

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] IV. und V. Mitt.: W. FINK, Chem. Ber., im Druck; VI. Mitt.: J. J. DALY & W. FINK, J. chem. Soc., im Druck; III. Mitt.: Helv. 46, 720 (1963).  
 [2] W. FINK, Chem. Ber. 96, 1071 (1963).  
 [3] U. WANNAGAT, C. KRÜGER & H. NIEDERPRÜM, Z. anorg. allg. Chem. 314, 80 (1962).  
 [4] TH. W. RAY & R. E. BURKS JR., Southern Research Institute, Birmingham (Alabama), Annual Rep., Feb. 1961; W. FINK, unveröffentlicht.  
 [5] E. LARSON & B. SMITH, Acta chem. scand. 3, 487 (1949).  
 [6] K. ZIEGLER & H. OHLINGER, Liebigs Ann. Chem. 495, 84 (1932).  
 [7] U. WANNAGAT & H. NIEDERPRÜM, Z. anorg. allg. Chem. 308, 337 (1961); Chem. Ber. 94, 1540 (1961); W. FINK, Helv. chim. Acta 45, 1081 (1962).  
 [8] Schweizer Pat.-Anmeldung 3840/62.  
 [9] Schweizer Pat.-Anmeldung 811/63.  
 [10] Schweizer Pat.-Anmeldung 3275/63.  
 [11] Vgl. R. & J. S. FESSENDEN, Chem. Reviews 61, 369 (1961).  
 [12] K. LIENHARD & E. G. ROCHOW, Angew. Chem. 75, 638 (1963).  
 [13] H. H. ANDERSON, J. Amer. chem. Soc. 73, 5802 (1951).  
 [14] R. A. BENKESER, R. E. ROBINSON & H. LANDESMAN, J. Amer. chem. Soc. 74, 5699 (1952).

59. Novobiocin V [1]<sup>1)</sup>

## Synthesen und Reaktionen von Acyl-noviosylhalogeniden

von B. P. Vaterlaus und H. Spiegelberg

(7. I. 64)

Die Synthese des Novobiocins verlangt die Verknüpfung der Noviose in der Form eines geeigneten Derivates mit einer passenden Aglykonkomponente zu einem  $\alpha$ -Glykosid [2]. Die notwendige Voraussetzung dazu bildet die Herstellung von acylierten Noviosylhalogeniden und die Kenntnis ihrer Umsetzungen. Sie stellen Intermediärprodukte im Sinne der KOENIGS-KNORR-Glykosidsynthese [3] dar, die, mit entsprechenden Vorstufen der Novobiocinsäure [4] als Aglykonkomponente, den Aufbau zum Antibioticum ermöglichen sollen.

Für die Stereochemie der gebildeten Glykosidbindung [5] ist die Konfiguration des Halogensubstituenten am anomeren Kohlenstoffatom in bezug auf den benachbarten Acyloxyrest in den acylierten Glykosylhalogeniden bestimmend [6]. Die Erfahrung lehrt, dass 1,2-*trans*-Acyl-glykosylhalogenide in Glykosidsynthesen bevorzugt mit Nachbargruppenbeteiligung reagieren. Diese Reaktion ist durch eine *doppelte* WALDEN'sche Umkehrung des anomeren Zentrums des verwendeten Zuckers charakterisiert und führt demnach bei  $\alpha$ -(1,2-*trans*)-Acyl-glykosylhalogeniden zu  $\alpha$ -Glykosiden. Ausser diesem Typus von Acyl-glykosylhalogeniden können auch  $\beta$ -(1,2-*cis*)-Derivate desselben Zuckers zu Synthesen von  $\alpha$ -(1,2-*trans*)-Glykosiden herangezogen werden. Die Konfiguration des Glykosides hängt aber in diesem Falle von den allgemeinen Reaktionsbedingungen ab. Es ist hier möglich, unter *einfacher* WALDEN'scher Umkehrung zu  $\alpha$ -Glykosiden zu gelangen. Das Produkt wird aber sehr oft ein Gemisch von anomeren Substanzen sein.

<sup>1)</sup> Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 514.

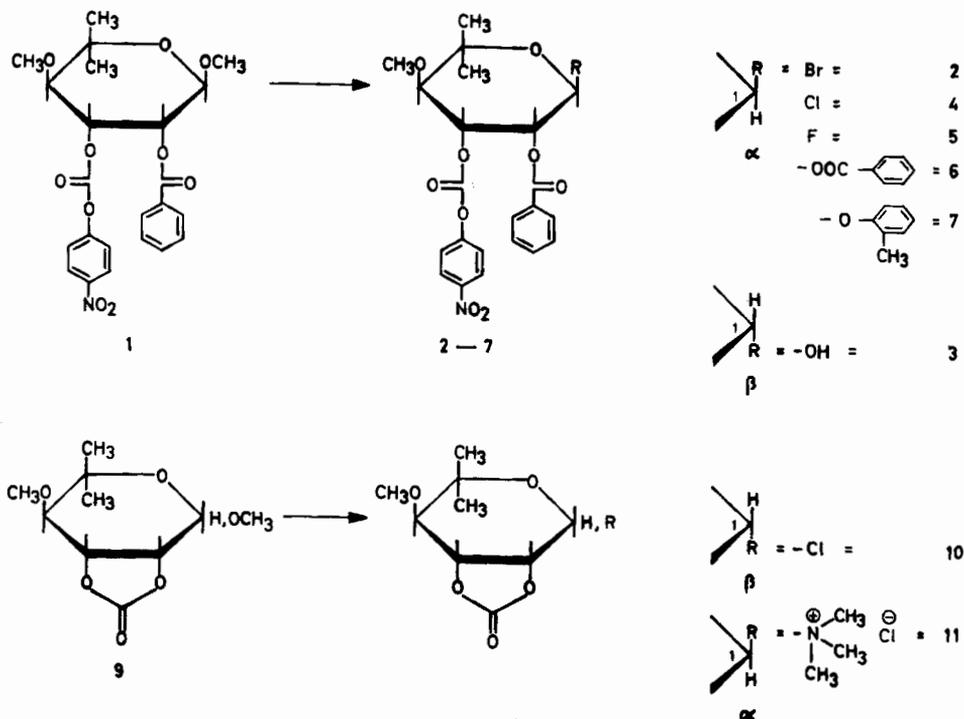
Als geeignet zur Herstellung eines  $\alpha$ -(1,2-*trans*)-Acyl-noviosylhalogenids erweist sich ein Intermediärprodukt der Synthese der 3-O-Carbamoyl-noviose [7], das Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosid (**1**). In Analogie zu dieser Synthese kann angenommen werden, dass im gebildeten  $\alpha$ -Glykosid, das durch Umsetzung von **1** mit einer passenden Aglyconkomponente entsteht, sukzessive die reaktive *p*-Nitrophenylesterkomponente durch Ammonolyse in die erforderliche Carbamatgruppe umgewandelt und die Benzooatfunktion selektiv verseift werden können. Die Umsetzung von **1** mit Bromwasserstoff in Eisessig führt unter direkter Kristallisation der gebildeten Substanz aus dem Reaktionsmedium zum 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (**2**). Diese Substanz zeigt wie das Ausgangsmaterial im IR.-Absorptionsspektrum CO-Schwingungen bei 1780 und 1729  $\text{cm}^{-1}$ , die der Carbonatgruppe und der Benzooatfunktion zuzuordnen sind. Sie ist weiter durch eine einfache, positive Rotationsdispersionskurve ohne messbaren COTTON-Effekt gekennzeichnet. Die Frage nach der Konfiguration des Bromatoms am anomeren Zentrum wird durch das Verhalten von **2** bei Glykosidierungsreaktionen geklärt. Löst man die Substanz in absolutem Methanol in Abwesenheit eines Metallsalzes als Katalysator und Säurebinder, so erhält man das Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosid (**1**). Diese Reaktion steht in direkter sterischer Analogie zur Umsetzung des 2,3,4-Tri-O-benzoyl- $\alpha$ -lyxo-pyranosylbromids in absolutem Methanol, die zum Methyl-2,3,4-tri-O-benzoyl- $\alpha$ -lyxosid [8] führt. Die Reaktion lässt sich somit in die bekannten Reaktionen einreihen, die mit Nachbargruppenbeteiligung [9] abzulaufen pflegen, und verlangt demnach die Konfiguration eines  $\alpha$ -Bromids für das Ausgangsmaterial.

Die für **2** angenommene Stereochemie als  $\alpha$ -Bromid lässt sich durch seine Hydrolyse in wasserhaltigem Aceton in Gegenwart von Silbercarbonat bestätigen. Man isoliert die wohl über die Orthosäure entstandene 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)-noviose (**3**) vom Smp. 158–160°. Diese Substanz zeigt im IR.-Absorptionsspektrum CO-Schwingungen bei 1770 und 1722  $\text{cm}^{-1}$ . Sie weist eine einfache, positiv verlaufende Rotationsdispersionskurve auf. Der Annahme entsprechend, dass die Hydrolyse über die Orthosäure verläuft, kann dem freien Zuckerderivat **3** die  $\beta$ -(1,2-*cis*)-Konfiguration zugesprochen werden.

Unter den gleichen mechanistischen Voraussetzungen kann man durch Umsetzung von **1** mit Chlorwasserstoff in Nitromethan oder durch Bortrifluorätherat katalysiert in Dichlormethyl-methyl-äther [10] als Lösungsmittel das 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylchlorid (**4**) gewinnen. Auch diese Verbindung zeigt eine einfache, positive Rotationsdispersionskurve. Der Versuch, ein  $\beta$ -(1,2-*cis*)-Acyl-noviosylhalogenid-Derivat der Verbindung **2** durch Metathese mit aktiviertem Silberchlorid [11] zu gewinnen, führt wieder zur Substanz **4**. Mit Silberfluorid in Acetonitril [12] ausgeführt, erlaubt dieselbe Reaktion die Isolierung des kristallinen 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylfluorids (**5**) vom Smp. 184°, das ebenso leicht durch Umsetzung von **3** mit flüssigem Fluorwasserstoff [12] bei tiefer Temperatur erhalten wird. Dieses substituierte Noviosylfluorid **5** bietet unter bestimmten Voraussetzungen eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von  $\alpha$ -Glykosiden, die nicht in den mechanistischen Rahmen der KOENIGS-KNORR-Synthese fällt. Es hat sich gezeigt, dass das Fluoratom in acylierten Glykosylfluoriden bei Desacylierung mit Natriummethoxid in absolutem Methanol nicht angegriffen wird. Die

Reaktion der desacylierten Verbindungen mit starken Nucleophilen führt im Falle von (1,2-*trans*)-Glykosylfluoriden über intermediäre 1,2-*cis*-Epoxyzucker zu  $\alpha$ -Glycosiden [13].

Das Verhalten der beschriebenen  $\alpha$ -Noviosylhalogenide wird in einigen typischen Glykosidierungsreaktionen im Hinblick auf ihre Verwendbarkeit zur Novobiocinsynthese untersucht. Es zeigt sich, dass diese Verbindungen, von denen das 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (**2**) eingehend studiert wurde, mit nucleophilen Substanzen unter Retention der Konfiguration des anomeren Zentrums zu  $\alpha$ -Glycosiden umgesetzt werden können. Die Natur der nucleophilen Partner ist bei diesen Umsetzungen für die Ausbeute von ausschlaggebender Bedeutung. So kann durch Umsetzung von **2** mit Silberbenzoat die kristalline 1,2-Di-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviose (**6**) vom Smp. 148–149° hergestellt



werden. Bedeutend schwieriger gestaltet sich dieselbe Reaktion mit einem Phenol, *o*-Kresol, in Gegenwart von Silberphosphat in Nitromethan [14] lässt sich mit **2** nur in geringer Ausbeute umsetzen. Zur Isolierung des *o*-Tosyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosids (**7**) ist Chromatographie an Kieselgel notwendig. Für die Synthese des Novobiocins eignet sich das 4-Benzoyloxy-7-hydroxy-8-methylcumarin (**8**) [15] als Aglykonkomponente. Seine Glykosidierung kann zu einem  $\alpha$ -Glykosid führen, das die weiteren Eigenschaften zum Aufbau des Antibioticums aufweist. Die KOENIGS-KNORR-Kondensation dieser Komponente mit **2** in Chinolin in Gegenwart von Silberoxid, sowie eine grössere Anzahl von naheliegenden Modifikationen (Lösungsmittel und Metallsalze) führen zu keinem Ziel. Man isoliert nur

Ausgangsmaterial, sowie eine Verbindung, die durch Hydrolyse von **2** entsteht. Die Gründe, die für das Ausbleiben der Glykosidbildung angeführt werden können, haben wir andernorts bereits diskutiert [16].

Die Lösung des Problems geht von der Beobachtung aus, dass sich 1,2-*cis*-Acylglykosylhalogenide der D-Glucose, D-Galaktose, L-Arabinose und D-Xylose mit der Verbindung **8** in einer KOENIGS-KNORR-Reaktion in Chinolin in Gegenwart von Silberoxid zu Glykosiden unter einfacher WALDEN'scher Umkehrung des anomeren Zentrums des Zuckers umsetzen lassen. Nach diesem Befund wird ein  $\beta$ -(1,2-*cis*)-Acyl-noviosylhalogenid benötigt, das den mechanistischen Implikationen einer Nachbargruppenbeteiligung bei einer Reaktion mit **8** nicht unterliegt. Das Ausgangsmaterial dazu ist das Methyl-2,3-O-carbonylnoviosid (**9**)<sup>2</sup>. Seine Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Nitromethan-Acetylchlorid führt zum flüssigen 2,3-O-Carbonylnoviosylchlorid (**10**). Die Substanz kristallisierte bis jetzt nicht und ist vermutlich nicht ganz einheitlich. In Analogie zur beobachteten, leichten Anomerisierung des Methyl-(2,3-O-carbonyl)- $\alpha$ -noviosids [15] mit Säure in Nitromethan, bei der das Gleichgewicht stark auf der Seite des  $\beta$ -Anomeren liegt, nehmen wir an, dass im flüssigen 2,3-O-Carbonylnoviosylchlorid zur Hauptsache die  $\beta$ -(1,2-*cis*)-Komponente vorliegt. Es gelingt, diesen Körper durch Umsetzung mit alkoholischem Trimethylamin weiter zu charakterisieren, wobei die kristalline (2,3-O-Carbonyl- $\alpha$ -noviosyl)-trimethylammoniumchlorid (**11**) vom Smp. 187–188° mit 75% Ausbeute entsteht. Die Lösung des Glykosidproblems der Novobiocinsynthese liegt im 2,3-O-Carbonylnoviosylchlorid (**10**), das sich mit dem 4-Benzoyloxy-7-hydroxy-8-methyl-cumarin zu einem  $\alpha$ -Glykosid umsetzen lässt, aus dem durch weitere Transformationen [15] das Antibioticum Novobiocin erhalten wird.

### Experimenteller Teil<sup>3</sup>)

2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (**2**): 1,0 g Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosid (**1**) [7] wird unter gelindem Erwärmen in 2,0 ml Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 2,0 ml 36-proz. Bromwasserstofflösung in Eisessig versetzt. Nach wenigen Min. beginnt die Kristallisation. Nach dem Filtrieren und Waschen mit wenigen ml Cyclohexan erhält man 850 mg **2** vom Smp. 123–124°. Es wird nochmals aus Methylchlorid/Hexan umgelöst: Smp. 131–132° (Zers.). IR.:  $\nu$  (CO) = 1770 und 1723  $\text{cm}^{-1}$ . RD. ( $c = 0,10\%$ , Dioxan):  $[\alpha]_{700} = +9,7^\circ$ ,  $[\alpha]_{589} = +11,7^\circ$ ,  $[\alpha]_{500} = +24,4^\circ$ ,  $[\alpha]_{400} = +81,0^\circ$ ,  $[\alpha]_{360} = +137^\circ$ ,  $[\alpha]_{320} = +312^\circ$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{NBr}$	Ber. C 50,40	H 4,23	N 2,68	Br 15,25%
(494,32)	Gef. „ 50,46	„ 4,01	„ 2,72	„ 15,46%

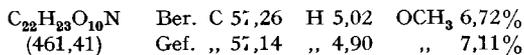
500 mg **2** werden in 10 ml abs. Methanol unter gelindem Erwärmen gelöst und 1 Std. bei 50° gehalten. Nach dem Abdampfen des Methanols im Vakuum und Umlösen aus Cyclohexan werden

<sup>2</sup>) Es wurde das anomere Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methyl-2,3-O-carbonylnovioside verwendet. Das  $\beta$ -Anomere war bekannt (s. [17]).

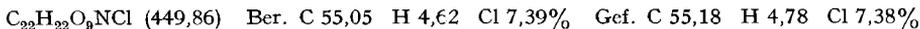
<sup>3</sup>) Die Smp. sind nicht korrigiert. Sie wurden in einer offenen Kapillare bestimmt. – Bei Lösungsmittelgemischen ist das Volumenverhältnis angegeben. – Die IR.-Absorptionsspektren der Präparate wurden in Nujol als Film auf einem BECKMAN-Doppelstrahlenspektrophotometer Modell IR-5 aufgenommen. – Die Rotationsdispersions(RD.)-Kurven, die mit einem photoelektrischen, selbstgleichenden Polarimeter kontinuierlich aufgenommen wurden, verdanken wir Dr. F. BURKARDT. 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.

320 mg Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosid vom Smp. 149° erhalten; Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Erniedrigung.

2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)-*o*-noviose (3): 1,11 g 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (2) werden in 44 ml 90-proz. wässrigem Aceton gelöst und mit 10 g Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Nach 70 Min. Rühren bei Zimmertemperatur wird die Suspension filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (950 mg) wird in wenig Benzol gelöst, die Lösung filtriert und an 25,0 g Silicagel (MERCK) adsorbiert. Man eluiert mit 500 ml Benzol (verworfen) und erhält darauf mit 500 ml Äther 680 mg Öl, das, in 4 ml Aceton mit wenig tief-siedendem Petroläther versetzt, kristallisiert: 250 mg vom Smp. 158–160°. IR.:  $\nu$ (OH) = 3450 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$ (CO) = 1770 und 1722 cm<sup>-1</sup>. RD. (*c* = 0,1%, Dioxan):  $[\alpha]_{700}^{25} = +159^\circ$ ;  $[\alpha]_{589}^{25} = +233^\circ$ ;  $[\alpha]_{500}^{25} = +356^\circ$ ;  $[\alpha]_{400}^{25} = +668^\circ$ ;  $[\alpha]_{356}^{25} = +1170^\circ$ ;  $[\alpha]_{320}^{25} = +1830^\circ$ .



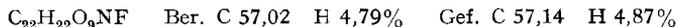
2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)-*o*-noviosylchlorid (4). – a) Aus 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (2): Eine Lösung von 1,0 g 2 in 4 ml Methylenchlorid wird bei Zimmertemperatur zu einer Suspension von 1,0 g Silberchlorid in 20 ml abs. Äther unter Rühren getropft. Nach 1/2 Std. weiterem Rühren wird die Suspension 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Die farblose Lösung wird von den Silbersalzen filtriert und eingedampft, wobei beim Besprühen mit Äther das Öl spontan kristallisiert. Aus Benzol-Äther werden 400 mg vom Smp. 143–144° erhalten. IR.:  $\nu$ (CO) = 1770 und 1725 cm<sup>-1</sup>. RD. (*c* = 0,1%, Dioxan):  $[\alpha]_{700}^{25} = +36,8^\circ$ ;  $[\alpha]_{589}^{25} = +52,7^\circ$ ;  $[\alpha]_{500}^{25} = +86,6^\circ$ ;  $[\alpha]_{400}^{25} = +159^\circ$ ;  $[\alpha]_{360}^{25} = +259^\circ$ ;  $[\alpha]_{320}^{25} = +498^\circ$ .



b) Aus Methyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosid (1): 500 mg 1 werden mit 4 ml Dichlormethyl-methyl-äther und 1 Tropfen Bortrifluoridäther 2 Std. auf 80° erwärmt. Die goldgelbe Lösung wird im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand durch Zugabe von 2 ml Äther zur Kristallisation gebracht. Aus Methylenchlorid-Hexan erhält man 370 mg, die mit dem nach a) erhaltenen Präparat identisch sind.

Die Umsetzung von 1 zu 4 kann auch in einem mit Chlorwasserstoff gesättigten Gemisch von Nitromethan und Acetylchlorid (9:1) vollzogen werden. Man lässt das Gemisch 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen, entfernt hernach das Lösungsmittel durch Einengen im Vakuum bei 35–40° und kristallisiert das Öl aus Äther.

2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylfluorid (5). – a) Aus 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (2): Eine Lösung von 1,5 g 2 in 4 ml Methylenchlorid wird bei Zimmertemperatur unter Rühren zu einer Suspension von 1,0 g Silberfluorid in 25 ml Acetonitril getropft. Nach 1 Std. wird von den Silbersalzen filtriert, das Filtrat mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Das erhaltene Öl wird in 5 ml Benzol an 20 g Silicagel (MERCK) adsorbiert und mit 600 ml Benzol erschöpfend eluiert. Man erhält nach der Kristallisation aus Äthanol und Umlösen aus Cyclohexan 300 mg vom Smp. 156–158°  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 184^\circ$  (*c* = 1%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR.:  $\nu$ (CO) = 1780 cm<sup>-1</sup> und 1728 cm<sup>-1</sup>.



b) Aus 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)-noviose (3): 900 mg 3 werden in 10 ml Fluorwasserstoff 15 Min. bei –15° umgesetzt. Nach weiteren 15 Min. bei Zimmertemperatur wird auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl (800 mg) kristallisiert aus Äthanol: 400 mg vom Smp. 155–157°. Die IR.-Absorptionsspektren der nach a) und b) gewonnenen Substanzen sind identisch.

1,2-Di-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviose (6): Eine Lösung von 1,05 g 2-O-Benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosylbromid (2) in 25 ml abs. Benzol wird zu einer Suspension von 0,86 g Silberbenzoat in 20 ml abs. Benzol bei Zimmertemperatur getropft. Nach 1 Std. Rühren filtriert man von den Silbersalzen und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Das farblose Harz (1,1 g) wird in 10 ml Benzol gelöst, an 25 g Silicagel (MERCK) adsorbiert und erschöpfend mit Benzol eluiert. Die Substanz kristallisiert aus Hexan-Aceton und wird weiter

aus abs. Äthanol umgelöst. Man erhält 450 mg farblose Nadeln vom Smp. 148–149°.  $[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR.:  $\nu(\text{CO}) = 1765 \text{ cm}^{-1}$ , 1730 und  $1715 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_{11}\text{N}$	Ber. C 61,60	H 4,78	$\text{OCH}_3$ 5,49%
(565,52)	Gef. „ 61,40	„ 4,86	„ 5,93%

*o*-Tolyl-2-O-benzoyl-3-O-(*p*-nitrophenoxycarbonyl)- $\alpha$ -noviosid (**7**): 1,05 g Bromid **2** werden in 25 ml abs. Nitromethan unter gelindem Erwärmen gelöst. Diese Lösung wird mit 0,45 g *o*-Kresol und 1,7 g Silberphosphat 18 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wird mit Essigester verdünnt, von den Silbersalzen filtriert und das saure Filtrat mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Schicht über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird das resultierende Öl an 20 g Silicagel (MERCK) in wenigen ml Benzol-tiefs. Petroläther (1:1) adsorbiert. 700 ml desselben Lösungsmittelgemisches eluiert 200 mg *o*-Kresol. Mit 300 ml Benzol werden 150 mg kristallines Material eluiert, das aus Cyclohexan umgelöst bei 185° schmilzt.  $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$  ( $c = 0,86\%$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR.:  $\nu(\text{CO}) = 1770 \text{ cm}^{-1}$  und  $1720 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_{10}\text{N}$	Ber. C 63,15	H 5,30	$\text{OCH}_3$ 5,67%
(551,53)	Gef. „ 63,51	„ 5,56	„ 5,80%

*Gemisch der anomeren Methyl-2,3-O-carbonyl-novioside (9)*: Zu 200 ml einer 10-proz. Phosgenlösung in Benzol lässt man langsam unter Eiskühlung 60 ml abs. Pyridin in 150 ml Benzol tropfen. Es bildet sich das Phosgen-Pyridin-Addukt. Hierauf lässt man unter Rühren 24,5 g Methylnoviosid (Anomeregemisch) in 240 ml Benzol gelöst bei 0° zutropfen. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur wird die Mischung vorsichtig auf Eis gegossen und mit 500 ml Benzol ausgezogen. Die organische Phase wird mit 3N Schwefelsäure, verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand destilliert: 18,6 g vom Sdp. 82–95°/0,05 Torr.  $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$	Ber. C 51,72	H 6,95	$\text{OCH}_3$ 26,72%
(232,23)	Gef. „ 51,29	„ 6,89	„ 26,67%

*Gemisch der anomeren Methyl-novioside*: 48,0 g Methyl-2-O-(*p*-methoxy-benzoyl)-noviosid [7] werden in 150 ml 2N wässrig-methanolischer Natronlauge gelöst und 4 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 140 bis 150 ml 2N Schwefelsäure neutralisiert und durch Filtration von den ausgefallenen Salzen befreit. Man dampft im Vakuum ab und entfernt das Wasser azeotropisch mit Äthanol und Benzol. Das Rohprodukt (25,5 g) wird im Hochvakuum destilliert, Sdp. 100–110°/0,01 Torr;  $[\alpha]_D^{25} = -24^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ (206,23)	Ber. C 52,41	H 8,79%	Gef. C 52,08	H 8,82%
--	--------------	---------	--------------	---------

*2,3-O-Carbonyl-noviosylchlorid (10)*: 3,0 g des Gemisches der anomeren Methyl-2,3-O-carbonyl-novioside (**9**) werden in 90 ml trockenem Nitromethan, dem 10 ml Acetylchlorid zugesetzt werden, gelöst und bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 44 Std. bei Zimmertemperatur wird unter sorgfältigem Ausschluss von Feuchtigkeit im Vakuum 25° eingedampft; Spuren von Chlorwasserstoff werden durch 2maliges Abdampfen mit 25 ml Benzol bei der gleichen Temperatur im Vakuum entfernt. Im Reaktionsmedium gelöst zeigt das instabile, ölige 2,3-O-Carbonyl-noviosylchlorid  $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$  ( $c = 1\%$ , Nitromethan-Acetylchlorid (9:1)). Es wird zu Glykosidierungsversuchen direkt verwendet.

*2,3-O-Carbonyl- $\alpha$ -noviosyl-trimethylammoniumchlorid (11)*: Die Lösung von 1,0 g 2,3-O-Carbonyl-noviosylchlorid (**10**) in 5 ml abs. Benzol wird mit 2 ml einer 50-proz. äthanolischen Trimethylaminlösung bei Zimmertemperatur versetzt. Es tritt Kristallisation ein, die nach einem Tage beendet ist. Man filtriert die derben Kristalle ab und löst sie nacheinander aus Äthanol-Äther und wenig Acetonitril um: 350 mg feine, farblose Nadeln vom Smp. 187–188°;  $[\alpha]_D^{25} = +7,5^\circ$  ( $c = 1\%$ , Methanol); IR.:  $\nu(\text{CO}) = 1805 \text{ cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{NCl}$ (295,77)	Ber. C 48,76	H 7,50	Cl 11,99%	Gef. C 48,71	H 7,53	Cl 11,86%
---	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

*2,3-O-Carbonyl-noviose (12)*: Die Lösung von 1,0 g 2,3-O-Carbonyl-noviosylchlorid (**10**) in 25 ml 90-proz. wässrigem Aceton wird 1 Std. mit 1,0 g frisch gefälltem Silbercarbonat gerührt. Man filtriert von den Silbersalzen und dampft im Vakuum ein. Zur Entfernung des Wassers wird

2mal mit 25 ml Benzol abgedampft. Das resultierende Öl kristallisiert beim Besprühen mit Äther. Aus Äther-Isopropyläther erhält man 300 mg Kristalle vom Smp. 127–128°;  $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$  ( $c = 1\%$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$  (218,20) Ber. C 49,54 H 6,47% Gef. C 49,73 H 6,80%

## SUMMARY

A number of acylglycosyl halides were synthesised and their usefulness for glycosidation with respect to synthesising novobiocin explored. The key intermediate, the 2,3-O-carbonyl-noviosylchloride (10) is described.

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

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Novobiocin IV: J. KISS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, 398 (1964).
- [2] E. WALTON, J. O. RODIN, F. W. HOLLY, J. W. RICHTER, C. H. SHUNK & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1489 (1960).
- [3] W. KOENIGS & E. KNORR, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 957 (1901).
- [4] C. F. SPENCER, J. O. RODIN, E. WALTON, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 140 (1958).
- [5] E. PACSU, *Advances Carbohydrate Chemistry* **1**, 77 (1945); H. S. ISBELL & H. L. FRUSH, *J. Research Natl. Bur. Standards* **43**, 161 (1949); R. K. NESS, H. G. FLETCHER JR. & C. S. HUDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 2200 (1950); R. U. LEMIEUX, *Advances Carbohydrate Chemistry* **9**, 1 (1954); **10**, 207 (1955); P. A. J. CORIN & A. S. PERLIN, *Canad. J. Chemistry* **39**, 2474 (1961).
- [6] L. J. HAYNES, *Advances Carbohydrate Chemistry* **10**, 207 (1955).
- [7] B. P. VATERLAUS, J. KISS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, 381 (1964).
- [8] H. G. FLETCHER JR., R. K. NESS & C. S. HUDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3698 (1951); E. L. HIRST & J. A. B. SMITH, *J. chem. Soc.* **1928**, 3147.
- [9] S. WINSTEIN & R. E. BUCKLES, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 613 (1943).
- [10] H. GROSS & I. FARKAS, *Chem. Ber.* **93**, 95 (1960).
- [11] H. H. SCHLUBACH & R. GILBERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2292 (1930).
- [12] F. MICHEEL, A. KLEMER, M. NOLTE, H. NORDIEK, L. TORK & H. WESTERMANN, *Chem. Ber.* **90**, 1612 (1957).
- [13] F. MICHEEL & A. KLEMER, *Chem. Ber.* **91**, 663 (1958).
- [14] B. HELFERICH & K. WEIS, *Chem. Ber.* **89**, 314 (1956).
- [15] B. P. VATERLAUS, K. DOEBEL, J. KISS, A. I. RACHLIN & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, 390 (1964).
- [16] B. P. VATERLAUS, K. DOEBEL, J. KISS, A. I. RACHLIN & H. SPIEGELBERG, *Experientia*, **19**, 383 (1963).
- [17] J. W. HINMAN, E. L. CARON & H. HOEKSEMA, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3789 (1957).