente berücksichtigt werden.



B

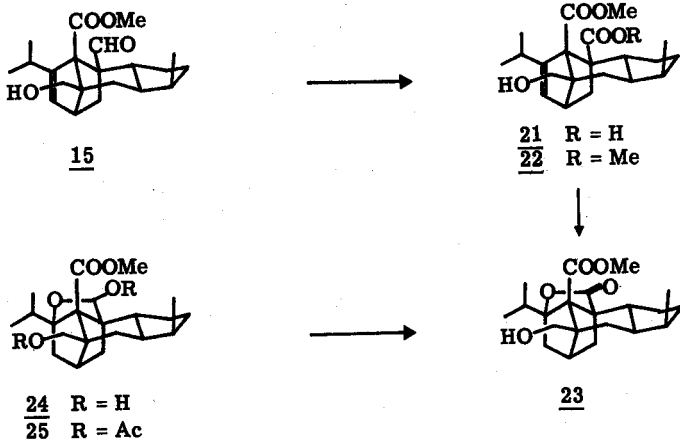
Im NMR-Spektrum des Bromoesters 20 betragen die Kopplungskonstanten der beiden AB-Systeme 7 resp. 13,9 Hz; im Spektrum der Bromsäure 19 7 resp. 12,5 Hz. Die entsprechenden Kopplungskonstanten betragen beim Ester 17 11,5 resp. 12 Hz, beim Diol 16 10 resp. 12 Hz. Diese Änderung der Kopplungskonstante eines AB-Systems ist auf die Bildung eines Aetherringes zurückzuführen und ist in guter Übereinstimmung mit den für Tetrahydrofurane als typisch bezeichneten Kopplungskonstanten von -9,6 bis -7,5 Hz<sup>24)</sup>.

Oxidation des Sordaricinmethylesters mit  $\text{KMnO}_4$  in wässrigem Pyridin ergibt in ca. 70 % Ausbeute die Säure 21. Pyrolyse dieser Säure führt zum Lacton 23, einer neutralen Verbindung, die nach NMR-Spektrum kein olefinisches Wasserstoffatom mehr enthält und deren IR-Spektrum eine für  $\gamma$ -Lactone typische Bande bei  $1775 \text{ cm}^{-1}$  zeigt (vgl. Schema 5). Daraus lässt sich die Partialformel C ableiten.



Dieses Resultat lässt sich absichern durch die Verknüpfung des Lactons 23 mit dem Hemiacetal 24,  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_5$ , das als Nebenprodukt bei der chromatographischen Reinigung der mit Diazomethan behandelten Mutterlaugen der Glycosidspaltung kristallin anfällt.

Schema 5

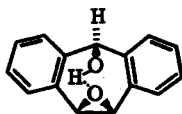


Im NMR-Spektrum dieses Nebenproduktes fehlen die Signale für das olefinische Proton und für die Aldehydgruppe. Dafür findet sich zusätzlich zum AB-System der Hydroxymethylgruppe ein neues AB-System, dessen Schwerpunkte bei 4,95 und 6,14 ppm liegen ( $J = 12,5 \text{ Hz}$ ). Dieses AB-System geht bei Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  langsam in ein Einprotonensinglett über. Das Integral zeigt, dass zwei Wasserstoffatome ausgetauscht wurden. In Anbetracht der Tatsache, dass das Nebenprodukt die gleiche Oxidationsstufe wie Sordaricin besitzt, muss es sich bei diesem Nebenprodukt um ein Hemiacetal handeln.

Das im NMR-Spektrum neu auftretende AB-System ist auf eine  $\text{CHOH}$  Kopplung zurückzuführen, wie sie beim Vorherrschen der Population eines Rotameren der  $-\text{CHOH}$ -Gruppe infolge von Wasserstoffbrücken beobachtet wird <sup>\*)</sup>.

Empirische Gleichungen zur Korrelation dieser Kopplungskonstanten mit dem dihedralen Winkel sind bekannt <sup>26)</sup> und lassen bei einer Kopplungskonstante von 12,5 Hz auf einen Winkel von  $180^\circ$  schließen.

\*) Vgl.:



$$J_{\text{CHOH}} = 12,5 \text{ Hz} \quad \text{25)}$$

Eine später diskutierte vergleichende Untersuchung der  $pK_{MCS}^*$ -Werte verschiedener Derivate ergibt ein starkes Indiz für eine benachbarte Lage der Carboxyl- und der Aldehydgruppe in Sordaricin. Diese Nachbarschaft erklärt die Existenz von Wasserstoffbrücken im Hemiacetal 24 und ermöglicht es, die relative Konfiguration des neu entstandenen asymmetrischen Zentrums festzulegen.

Das Hemiacetal lässt sich in das Diacetat 25 überführen, in dessen NMR-Spektrum das Wasserstoffatom der ursprünglichen Aldehydgruppe als Singlett bei 6,53 ppm erscheint <sup>27)</sup>.

Oxidation des Hemiacetals mit  $CrO_3$  in Eisessig während kurzer Zeit und Behandlung des Rohproduktes mit  $NaBH_4$  ergibt das Lacton 23. Damit ist eindeutig festgelegt, dass sich die Aldehydgruppe in  $\beta$ -Lage zum disubstituierten Ende der olefinischen Doppelbindung und zur Isopropylgruppe befindet.

## 5.2. Die Beziehung der Hydroxymethylgruppe zur olefinischen Doppelbindung

Vor der Untersuchung dieser Beziehung wurde ausgeschlossen, dass es sich bei Sordaricin um eine  $\beta$ -Hydroxysäure handelt (vgl. Schema 6).

Behandlung des Diols 16 mit Säure führt zur Aethersäure 26, die durch  $CrO_3$  in Eisessig zur Aldehydosäure 29 oxydiert wird. Die thermische Stabilität dieser Aldehydosäure ist mit einer 1,3-Beziehung (geminalen Beziehung) der Carboxyl- und der Aldehydgruppe nicht zu vereinbaren.

Dieser Beweis erhält seine Gültigkeit jedoch erst unter der Annahme, dass der Aetherring der Aldehydosäure 29 wirklich der nativen Aldehydgruppe entspricht. Die Richtigkeit dieser Annahme ergibt sich aus den Eigenschaften eines weiteren Nebenproduktes der Glycosidspaltung.

Aus den mit Diazomethan veresterten Mutterlaugen der Glycosidspaltung isoliert man in kleinen Ausbeuten ein hydroxylfreies Produkt,  $C_{21}H_{30}O_4$ , das sich im NMR-Spektrum durch die Signale einer Aldehydgruppe (1H; 10,0 ppm; s) und einer  $-CH_2O$ -Gruppe (2H; AB-Signal;  $J = 7,5$  Hz) als Aldehydoäther ausweist. Dieser Aldehydoäther, dem sich die Formel 31 zuordnen lässt, ist jedoch eindeutig verschieden vom isomeren Aldehydoäther 30. Er lässt sich mit  $NaBH_4$

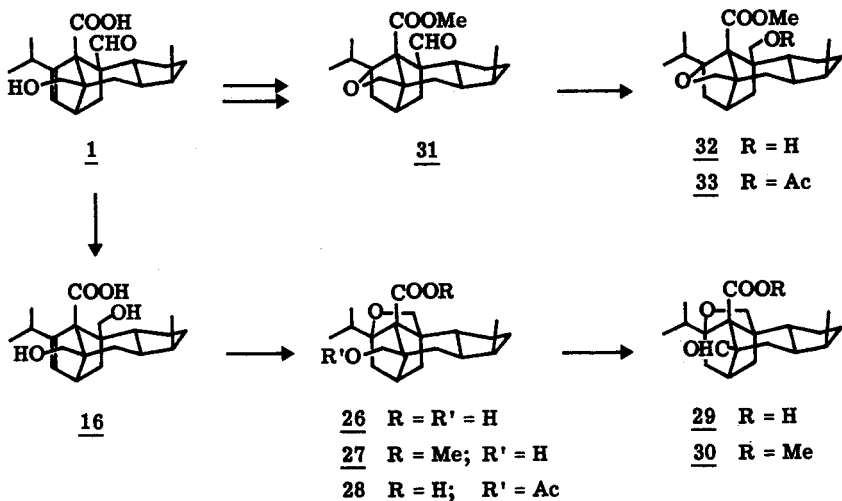


zum entsprechenden Hydroxyäther 32 reduzieren, der sich deutlich vom Hydroxyäther 27 unterscheidet.

Aus dem Vorliegen der zwei isomeren Aldehydäther 30 und 31 ergibt sich die Richtigkeit der obigen Annahme, muss doch der Aetherring des Aldehydäthers 31 der nativen Hydroxymethylgruppe entsprechen. Offenbar kann die native Hydroxymethylgruppe wie auch die der nativen Aldehydgruppe entsprechende Hydroxymethylgruppe einen Aetherring in Stellung 1 schliessen.

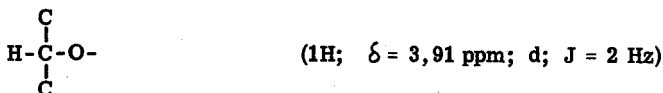
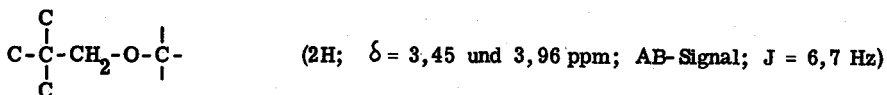
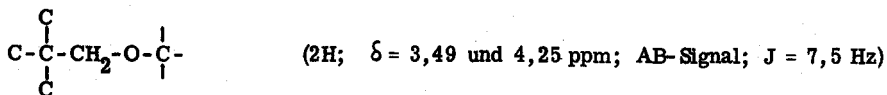
Die Hydroxymethyl- und die Aldehydgruppe von Sordaricin müssen somit auf verschiedenen Seiten der olefinischen Doppelbindung liegen, was auch aus den folgenden Umsetzungen hervorgeht (vgl. auch Seite 41 ff).

Schema 6



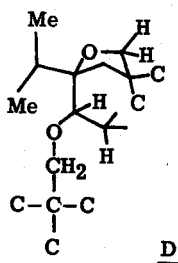
Behandlung des Hydroxyäthers 27 mit Blei-(IV)-acetat in Benzol <sup>28) 29)</sup> ergibt drei Produkte (vgl. Schema 7).

Das hydroxylfreie Hauptprodukt,  $C_{21}H_{30}O_4$ , dem sich die Formel 35 zuordnen lässt, ist unter formalem Verlust von Wasserstoff entstanden. Das NMR-Spektrum dieser Verbindung weist auf folgende Strukturelemente hin:



Demnach ist eine Methylengruppe des Hydroxyäthers 27 unter Ausbildung eines zweiten Aetherringes angegriffen worden.

Die relative Lage der beiden Aetherringe lässt sich folgendermassen festlegen: Umsatz des Diols 16 mit deuterierter Salzsäure ergibt nach Verestern mit Diazomethan den spezifisch deuterierten Hydroxyäther 34, der bei der Reaktion mit Blei-(IV)-acetat in Benzol in den deuteriumfreien Diätherester 35 übergeht, für den sich die Partialformel D aufschreiben lässt.

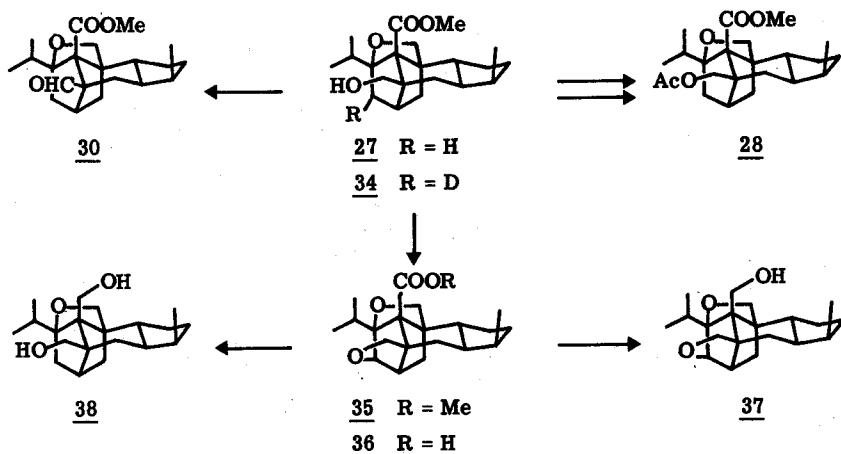


Bei den anderen Reaktionsprodukten handelt es sich um das Acetat 28 und um den Aldehydoester 30<sup>30)</sup>.

Das Acetat 28 erhält man auch durch normale Acetylierung des Hydroxyäthers 27, in den es durch Umesterung mit Methanol zurückgeführt wird. Der Aldehydoester 30 ist identisch mit der Verbindung, die man durch Umsatz der Aldehydsäure 29 mit Diazomethan erhält.

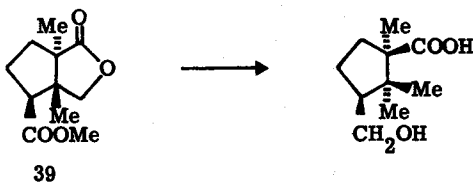
Beim Versuch, den Diätherester 35 mit  $\text{LiAlH}_4$  zu reduzieren, beobachtet man erst bei drastischen Reaktionsbedingungen einen Umsatz. Kocht man den Diätherester 35 mit  $\text{LiAlH}_4$  in Dioxan unter Rückfluss, so erhält man drei Verbindungen. Als Hauptprodukt fasst man die Säure 36, die bei der Veresterung mit Diazomethan in das Ausgangsmaterial 35 zurückverwandelt wird.

Schema 7



Die Entstehung dieser Säure lässt sich durch den  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Angriff eines Hydridions auf die Methylgruppe der Carbomethoxygruppe erklären. Dabei findet eine Alkyl-Sauerstoffspaltung statt, die in der halolytischen Spaltung von Carbonsäureestern <sup>31)</sup> ein mechanistisches Analogon finden dürfte. Die Bevorzugung der Alkyl-Sauerstoffspaltung gegenüber einem Angriff auf die Carbonylgruppe ist auf die grosse sterische Hinderung der Carbomethoxygruppe zurückzuführen \*).

\*) Eine analoge Alkyl-Sauerstoffspaltung beim Umsatz mit  $\text{LiAlH}_4$  erfolgt beim Lacton 39 <sup>32)</sup>.



Das zweite Produkt,  $C_{20}H_{30}O_3$ , zeigt im IR-Spektrum typische OH-Banden bei  $3624\text{ cm}^{-1}$ . Im NMR-Spektrum tritt ein zusätzliches AB-Signal mit Schwerpunkten bei 3,86 und 4,04 ppm auf ( $J = 11,5\text{ Hz}$ ). Offenbar handelt es sich um den erwarteten Diätheralkohol 37. Die Tatsache, dass die der nativen Carboxylgruppe entsprechende Hydroxymethylgruppe als AB-Signal auftritt, beweist, dass auch die Carboxylgruppe an ein quaternäres Kohlenstoffatom gebunden ist.

Das dritte, in geringen Mengen anfallende Produkt ist, wie die spektroskopischen Daten zeigen, mit dem später besprochenen Aetherdiol 38 identisch (vgl. Seite 48). Es verdankt seine Entstehung ebenfalls einer Alkyl-Sauerstoffspaltung.

Bemerkenswert ist, dass spezifisch der beim Umsatz mit Blei-(IV)-acetat gebildete Aetherring gespalten wird.

Umsatz des aus der Säure 21 erhaltenen Diesters 22,  $C_{22}H_{32}O_5$ , mit Blei-(IV)-acetat in Benzol ergibt in 80 % Ausbeute ein hydroxylfreies Hauptprodukt,  $C_{22}H_{30}O_5$ , dem sich die Formel 40 zuteilen lässt (vgl. Schema 8).

Dem NMR-Spektrum dieser Verbindung lassen sich folgende Informationen entnehmen:

- die beiden Carbomethoxygruppen sind noch vorhanden.
- das Signal des olefinisch gebundenen Protons ist verschwunden.
- die zwei Dublette der Isopropylgruppe sind verschwunden. Dafür treten bei 1,43 und 1,76 ppm zwei neue, je drei Wasserstoffatomen entsprechende Singlette auf (vgl. Seite 34).
- das AB-Signal der ursprünglichen Hydroxymethylgruppe ist noch vorhanden, doch beträgt die Kopplungskonstante nur noch 8,3 Hz.
- bei 4,54 ppm tritt ein neues Signal auf (1H;  $J = 2,8\text{ Hz}$ ).

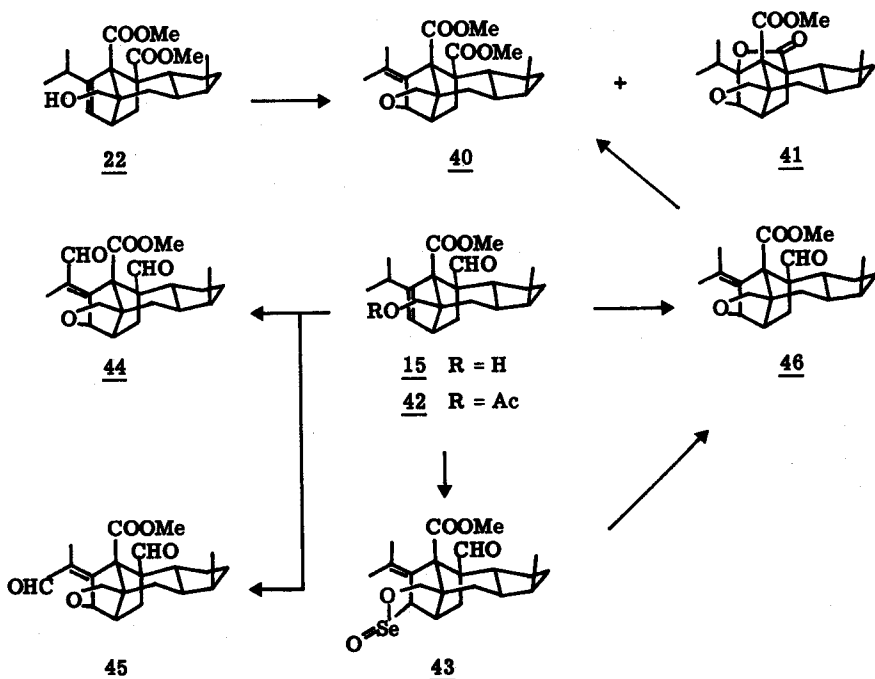
Offenbar ist unter Verschiebung der olefinischen Doppelbindung in eine exo-Lage ein neuer Aetherring gebildet worden, wobei die gleiche Stelle angegriffen wird wie bei der Bildung des Diätheresters 35.

Die Entstehung einer Isopropylidengruppe zeigt, dass im Sordaricin eine olefinisch gebundene Isopropylgruppe vorliegt.

Neben dem Aetherdiester 40 erhält man bei dieser Reaktion in ca. 15 % Ausbeute ein weiteres hydroxylfreies Produkt der Zusammensetzung  $C_{21}H_{28}O_5$ . Im IR-Spektrum dieser Verbindung tritt eine für  $\gamma$ -Lactone typische Bande bei  $1787\text{ cm}^{-1}$  auf. Im NMR-Spektrum sind die Signale einer Methoxygruppe und

des olefinischen Protons verschwunden, während das Auftreten von drei Methyl-  
 dubletten die Anwesenheit der Isopropylgruppe verrät. Ein AB-Signal bei 4,27  
 und 3,66 ppm ( $J = 8$  Hz) und ein Dublett bei 4,18 ppm (1H;  $J = 2,5$  Hz) zeigen,  
 dass auch hier, analog wie bei den Verbindungen 35 und 40, ein Aetherring ge-  
 bildet wurde (vgl. Schema 8).

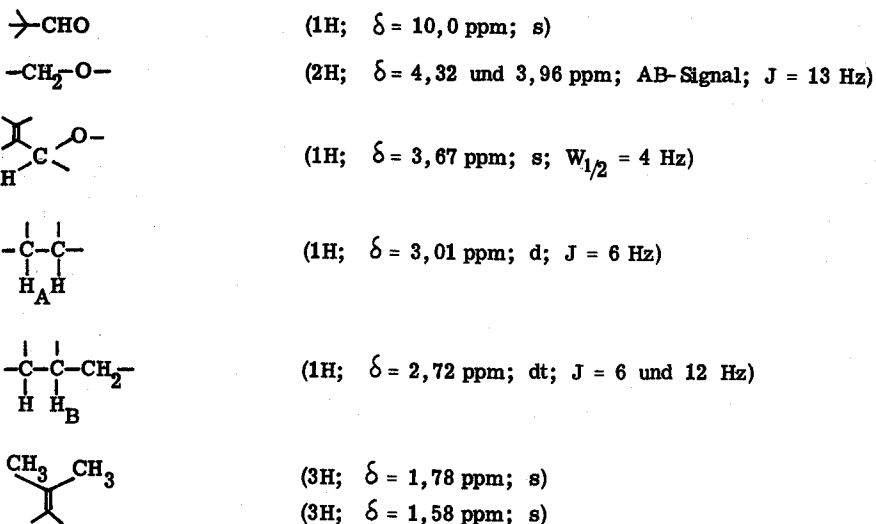
Schema 8



Diese Informationen erlauben es, für diese, der Formel 41 entsprechende Ver-  
 bindung die Struktur eines  $\gamma$ -Lactonäthers abzuleiten, der durch den nucleophi-  
 len Angriff der Estercarbonylgruppe auf ein kationoides Zentrum in Stellung 1  
 entstanden ist.

Ähnliche Resultate wie bei der Behandlung des Diesters 22 mit Blei-(IV)-acetat  
 erhielt man bei der Reaktion des Sordaricinmethylesters 15 mit  $\text{SeO}_2$  in Benzol.

Bei dieser Reaktion erhält man ein polares, hydroxylfreies Hauptprodukt der Formel **43**, das aus Hexan/Methylenchlorid in farblosen, zu Sternchen vereinigten Nadeln kristallisiert. Im Massenspektrum dieser Verbindung findet man im Bereich des Molekülions eine für Selen typische Isotopenverteilung<sup>33)</sup>. Die Elementaranalyse passt auf die Bruttoformel  $C_{21}H_{28}O_5Se$ , was formal dem Verlust von zwei Wasserstoffatomen und dem Einbau von  $SeO$  entspricht, resp. dem Einbau von  $SeO_2$  und dem Verlust von Wasser. Das NMR-Spektrum weist auf folgende Strukturelemente hin:



Das Vorliegen einer Isopropylidengruppe und das Einprotonensinglett bei  $3,67$  ppm sprechen dafür, dass auch bei dieser Verbindung die Stellung 2 unter Ausbildung eines Aetherringes geschlossen wurde. Durch die Kopplungskonstante des AB-Systems jedoch unterscheidet sich dieser hypothetische Aetherring vom entsprechenden Tetrahydrofuranring im Aetherester **38**. Dies lässt sich erklären durch die Annahme, dass eine  $SeO$ -Gruppe in diesen Ring eingebaut wurde, für die am ehesten eine  $-O-Se(O)$ -Gruppierung in Frage kommt. Demnach wäre ein Seleninsäurelacton gebildet worden. In der Literatur sind wenig Seleninsäurealkylester bekannt. Sie weisen im IR-Spektrum eine charakteristische Bande zwischen  $800$  und  $900\text{ cm}^{-1}$  auf, und zwar der Methylester bei  $830\text{ cm}^{-1}$ , der

