

SUMMARY

An apparatus has been constructed which allows decomposition of acid-soluble sulfides in HCl and absorption of the generated H₂S in an iodine solution of known content. All operations are carried out in one closed vessel, eliminating the necessity to use a carrier gas and gas transfer. The sulfur content of the sample is determined by backtitration of the I₂ solution with arsenite or thiosulfate solution.

Time requirement for one determination is about 30 minutes, the accuracy is of the order $\pm 0,3\%$.

LABORATORIES RCA LTD., Zürich 5

48. Novobiocin II [1]¹⁾

Die Synthese der 3-O-Carbamoyl-noviose²⁾

von B. P. Vaterlaus, J. Kiss und H. Spiegelberg

(18. XII. 63)

Zucker sind integrierende Bestandteile einer Vielzahl von Antibiotica, die in der Natur als Glykoside vorkommen. Sie zeichnen sich durch besondere strukturelle Eigenheiten aus. Während dieselben Zucker oft an verschiedene Aglykone gebunden sind, wurde die 3-O-Carbamoyl-noviose³⁾ bisher nur im Antibioticum Novobiocin festgestellt. Sie kann durch säurekatalysierte Methanolyse aus Novobiocin in der Form des Methyl- α -noviosids [2] [4] erhalten werden. Ihre Strukturspezifität für die mikrobiologische Aktivität des Novobiocins ist überraschend. Der Verlust der Carbamatfunktion, sowie die Isomerisierung unter alkalischem Einfluss, bei der diese Gruppe auf ein benachbartes Hydroxyl wandert, zieht Inaktivität des Antibioticums nach sich [5].

Die Struktur der 3-O-Carbamoyl-noviose [3] [6] wurde durch Abbau teilweise geklärt und die stereochemische Identität derselben mit der natürlich vorkommenden L-Lyxose [7] mit Hilfe von Regeln der optischen Rotation erbracht. Eine weitere Bestätigung fand die Struktur durch die Synthese der 2,3-O-Isopropyliden-5-O-methyl-novionsäure [8] und den direkten Vergleich mit derselben Substanz, die aus der Noviose zugänglich war. Biogenetische Studien zeigten, dass die Noviose ohne Fragmentierung aus der D-Glucose gebildet wird [9].

Unabhängig von biogenetischen Überlegungen wählten wir die D-Glucose als Ausgangsmaterial für die Noviosesynthese. WEYGAND & TRAUTH [10] beschrieben das Gemisch der anomeren Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucofuranoside, das ein geeignetes Intermediärprodukt der geplanten Synthese [1] darstellte. Die saure Hydrolyse der Glykosidbindungen bot überraschenderweise Schwierigkeiten, da dazu ziemlich energische Bedingungen nötig waren und deshalb die Gefahr be-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 389.

²⁾ Vortrag von H. SPIEGELBERG am Symposium international de chimie organique, Bruxelles, 15. Juni 1962.

³⁾ Der Begriff Noviose [2] bezeichnet die 5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose [3] und ersetzt die früher gebrauchte Bezeichnung 4-O-Methyl-novobiose [4].

stand, dass auch die anderen Äthergruppen angegriffen würden. Durch kochende 66-proz. Essigsäure konnte schliesslich die selektive Spaltung zur 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucofuranose (**1**) erreicht werden. Beachtlich war auch die unterschiedliche Hydrolysegeschwindigkeit der beiden anomeren Methylglucoside.

Die Oxydation zum 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (**2**) liess sich mit N-Bromacetamid oder mit elementarem Brom und Harnstoff [11] in wässrig-methanolischer Lösung mit vergleichbaren Ausbeuten verwirklichen. Die erhaltene Substanz wurde chromatographisch gereinigt und durch ihr IR.-Absorptionsspektrum, das die Lactonbande bei 1788 cm^{-1} aufwies, charakterisiert.

Für die Fortführung der Synthese bestanden verschiedene Möglichkeiten [12]. Der bevorzugte Weg ging von der Beobachtung aus, dass aus dem 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-N-methylamid (**3**) das durch Öffnen des γ -Lactonringes von **2** mit methanolischem Methylamin entstanden war, bei der Behandlung mit Methansulfochlorid in Pyridin bei Zimmertemperatur neben dem 3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-N-methylamid (**4**) ein Nebenprodukt gebildet wird, das im IR.-Absorptionsspektrum wiederum eine γ -Lactonbande bei 1799 cm^{-1} aufwies. Präparativ liess sich diese Verbindung quantitativ durch Erwärmen des kristallinen Mesylats **4** in 66-proz. Essigsäure erhalten. Die Elementaranalyse, sowie die Lage der Lactonbande im IR.-Absorptionsspektrum und die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$, im Zusammenhang mit der HUDSON-Lactonregel [13] gesehen, bestätigten die Vermutung, dass hier das 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lacton (**5**) vorlag. Seine Entstehung lässt sich durch einen intramolekularen Angriff der Carbamoylgruppe auf die Mesylatfunktion denken, wobei unter Eliminierung⁴⁾ des Methansulfonsäure-Anions die WALDEN'sche Umkehrung an C-4 hervorgerufen wird. Die katalytische Hydrogenolyse der Benzyläther dieser Substanz führte zum kristallinen 2-O-Methyl-D-galaktono- γ -lacton (**5a**) vom Smp. 110° ⁵⁾. Sein IR.-Absorptionsspektrum zeigte die γ -Lactonbande bei 1788 cm^{-1} .

In ähnlicher Weise kann der Methylester **3a** der 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-gluconsäure zur Herstellung des 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lactons (**5**) verwendet werden. Erhitzte man **2** in absolutem Methanol in Gegenwart von Chlorwasserstoff, so stellte sich ein Gleichgewicht zwischen dem 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-gluconsäure-methylester (**3a**) und dem Ausgangsmaterial **2** ein. Die Substanz **3a** liess sich durch Chromatographie an Florisil rein erhalten. Für ihre weitere Umsetzung mit Methansulfochlorid in Pyridin zum 3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-methylester (**4a**) konnte im allgemeinen direkt das Gleichgewichtsgemisch der Substanzen **3a** und **2** verwendet werden. Die WALDEN'sche Umkehrung der Hydroxylfunktion am C-4 in **4a** liess sich die Essigsäure durch Natriumacetat vollziehen, wobei das 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lacton (**5**) an Stelle des erwarteten 4-O-Acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktonsäure-methylesters isoliert werden konnte.

⁴⁾ Der Typ der Solvolysenreaktion, der zur beobachteten WALDEN'schen Umkehrung in dieser Zuckersynthese führte, entspricht der von WINSTEIN & BOSCHAN [14] klassifizierten Reaktion komplexer Gruppen, die mit Nachbargruppenbeteiligung abzulaufen pflegt.

⁵⁾ 2-O-Methyl-D-galactono- γ -lacton wurde als Öl beschrieben, $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 1,5\%$, Wasser) [15].

Die weitere Anwendbarkeit der beschriebenen Reaktionsfolge wurde in der γ -Lactonserie durch Überführen des 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lactons (**5**) in das 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (**2**) nachgeprüft und auf ein δ -Lacton, das 2,3,4,6-Tetra-O-methyl-D-mannono- δ -lacton, ausgedehnt, welches in das 2,3,4,6-Tetra-O-methyl-L-gulonono- δ -lacton umgewandelt werden konnte [16]. Es lassen sich im letzten Fall Zucker der L-Serie durch entsprechende Wahl von geschützten Hexosen der D-Serie synthetisieren.

Die Einführung von zwei Methylgruppen am C-1 des 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lactons (**5**) durch eine GRIGNARD-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid in Äther-Benzol-Lösung liess sich leicht bewerkstelligen. Der gebildete 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**6**) war flüssig und zeigte im IR.-Absorptionsspektrum ein Dublett bei 1380 und 1360 cm^{-1} , das die Anwesenheit der Methylgruppen am gleichen Kohlenstoffatom bestätigte.

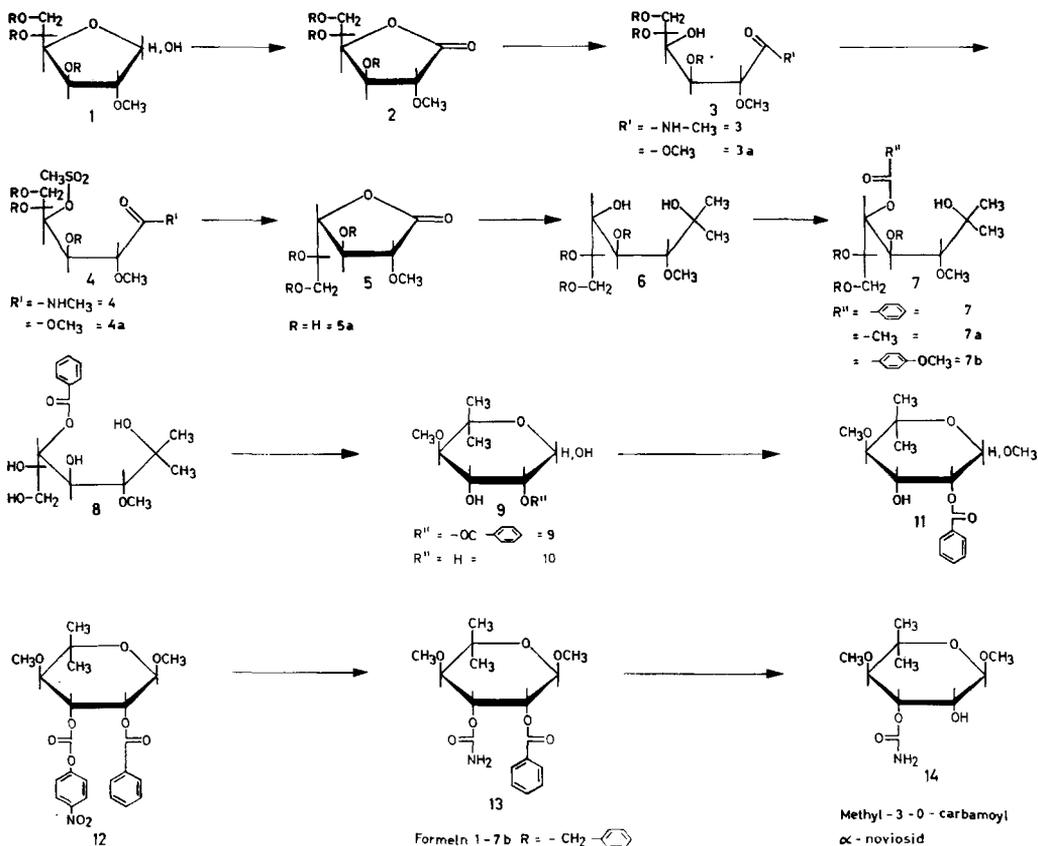
Die Substanz **6** wies die korrekte Stereochemie am C-2, C-3 und C-4 auf, wie es die Konfiguration der Noviose [3] [6] verlangt. Um nun zu einem Noviosederivat zu kommen, musste das Kohlenstoffatom 6 in **6** oxydativ durch Glykolspaltung entfernt werden, wobei die Aldehydfunktion der Noviose entstand. Dazu musste man das Hydroxyl am C-4 durch eine Schutzfunktion verschliessen, um nach der Hydrogenolyse der Benzyläther die freigelegte vicinale Glykolgruppe oxydieren zu können. Das Auffinden der geeigneten Schutzgruppe bot eine gewisse Schwierigkeit, wie sich im weiteren Verlauf der Synthese zeigte. Der durch Acetanhydrid-Pyridin acetylierte 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**7a**) ergab nach Hydrogenolyse der Benzyläther nicht den gewünschten 4-O-Acetyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-galaktit sondern den isomeren 6-O-Acetyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**15**) vom Smp. 136–137°. Diese Struktur wurde durch den Verbrauch von 2 Mol. Bleitetraacetat bei der Oxydation wahrscheinlich gemacht. Es fand also unter den Bedingungen, die zur Hydrogenolyse der Benzyläther führten, Wanderung des Acetatrestes vom sekundären Hydroxyl am C-4 auf das primäre Hydroxyl am C-6 statt. Solche Wanderungen, die meistens alkali-katalysiert sind, wurden in Polyhydroxyverbindungen schon mehrfach festgestellt [17].

Die Acylwanderung konnte vermieden werden, wenn man die sekundäre Hydroxylgruppe von **6** mit aromatischen Säuren [18] wie Benzoesäure oder *p*-Methoxybenzoesäure veresterte (**7** bzw. **7b**). Die Synthese wurde mit dem 4-O-Benzoyl-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**7**) fortgeführt. Die katalytische Hydrogenolyse führt zum entsprechenden, kristallinen 4-Benzoat **8**, das, mit Bleitetraacetat in Methylenchlorid oxydiert, zum ersten Noviosederivat, der 2-O-Benzoyl-noviose (**9**) führte. Durch Behandeln dieses Körpers mit Alkali in wässrig-alkoholischem Milieu⁶⁾ gelang es, die Benzoylgruppe abzuspalten und es konnte die Noviose (**10**) kristallin erhalten werden. Nach dem Umlösen aus Essigester stimmte der Smp. (133°) und die spezifische Drehung ($[\alpha]_D = + 22,6^\circ$) mit den bekannten Werten der Literatur [2] überein.

Um die Carbamatgruppe ohne Schwierigkeit in die 2-O-Benzoyl-noviose (**9**) einzuführen, war es nötig, die Methyl-2-O-benzoyl-novioside (**11**) herzustellen. Aus dem durch Erhitzen von **9** in absolutem Methanol in Gegenwart einer Spur Salzsäure er-

⁶⁾ Beim Studium der Methodik der alkalischen Verseifung der 2-O-Benzoyl-noviose wurde festgestellt, dass sich diese Substanz in wasserfreiem Medium epimerisieren lässt.

haltenen Anomerengemisch konnte das α -Anomere in kristalliner Form abgetrennt werden. Die Carbamatgruppe liess sich vorzugsweise über das gutkristallisierende Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- α -noviosid (**12**) einführen, das durch Umsetzung des anomeren Gemisches der Methyl-2-O-benzoyl-novioside mit Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester in Pyridin gewonnen wurde. Die Ammonolyse von **12** durch methanolisches Ammoniak führte zum Methyl-2-O-benzoyl-3-O-carbamoyl-noviosid (**13**), das allen Kristallisationsversuchen widerstand. Zur selektiven



Verseifung dieser Substanz war es notwendig, dass sich die beiden Ester in ihrer Reaktivität hinlänglich unterschieden. Aus diesem Grunde wurde bei der Wahl der Schutzgruppe in der Verbindung **7** dem Benzoat der Vorzug gegeben. Die Umesterung der Benzoatfunktion liess sich reibungslos in absolutem Methanol in Gegenwart von katalytischen Mengen Bariummethoxid [19] durchführen. Das so gewonnene Methyl-3-O-carbamoyl- α -noviosid (**14**) liess sich durch Umlösen aus Aceton-Hexan rein erhalten. Die physikalischen Daten, wie Smp., spezifische Drehung und das IR.-Absorptionsspektrum, sind identisch mit denjenigen eines Musters, das durch säurekatalysierte Methanolyse [2] [4] des Antibioticums Novobiocin erhalten wurde.

Experimenteller Teil⁷⁾

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucofuranose (1): 25,0 g Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucofuranosid (Anomerengemisch) [10] werden in 250 ml 66-proz. Essigsäure gelöst und 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Essigsäure wird bei 60° im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl in 300 ml Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird mit 2mal 30 ml 3N Natronlauge und anschliessend mit 4mal 40 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl (23,4 g) wird in 50 ml Benzol-Äther (9:1) gelöst und an 480 g Aluminiumoxid (Aktivität II; GIULINI) adsorbiert. 300 ml desselben Gemisches eluieren 2,4 g (ca. 10%) des Ausgangsmaterials, während mit 5000 ml Äther 22,3 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucofuranose (1) erhalten werden, $[\alpha]_D = +16^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (464,54) Ber. C 72,39 H 6,94 OCH_3 6,67% Gef. C 72,57 H 7,01 OCH_3 6,79%

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (2): 27,6 g (60 mMol) 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucofuranose (1) werden in 30 ml 90-proz. Methanol gelöst und auf 0–5° abgekühlt. Zu dieser Lösung fügt man auf einmal 6,0 g Bariumcarbonat und 12,0 g (87 mMol) N-Bromacetamid, gelöst in 150 ml 90-proz. Methanol, zu. Nach 4stdg. Rühren wird nochmals die gleiche Menge Oxydationsmittel zugegeben. Nach 48 Std. Stehen im Eisschrank bei 0–5° giesst man die orange-gefärbte Lösung in einen Scheidetrichter, der 15 g Natriumsulfat in 100 ml Wasser gelöst enthält. Man extrahiert mit Äther und wäscht mit Wasser. Die Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (25,0 g) zeigt im IR.-Spektrum eine schwache Hydroxylbande und die Lactonbande bei 1788 cm^{-1} . Es wird in 250 ml Benzol-Äther (95:5) gelöst, an 125 g Silicagel (MERCK) adsorbiert und mit 1000 ml desselben Lösungsmittels eluiert. Man erhält 22,5 g eines schwach gelben Öls, das im IR. keine Hydroxylbande mehr aufweist. $\nu(\text{CO}) = 1788 \text{ cm}^{-1}$; $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3).

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (462,52) Ber. C 72,71 H 6,54 OCH_3 6,70% Gef. C 72,97 H 6,66 OCH_3 6,86%

3,5,6-O-benzyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-N-methylamid (3): In eine Lösung von 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (2) in 150 ml absolutem Methanol werden 10 g wasserfreies Methylamin eingeleitet. Nach Stehenlassen über Nacht verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die ätherische Lösung wird nacheinander mit 2mal 50 ml 3N Schwefelsäure, 30 ml H_2O , 2mal 30 ml 2N Natriumcarbonatlösung und 3mal 50 ml H_2O gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand besteht aus 20 g rohem 3, das chromatographisch gereinigt wird. 16,4 g Rohprodukt werden in 50 ml Benzol-Äther (9:1) auf eine Säule von 160 g Silicagel (MERCK) aufgezogen. 1000 ml desselben Gemisches lösen 2,7 g rotes Öl ab, das verworfen wird. 1000 ml Äther eluieren 11,6 g des reinen Methylamids 3. Das nach langem Stehen (1 Monat) kristallisierende Produkt kann aus tiefsiedendem Petroläther umkristallisiert werden: Smp. 65°; $[\alpha]_D = -6,3^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3). IR. (in Substanz): $\nu(\text{OH}; \text{NH}) = 3350 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{Amid-II}) = 1655 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}$ (493,58) Ber. C 70,56 H 7,15 OCH_3 6,28% Gef. C 70,34 H 7,21 OCH_3 6,52%

3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-N-methylamid (4): 20 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-N-methylamid (3) werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Dieser Lösung werden bei 0° zunächst 32 ml absolutes Pyridin und anschliessend während 1 bis 1½ Std. eine Lösung von 32 ml Methansulfochlorid in 5 ml Methylenchlorid tropfenweise zugefügt. Nach 4 Std. Rühren wird nochmals die gleiche Menge Methansulfochlorid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Wasser wird die Methylen-

⁷⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert; sie wurden in einer offenen Kapillare bestimmt. – Bei Lösungsmittelgemischen ist das Volumenverhältnis angegeben. – Die IR.-Absorptionsspektren nicht kristallisierter Substanzen (Öle) wurden in unverdünnten, flüssigen Mustern, solche kristallisierter Präparate in Nujol als Film auf einem BECKMAN-Doppelstrahlenspektrophotometer, Modell IR.-5, aufgenommen. – Die Rotationsdispersions(RD.)-Kurven, die mit einem photoelektrischen, selbstabgleichenden Polarimeter kontinuierlich aufgenommen wurden, verdanken wir Dr. F. BURKHARDT. Die Schichtdicke der Messlösung betrug 10 cm. Es wurde soweit verdünnt, dass die Transmission der Messlösung immer mindestens 10% betrug; Temperatur 25°. – Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

chloridlösung mit 2mal 50 ml 3N Schwefelsäure, 30 ml Wasser, 30 ml 1N Natriumcarbonatlösung und 2mal 30 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Zum noch warmen Rückstand gibt man unter Schütteln 70 ml Äther und kühlt sofort. Das Mesylat kristallisiert spontan. Es werden 14,0 g Substanz erhalten, die nach dem Umlösen aus Äthanol-Wasser den Smp. 137–137,5° zeigt; $[\alpha]_D^{25} = 23,5^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3). IR.: $\nu(\text{NH}) = 3300 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{Amid-II}) = 1645 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{SO}_2) = 1168 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{NS}$	Ber. C 63,03	H 6,51	S 5,68	OCH_3 5,43%
(571,60)	Gef. „ 63,25	„ 6,43	„ 5,49	„ 5,62%

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-methylester (**3a**): 30,0 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (**2**) werden in 300 ml abs. Methanol gelöst und 15 ml 12-proz. HCl in abs. Methanol zugegeben. Die Lösung wird 2 Std. unter Rückfluss gekocht, auf 30° abgekühlt und die Salzsäure mit festem CaCO_3 unter Rühren neutralisiert. Das überschüssige CaCO_3 wird mit Aktivkohlezusatz abgenutscht, die Lösung bei 30° Badtemperatur im Vakuum eingedampft, anschliessend mit 100 ml Benzol versetzt und erneut eingedampft. Auf diesem Wege konnten 34,2 g eines klaren gelben Öls erhalten werden. Auf Grund der OCH_3 -Bestimmung enthält das Gemisch etwa 65% Methylester und 35% Lacton. IR.: $\nu(\text{OH}) = 3450 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{Lacton-CO}) = 1788 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{Ester-CO}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$. Durch Variation der Mengen von Salzsäure und Methanol sowie der Reaktionsdauer usw. konnte kein günstigeres Endprodukt erzielt werden. Der einheitliche Methylester wurde aus dem Gemisch durch Chromatographie an Florisil oder Silicagel getrennt (mit Benzol und verschiedenen Benzol-Äther-Gemischen wurde das Lacton, und mit Äther der Methylester eluiert). Für die Weiterverarbeitung ist die Trennung nicht nötig.

3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-methyl-ester (**4a**): 33,0 g des obigen Ester-Lacton-Gemisches werden in ca. 175 ml abs. Pyridin aufgelöst und unter mechan. Rühren und Eiskühlung 10 g Methansulfchlorid,¹ gelöst in 100 ml abs. Benzol, innerhalb 60 Min. zugepumpt. Das Gemisch wird bei 20° über Nacht stehengelassen, dann unter Rühren und Eiskühlung mit 5 ml Wasser versetzt, 30 Min. stehengelassen und auf ca. 600 g Eis gegossen. Die Substanz wird 2mal mit 250 ml Benzol extrahiert; die vereinigten Benzollösungen werden mit Wasser, 2mal 400 ml 1N H_2SO_4 , NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene klare, gelbbraune Öl kristallisiert beim Animpfen. Zur Reinigung werden 35,0 g Rohprodukte an 350 g Florisil chromatographiert, wobei das unveränderte Lacton **2** mit 2 l Benzol und das reine Mesylat **4a** mit 2 l Äther eluiert wird. Aus dem Äthereluat erhält man beim Eindampfen 23,2 g reinen 3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-methylester. Das Produkt kann aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert werden: Smp. 72–73°; $[\alpha]_D^{20} = +48,2^\circ$ ($c = 0,7\%$, CHCl_3). IR.: $\nu(\text{CO}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{SO}_2) = 1175 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{S}$	Ber. C 62,95	H 6,33	S 5,61	OCH_3 10,85%
(572,65)	Gef. „ 62,69	„ 6,13	„ 5,51	„ 11,29%

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktano- γ -lacton (**5**). – a) Aus 3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-N-methylamid (**4**): 30 g **4** werden in 300 ml 66-proz. Essigsäure 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Essigsäure wird im Wasserstrahlvakuum bei 70° abdestilliert. Der Rückstand, ein viskoses Öl, wird in Äther aufgenommen, mit 2mal 50 ml 1N Natriumcarbonatlösung und 2mal 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es verbleiben 23,5 g rohes **5** als viskoses Öl, das wie **2** chromatographisch gereinigt wird. $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3); IR.: $\nu(\text{CO}) = 1799 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (462,52) Ber. C 72,71 H 6,54 OCH_3 6,70% Gef. C 73,04 H 6,57 OCH_3 6,70%

b) Aus 3,5,6-Tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-gluconsäure-methylester (**4a**): 15,0 g einmal umkristallisiertes **4a** werden in einem Gemisch von 300 ml Eisessig und 105 ml Wasser aufgelöst und mit 35 g Natriumacetat 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 500 ml kochendem CHCl_3 ausgezogen. Die Chloroformlösung wird mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Abdestillieren der tiefstehenden Nebenprodukte im Hochvakuum bei 150° wird das zurückbleibende Öl (12,0 g) an 120 g Silicagel chromatographiert. Mit Benzol und Benzol-Äther (8:2) können 9,9 g **5** als gelbes Öl eluiert werden: $[\alpha]_D^{20} = -42,4^\circ$; IR.: $\nu(\text{CO}) = 1790 \text{ cm}^{-1}$.

2-O-Methyl-D-galaktono- γ -lacton (**5a**): 4,0 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lacton (**5**) werden in 40 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 500 mg 5-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach der Filtration des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein kristalliner Rückstand. Nach dem Umlösen aus Essigester werden 1,7 g farblose Kristalle vom Smp. 110–111° erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -63,5^\circ$ ($c = 2\%$, Wasser), nach 64 Std. $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ$ ($c = 2\%$, Wasser); IR.: $\nu(\text{CO}) = 1788 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_6$ (192,17) Ber. C 43,75 H 6,29 OCH_3 16,15% Gef. C 43,75 H 6,42 OCH_3 16,31%

3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-galaktit (**6**): Zu einer aus 2,12 g Magnesiumspänen und 12,2 g Methyljodid in 100 ml absolutem Äther hergestellten GRIGNARD-Lösung tropft man unter Kühlung (20–25°) innert 20–30 Min. eine Lösung von 10,0 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galaktono- γ -lacton (**5**) in 90 ml absolutem Benzol zu. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemperatur wird die blau-gelbe Lösung mit 50 ml 3N Schwefelsäure versetzt, wobei die Innentemperatur durch Kühlung zwischen 20–30° gehalten wird. Nach Zugabe einer zusätzlichen Menge Äther wird die wässrige Phase abgetrennt und die ätherische Lösung 3mal mit 50 ml Wasser, 2mal mit 50 ml 10-proz. Natriumthiosulfatlösung und 2mal mit 50 ml Wasser neutral gewaschen. Die klare, blassgelbe Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeignet. Man erhält 10,2 g gelbes, viskoses Öl, das zur Reinigung in 50 ml Benzol-Äther (95:5) an 200 g Silicagel (MERCK) adsorbiert wird. Mit 3000 ml desselben Lösungsmittelgemisches eluiert man einen Vorlauf von 1,0 g, der verworfen wird. Mit 2000 ml Benzol-Äther (4:1) werden 7,1 g der Verbindung **6** erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_6$ Ber. C 72,85 H 7,74 OCH_3 6,26 H aktiv 0,4 %
(494,60) Gef. „ 73,04 „ 7,76 „ 6,37 „ „ 0,36%

4-O-Acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**7a**): 7,2 g der Verbindung **6** werden in einem Gemisch von 30 ml Essigsäureanhydrid und 15 ml Pyridin über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Man zersetzt vorsichtig mit wenig Eiswasser und nimmt in Äther auf. Die ätherische Lösung wird zur Entfernung von Pyridin mit 3N Schwefelsäure und anschließend mit 3N Natriumcarbonatlösung und mit Wasser neutralgewaschen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat und Abdampfen verbleiben 6,8 g blassgelbes Öl; $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3); IR.: $\nu(\text{OH}) = 3420 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{CO}) = 1738 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{CO}) = 1240 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_7$ (536,64) Ber. C 71,62 H 7,51% Gef. C 71,31 H 7,71%

6-O-Acetyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**15**): 2,5 g der Verbindung **7a** werden in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 100 mg Palladiummohr und 250 mg Tierkohle (Norit) hydriert. In 3 Std. wurde die theoretische Menge Wasserstoff (ca. 700 ml) aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator und der Tierkohle ab und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das verbleibende Öl wird in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit Äther versetzt. Es tritt sofort Kristallisation ein. Nach dem Umlösen aus absolutem Alkohol und Äther werden 1,64 g farblose Kristalle vom Smp. 136–137,5° erhalten. IR.: $\nu(\text{CO}) = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{CO}) = 1240 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_7$ (266,39) Ber. C 49,61 H 8,33 OCH_3 11,65% Gef. C 49,81 H 8,34 OCH_3 11,53%

Die Substanz, mit Bleitetraacetat in Eisessig titriert, verbraucht 2 Mol. des Oxydationsmittels.

4-O-Benzoyl-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**7**): 20,0 g der Verbindung **6** werden in 80 ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0–5° innert 30 Min. mit 8,3 ml Benzoylchlorid in 10 ml Pyridin versetzt. Nach 6stdg. Rühren lässt man bei Raumtemperatur über Nacht stehen, giesst auf Eis und nimmt das Produkt in Äther auf. Man wäscht mit 8mal 50 ml 3N Schwefelsäure, 2mal 50 ml Wasser, 2mal 50 ml 3N Natronlauge und 4mal 50 ml Wasser neutral. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Natriumsulfat und Abdampfen verbleiben 24,6 g blassgelbes, viskoses Öl. 11,3 g davon werden zur Reinigung in 25 ml Benzol-Äther (98:2) gelöst und an 110 g Silicagel (MERCK) chromatographiert. Mit 500 ml desselben Lösungsmittelgemisches werden 1,1 g Öl eluiert, das verworfen wird. Mit 2000 ml Benzol-Äther (95:5) werden 9,1 g der Substanz **7** erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -6^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3); IR.: $\nu(\text{CO}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{O}_7$ (598,71) Ber. C 74,22 H 7,07 OCH_3 5,18% Gef. C 74,08 H 7,04 OCH_3 5,16%

4-O-Benzoyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**8**): 9,0 g Benzoat **7** werden in 90 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 500 mg Palladiummohr und 1,0 g Norit-Supra-Kohle hydriert.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleiben 4,72 g Substanz, die, in wenig abs. Äthanol gelöst und mit Äther bis zur Trübung versetzt, kristallisiert. Durch Umlösen aus Essigester-Isopropyläther erhält man 3,1 g vom Smp. 121–122°; $[\alpha]_D^{20} = +44,5^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3); IR.: $\nu(\text{CO}) = 1725 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (328,35) Ber. C 58,52 H 7,37 OCH_3 9,45% Gef. C 58,48 H 7,33 OCH_3 9,70%

Die Substanz **8** wird bei mehrmaligem Umlösen aus Essigester langsam isomerisiert. Durch fraktionierte Kristallisation erhält man dann ein Produkt vom Smp. 148–150°, das mit Bleitetraacetat in Methylenchloridlösung oxydiert wurde. Als Oxydationsprodukt konnte nach Acetalisierung das Benzoat des Glykolaldehyd-dimethylacetals gefasst werden: Sdp. 160°/15 Torr.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210,22) Ber. C 62,93 H 6,71 OCH_3 28,75% Gef. C 62,84 H 6,77 OCH_3 29,52%

Damit ist für diese Verbindung vom Smp. 148–150° die Struktur eines *6-O-Benzoyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktite* wahrscheinlich gemacht.

2-O-Benzoyl-noviose (**9**): 3,96 g 4-O-Benzoyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (**8**) werden in 60 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung wird innerhalb einer Std. bei Raumtemperatur eine Lösung von 5,6 g Bleitetraacetat in 30 ml absolutem Methylenchlorid getropft. Die durch ausgefallenes Bleidiacetat braun gefärbte Lösung wird noch 30 Min. gerührt. Ein schwacher Überschuss von Bleitetraacetat, der durch Blaufärbung von befeuchtetem Jodkali-Stärkepapier angezeigt wird, soll vorhanden sein. Nach Zerstörung des überschüssigen Oxydationsmittels durch tropfenweise Zugabe von Äthylenglykol wird die Reaktionslösung filtriert und mit 25 ml wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 2mal 25 ml gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Methylenchlorids verbleiben 3,5 g eines farblosen, harten Glases, das allen Kristallisationsversuchen widerstand; $[\alpha]_D^{22} = +66,5^\circ$ ($c = 4\%$, CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (296,31) Ber. C 60,80 H 6,80 OCH_3 10,45% Gef. C 59,71 H 6,99 OCH_3 10,74%

Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose) (**10**): 3,1 g 2-O-Benzoyl-noviose (**9**) werden mit 54 ml 0,2N wässrig-alkoholischer Natronlauge (90-proz.) bei 0° über Nacht verseift. Man neutralisiert vorsichtig mit 3N Salzsäure und dampft bei 30° im Vakuum zur Trockne ein. Nach wiederholtem Aufnehmen der Substanz in absolutem Äthanol und Filtration des ungelösten Natriumchlorids erhält man 1,4 g öliges Rohprodukt, das aus Essigester-Cyclohexan kristallisiert. Nach 3maligem Umlösen aus demselben Lösungsmittelgemisch zeigt die Noviose den Smp. 133–134° und eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{25} = +22,6^\circ$ ($c = 1\%$, 50-proz. Äthanol). Lit. [2]: Smp. 128–130°; $[\alpha]_D^{25} = +19,9^\circ$ ($c = 1\%$, 50-proz. Äthanol).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ (192,22) Ber. C 49,99 H 8,39 OCH_3 16,15% Gef. C 50,25 H 8,51 OCH_3 16,24%

Methyl-2-O-benzoyl-noviosid (**11**): 3,6 g 2-O-Benzoyl-noviose (**9**) werden in 24 ml absolutem Methanol gelöst und in der Siedehitze mit 0,25 ml Acetylchlorid versetzt. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluss wird die Lösung im Wasserstrahlvakuum vollständig eingeeengt. Man nimmt das Öl in Äther auf und wäscht die Lösung mit 4-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers verbleiben 3,41 g eines glasigen, gelben Öls. Die spezifische Drehung des Anomerengemisches beträgt $[\alpha]_D^{23} = +52-57^\circ$ ($c = 1\%$, Äthanol).

Durch Umlösen aus Äther und Petroläther (Siedebereich 80–105°) erhält man das kristalline α -Anomere: Smp. 102–103°; RD. ($c = 0,103\%$, Dioxan): $[\alpha]_{700} = +9,7^\circ$, $[\alpha]_{660} = +13,6^\circ$, $[\alpha]_{589} = +13,6^\circ$, $[\alpha]_{500} = +28,2^\circ$, $[\alpha]_{400} = +58,2^\circ$, $[\alpha]_{350} = +101^\circ$, $[\alpha]_{300} = +218^\circ$, $[\alpha]_{285} = +291^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (310,34) Ber. C 61,92 H 7,15 OCH_3 20,00% Gef. C 62,12 H 7,12 OCH_3 20,09%

Methyl-2-O-(p-methoxybenzoyl)- α -noviosid (**7b**): Führt man in die Verbindung **6** anstelle des Benzoyl- die *p*-Methoxybenzoyl-Gruppe ein, so erhält man in Analogie zur oben beschriebenen Reaktionsfolge **6–11** das kristalline Methyl-2-O-(*p*-methoxybenzoyl)- α -noviosid. Es wird aus Äthanol umgelöst und zeigt den Smp. 177–178°. IR.: $\nu(\text{CO}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$. RD. ($c = 0,10\%$, Dioxan): $[\alpha]_{700} = +25^\circ$, $[\alpha]_{600} = +34^\circ$, $[\alpha]_{589} = +37^\circ$, $[\alpha]_{500} = +41^\circ$, $[\alpha]_{400} = +130^\circ$, $[\alpha]_{360} = +200^\circ$, $[\alpha]_{330} = +306^\circ$, $[\alpha]_{300} = +555^\circ$, $[\alpha]_{285} = +900^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (340,36) Ber. C 59,99 H 7,11 OCH_3 27,3% Gef. C 59,89 H 7,17 OCH_3 27,3%

Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(p-nitrophenoxycarbonyl)- α -noviosid (**12**): 7,7 g Methyl-2-O-benzoyl- α -noviosid (**11**) werden in 60 ml abs. Pyridin gelöst und portionenweise mit 6,1 g Chlorameisensäure-*p*-nitrophenylester versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und verdünnt zur Auf-

arbeitung mit 400 ml Benzol. Die benzolische Lösung wird mehrere Male mit 3N Schwefelsäure, dann mit 2N Sodalösung und zum Schluss nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das resultierende Öl kristallisiert durch Zugabe von 15 ml Äthanol und wenig Cyclohexan. Man erhält 7,5 g Produkt, das zur weiteren Reinigung aus Cyclohexan umgelöst wird: Smp. 148–149°. RD. ($c = 0,10\%$, Dioxan): $[\alpha]_{700} = +92,7^\circ$, $[\alpha]_{580} = +140$, $[\alpha]_{500} = +216$, $[\alpha]_{400} = +452^\circ$, $[\alpha]_{350} = +800^\circ$, $[\alpha]_{320} = +1300^\circ$. IR.: $\nu(\text{CO}) = 1765 \text{ cm}^{-1}$ und 1723 cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{N}$	Ber. C 58,10	H 5,48	N 3,05	OCH_3 13,48%
(475,44)	Gef. ,, 58,23	,, 5,24	,, 2,91	,, 13,48%

Methyl-2-O-benzoyl-3-O-carbamoyl- α -noviosid (13) und Methyl-3-O-carbamoyl- α -noviosid (14): 12,0 g Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbamoyl)- α -noviosid (12) werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst und 40 ml 1N ammoniakalisches Methanol zugegeben. Man dampft nach einer Reaktionszeit von 4 Std. im Vakuum zur Trockne ein und nimmt in Methylenchlorid auf. Die Lösung wird zum Entfernen von *p*-Nitrophenol 2mal mit 20 ml 2N Natriumcarbonatlösung und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 8,9 g 13 als farbloses Öl, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45^\circ$ ($c = 1\%$, 95-proz. Äthanol).

Da es nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, löst man es in 100 ml absolutem Methanol und fügt 1,0 ml 0,8N $\text{Ba}(\text{OCH}_3)_2$ hinzu. Man lässt über Nacht bei 0° stehen und neutralisiert dann vorsichtig durch Zugabe von 1N Schwefelsäure (Farbumschlag der leicht gelb gefärbten Lösung nach farblos). Der kristalline Niederschlag von Bariumsulfat wird filtriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Der halbkristalline Rückstand wird in 30 ml Aceton aufgenommen, filtriert und in der Siedehitze mit *n*-Hexan versetzt. Es tritt nach einiger Zeit in der Siedehitze Kristallisation ein. Durch Titration erhält man 3,6 g Methyl-3-O-carbamoyl- α -noviosid (14), das nach Umlösen aus Essigester bei 181–181,5° schmilzt; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26^\circ$ ($c = 1\%$, 95-proz. Äthanol). Ausbeute 3,2 g. IR.: $\nu(\text{OH}) = 3440 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{NH}) = 3225 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{CO}) = 1700 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{Amid-II}) = 1618 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}$	Ber. C 48,18	H 7,68	N 5,62	OCH_3 24,9%
(249,26)	Gef. ,, 48,33	,, 7,47	,, 5,76	,, 24,9%

Die IR.-Absorptionsspektren des synthetischen Materials und eines aus Novobiocin gewonnenen Präparates sind identisch. Es wird auch keine Smp.-Erniedrigung beobachtet.

SUMMARY

The synthesis of 3-O-carbamoyl-noviose, the carbohydrate of the antibiotic novobiocin, is described. Starting with D-glucose the synthesis comprises a number of steps (1–5) up to the important intermediate 3,5,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-galactono- γ -lactone (5), which was obtained by an intramolecular WALDEN inversion of 3,5,6-tri-O-benzyl-4-O-mesyl-2-O-methyl-D-glucono-N-methylamide (4). Compound 5 shows the correct steric arrangement of the asymmetric centres with respect to noviose. Successive transformations (6–10) led to the synthesis of noviose and finally (9–14) to methyl 3-O-carbamoyl- α -novioside, which was identical with the substance obtained by acid catalysed methanolysis of the antibiotic novobiocin.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

LITERATUR

- [1] Novobiocin I: B. P. VATERLAUS, K. DOEBEL, J. KISS, A. I. RACHLIN & H. SPIEGELBERG *Experientia* 19, 383 (1963).
- [2] J. W. HINMAN, E. L. CARON & H. HOEKSEMA, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 3789 (1957).
- [3] E. WALTON, J. O. RODIN, C. H. STAMMER, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 5454 (1956).

- [4] C. H. SHUNK, C. H. STAMMER, E. A. KACZKA, E. WALTON, C. F. SPENCER, A. N. WILSON, J. W. RICHTER, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1770 (1956).
 [5] J. W. HINMAN, E. L. CARON & H. HOEKSEMA, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5321 (1957).
 [6] H. HOEKSEMA, E. L. CARON & J. W. HINMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2019 (1956).
 [7] J. M. GULLAND & G. R. BARKER, *J. chem. Soc.* **1943**, 625.
 [8] E. WALTON, J. O. RODIN, C. H. STAMMER, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 5168 (1958).
 [9] A. J. BIRCH, P. W. HOLLOWAY & R. W. RICHARDS, *Biochim. biophys. Acta* **57**, 143 (1962).
 [10] F. WEYGAND & O. TRAUTH, *Chem. Ber.* **85**, 57 (1952).
 [11] J. KISS, *Chemistry & Ind.* **1964**, 32.
 [12] Vgl. J. KISS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, 398 (1964).
 [13] C. S. HUDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **31**, 66 (1909).
 [14] S. WINSTEIN & R. BOSCHAN, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2311, 4669 (1950).
 [15] E. L. HIRST & J. K. N. JONES, *J. chem. Soc.* **1946**, 506.
 [16] B. P. VATERLAUS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, (1964), in Vorbereitung.
 [17] K. JOSEPHSON, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 3089 (1930).
 [18] J. KISS, *Chemistry & Ind.* **1964**, 73.
 [19] J. CONCHIE, G. A. LEVY & C. A. MARSH, *Advances Carbohydrate Chemistry* **12**, 173 (1957);
 R. JEANLOZ, H. G. FLETCHER JR. & C. S. HUDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 4055 (1948).

49. Novobiocin III [1]¹⁾

Die Glykosidsynthese des Novobiocins

von B. P. Vaterlaus, K. Doebel, J. Kiss, A. I. Rachlin und H. Spiegelberg

(18. XII. 63)

Die Synthese der 3-O-Carbamoyl-noviose [1] und ein Studium des Verhaltens von Acyl-noviosylhalogeniden [2] bei Glykosidsynthesen sind die Voraussetzungen zur eigentlichen Novobiocinsynthese [3]. Es ist dazu noch die Wahl einer zu Glykosidsynthesen befähigten Aglykonkomponente zu treffen. Diese Verbindung muss nach der Verknüpfung zum α -Glykosid [4] die für den weiteren Aufbau zum Novobiocin notwendigen Strukturmerkmale besitzen.

Geeignet dazu ist das 4-Benzyl-oxy-7-hydroxy-8-methyl-cumarin (2), das durch Verätherung von 4,7-Dihydroxy-8-methyl-cumarin [5] in Benzylalkohol mit Schwefelsäure gewonnen wird. Seine Glykosidierung mit dem 2,3-O-Carbonyl- β -noviosylchlorid (1) [2] in absolutem Chinolin in Gegenwart von Silberoxid führt zum 4-Benzyl-oxy-7-(2,3-O-carbonyl- α -noviosyloxy)-8-methyl-cumarin (3), Smp. 148-149°. Das IR.-Absorptionsspektrum zeigt Banden bei 1788 und 1702 cm^{-1} , die der cyclischen Carbonatfunktion und der δ -Lactongruppe zuzuordnen sind. Die Glykosidierung der phenolischen Sauerstofffunktion bewirkt eine Verschiebung der δ -Lactonbande um 20 cm^{-1} nach grösseren Wellenzahlen. Die Rotationsdispersionskurve weist keinen messbaren COTTON-Effekt auf, sie ist von einfachem, negativem Typus. Die α -Konfiguration des Glycosids 3 geht nach der Regel der Isorotation von HUDSON [6] aus dem Vergleich der molekularen Drehwerte von 3 und der beiden anomeren Methyl-

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 397.