

- [9] A. J. BIRCH, private Mitteilung.
 [10] F. R. BATCHELOR, F. P. DOYLE, J. U. C. NAYLER & G. N. ROBINSON, *Nature* **183**, 257 (1957).
 [11] R. B. MORIN, B. G. JACKSON, E. H. FLYNN & R. W. ROESKE, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3400 (1962).
 [12] a) J. W. HINMAN, H. HOEKSEMA, E. L. CARON & W. G. JACKSON, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1072 (1956); b) C. H. STAMMER, E. WALTON, A. N. WILSON, R. W. WALKER, N. R. TRENNER, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, *ibid.* **80**, 137 (1958); c) 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, *ibid.* **78**, 1770 (1956).
 [13] J. W. HINMAN, E. L. CARON & H. HOEKSEMA, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5321 (1957).
 [14] Brit. Pat. 878907 (UPJOHN Co, Kalamazoo Mich. USA).
 [15] Schweiz. Patentschrift Nr. 361 361 (MERCK & Co. INC., Rahway N. J. USA).
 [16] E. A. KACZKA, C. H. SHUNK, J. W. RICHTER, F. J. WOLF, M. M. GASSER & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4125 (1956).
 [17] A. FURLENMEIER, C. v. PLANTA & B. P. VATERLAUS, Kurzreferat, XIXth International Congress of Pure and Applied Chemistry, 10.–17. Juli 1963 (London).

50. Novobiocin IV[1]¹⁾

Die Synthese von *epi*-Noviose und deren Epimerisierung zu Noviose²⁾

von J. Kiss und H. Spiegelberg

(18. XII. 63)

Im Zusammenhang mit unseren Versuchen zur Totalsynthese von Novobiocin [2] haben wir auch *epi*-Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-xylose) synthetisiert und deren Epimerisierung zu Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose) durchgeführt.

		6	$\text{CH}_2\text{-OH}$	6		
1	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$	5	HO-C-H	5	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$	1
2	H-C-OH	4	HO-C-H	4	HO-C-H	2
3	H-C-OH	3	H-C-OH	3	H-C-OH	3
4	$\text{CH}_3\text{O-C-H}$	2	HO-C-H	2	$\text{CH}_3\text{O-C-H}$	4
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	1	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$	1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-C-CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	5
Noviose		D-Glucose		epi-Noviose		

¹⁾ Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 407.

²⁾ Vortrag J. Kiss im Birkbeck College (University of London) am 23. 10. 1962 (Syntheses in the Field of Noviose and Allied Compounds).

D-Glucose schien uns als Ausgangsmaterial geeignet zu sein. Aus dem Vergleich der FISCHER-Projektionen von Noviose und *epi*-Noviose mit der umgekehrten FISCHER-Projektion von D-Glucose gehen die notwendigen Umwandlungsstufen der Synthese hervor.

Die C-5-Dimethylcarbinol-Gruppe der Noviose und *epi*-Noviose kann aus der C-1-Aldehyd(Hemiacetal)-Funktion der D-Glucose gebildet werden. Die C-1-Aldehyd(Hemiacetal)-Funktion der *epi*-Noviose bzw. Noviose wird durch Glykoloxydation aus dem Kohlenstoffatom-5 der D-Glucose erhalten. An der in dieser Art umgeformten D-Glucose-Molekel muss noch am C-Atom 4 eine WALDEN'sche Umkehrung durchgeführt werden. Diese Umwandlung kann vor³⁾ oder nach der Glykoloxydation erfolgen. Im letzteren Fall entsteht als Zwischenprodukt die *epi*-Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-xylose), welche zur Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose) epimerisiert werden kann.

Das Ausgangsmaterial für die Synthesen ist 1,2; 5,6-Di-O-isopropyliden-D-glucufuranose. Die selektive Abspaltung des 5,6-ständigen Isopropyliden-Restes kann in wässriger Lösung bei 100° mit katalytischen Mengen Kupfer(II)-acetat durchgeführt werden. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ. Ohne diesen Katalysator ist Di-isopropyliden-D-glucufuranose in Wasser bei 100° stabil. Andere Methoden [4], bei welchen Säurekatalyse verwendet wird, ergeben Hydrolysate, die Nebenprodukte enthalten.

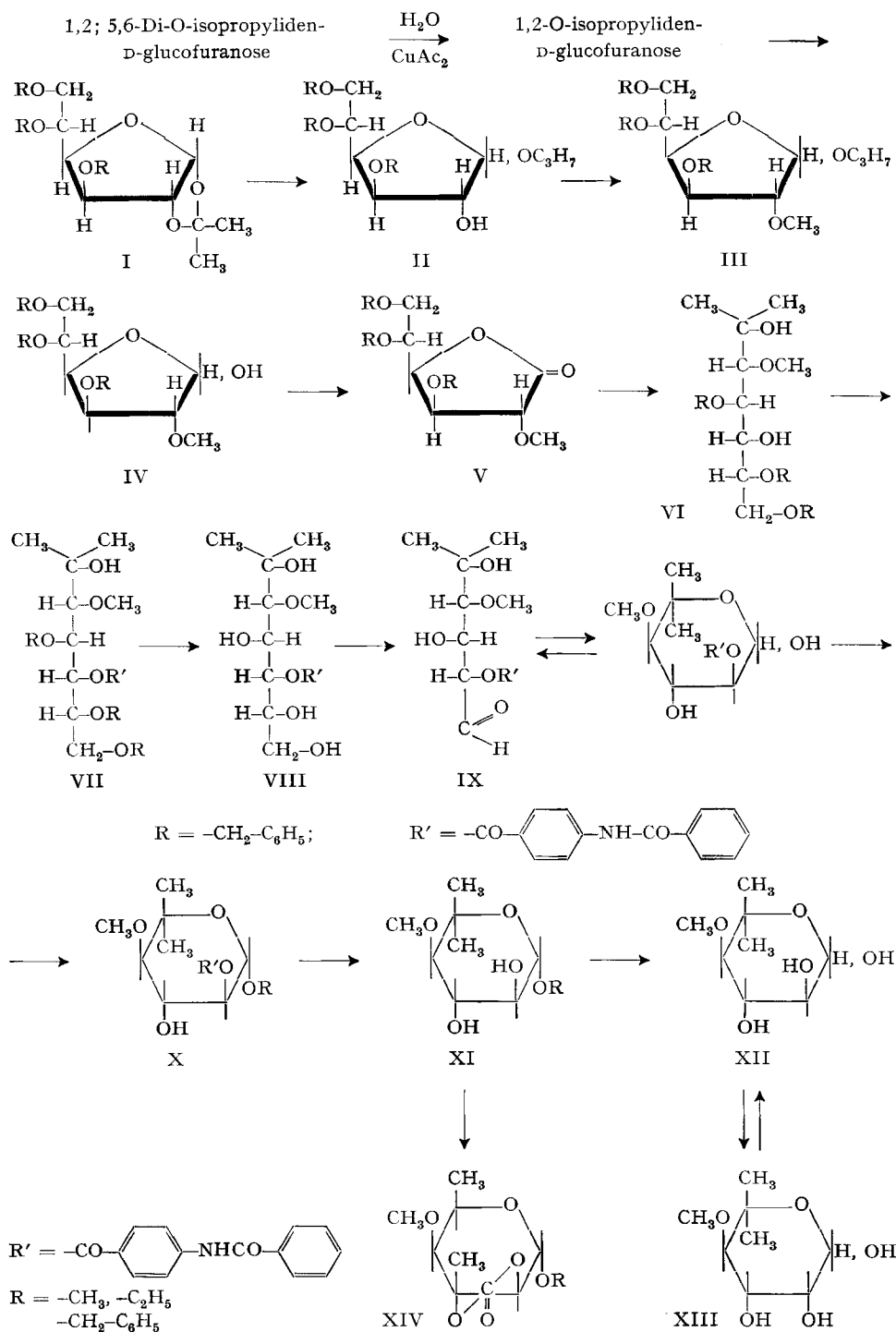
1,2-O-Isopropyliden-D-glucufuranose wurde nach der Methode von F. WEYGAND [5] in den 3,5,6-Tribenzyläther (I) übergeführt. Die 1,2-Isopropyliden-Gruppe wurde in Isopropanollösung in Gegenwart katalytischer Mengen starker Mineralsäure abgespalten, wobei direkt das Gemisch der α - und β -Isopropylglucoside II entsteht. Die freie Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 2 wurde mit Dimethylsulfat auf bekanntem Wege alkyliert. Das Gemisch der anomeren Isopropyl-3,5,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucufuranoside (III) wurde zu 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucose (IV) [5] hydrolysiert. Es zeigte sich, dass die Isopropylglucoside leichter hydrolysierbar sind als die Glucoside primärer Alkohole [6]. Die in wässriger Milchsäure oder Essigsäure ausgeführte Hydrolyse kann mit Metallhalogeniden der II. Gruppe des periodischen Systems wie z.B. ZnBr_2 , CaBr_2 , MgCl_2 usw. katalysiert werden [7].

Die auf diesem Weg erhaltene 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucose (IV) wurde zum 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (V) [3] oxydiert. Es wurde gefunden, dass das aus Harnstoff und Brom in Gegenwart von Calciumcarbonat herstellbare Bromcarbamid sich als selektives Oxydationsmittel eignet, mit dem das Gluconolacton-Derivat in beinahe theoretischer Ausbeute und in praktisch reiner Form erhalten werden konnte.

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (V) wurde mit Methylmagnesiumhalogenid in das entsprechende 1,1-Di-C-methyl-D-glucit-Derivat VI übergeführt.

Um eine WALDEN'sche Umkehrung am C-4 auszuführen, versuchten wir die Hydroxylgruppe am C-4 in einen Sulfonsäureester umzuwandeln, um den Sulfonat-Rest nach bekannter Methode unter Inversion gegen Acetat auszutauschen. Nach der Behandlung des 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucits (VI) mit

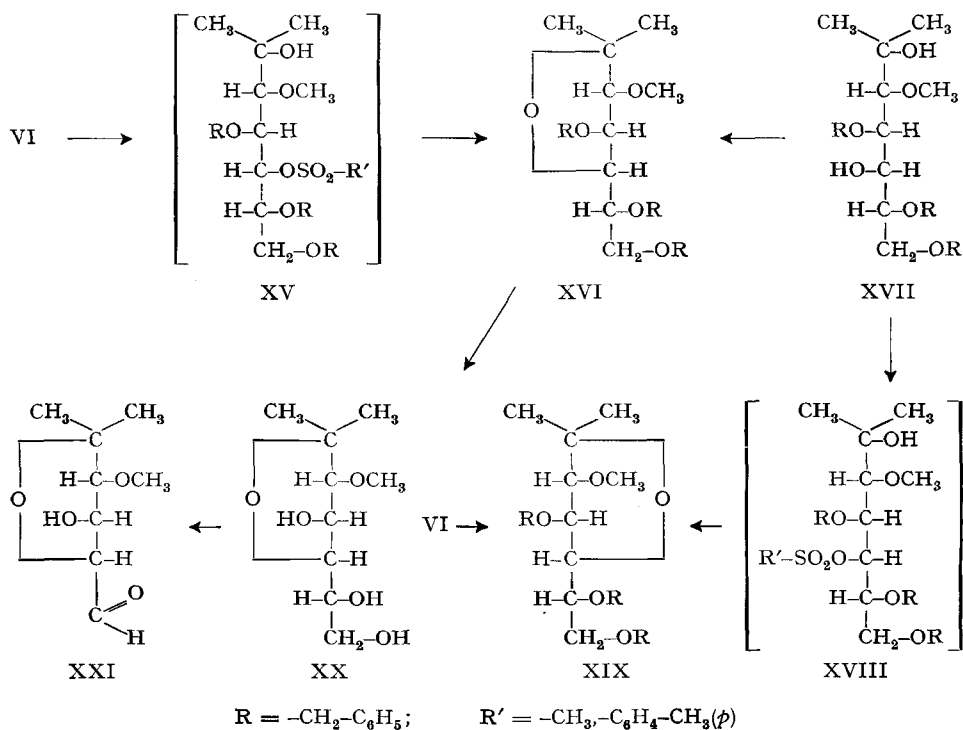
³⁾ Nach unserer ersten Synthese wurde die WALDEN'sche Umkehrung vor der Glykoloxydation am Kohlenstoffatom 4 der D-Glucose durch Mesylatsolvolyse ausgeführt [3].



Methan- oder *p*-Toluol-sulfochlorid in Pyridinlösung konnte selbst unter äusserst milden Bedingungen nur eine schwefel- und hydroxyl-freie Verbindung isoliert werden und zwar der 1,4-Anhydro-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-D-galaktit (XVI). Wahrscheinlich verlieren sowohl das labile 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit-4-mesylat als auch das Tosylat (XV) eine Molekel Methan- oder Toluolsulfonsäure unter WALDEN'scher Umkehrung, wobei ein 1,4-Anhydrohexit-Derivat entsteht. Diese Annahme kann dadurch gestützt werden, dass durch direkte Wasserabspaltung mittels konz. Mineralsäuren aus 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XVII) [3] derselbe 1,4-Anhydro-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XVI) erhalten werden kann.

Andererseits ergibt 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XVII) unter den oben erwähnten Reaktionsbedingungen mit organischen Sulfonsäurechloriden in Pyridin 1,4-Anhydro-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (XIX), welcher auch durch direkte Dehydratisierung aus 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (VI) entsteht.

Die Benzylgruppen in 1,4-Anhydro-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XVI) wurden durch katalytische Hydrogenolyse abgespalten und das Anhydrotetraol XX mit Bleitetraacetat oder Perjodsäure behandelt, wobei der Aldehyd XXI gebildet wird. Auf diesem Wege konnte die 2,5-Anhydro-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose (2,5-Anhydronoviose, XXI) hergestellt werden. Nach Öffnung des Tetrahydrofuranringes mit wässriger Trifluoressigsäure konnte u.a. Noviose papierchromatographisch nachgewiesen werden.



3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (VI) konnte noch auf einem anderen Weg in die Noviose (bzw. *epi*-Noviose) übergeführt werden. Die C-4-Hydroxylgruppe musste zu diesem Zweck geschützt werden. Es wurde gefunden, dass Acetyl- und Benzoyl-Gruppen nicht gut geeignet sind, weil bei der Debenzylierung Acylwanderungen auftraten. Dagegen hat sich die *p*-Benzoylaminobenzoyl-Gruppe aus mehreren Gründen als vorteilhafte Schutzgruppe erwiesen [8]. Die betreffenden Zuckerester kristallisieren in den meisten Fällen gut, sind stabil und erleiden keine Acylwanderung. Ausserdem kann die Benzoylaminobenzoyl-Gruppe unter milden Bedingungen abgespalten und der Zucker mit guter Ausbeute regeneriert werden.

Das an der C-4-Hydroxylgruppe benzoylaminobenzoylierte D-Glucit-Derivat VII wurde katalytisch debenzyliert. Der leicht kristallisierende 4-O-(*p*-Benzoylaminobenzoyl)-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (VIII) konnte in guter Ausbeute mittels Bleitetraacetat zur 2-O-(*p*-Benzoylaminobenzoyl)-*epi*-noviose (IX) oxydiert werden.

Diese schön kristallisierte Verbindung IX (Smp. 209–210°) liefert mit verschiedenen aliphatischen und araliphatischen Alkoholen (z. B. Methyl-, Äthyl-, Benzylalkohol usw.) in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure die entsprechenden Glykoside X. Die Benzoylaminobenzoyl-Gruppe kann mit 0,1N Natronlauge in Methanol-Wasser in der Wärme abgespalten werden. Das auf diesem Wege aus X ($R = CH_3$) erhaltene Methyl- β -*epi*-noviosid (XI, $R = CH_3$) kann im Vakuum destilliert werden.

Der 2,3-Bis-trichloressigsäure-ester des Methyl- β -*epi*-noviosids gibt mit Dichlormethyl-methyl-äther [9] das entsprechende 1-Chlor-*epi*-noviose-Derivat (Smp. 145–146°). Methyl-2,3-O-carbonyl- β -*epi*-noviosid (XIV, $R = CH_3$) kann aus Methyl- β -*epi*-noviosid mit Phosgen in Pyridin hergestellt werden [10].

Zur Herstellung der freien *epi*-Noviose wurde Methyl- β -*epi*-noviosid mit verdünnter Schwefelsäure hydrolysiert. Die *epi*-Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-xylose) (XII) konnte als ein schön kristallisierter Zucker in guter Ausbeute isoliert werden (Smp. 80–82°; $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$).

Die freie *epi*-Noviose wurde nach PRENTICE [11] mit 0,003N Bariumhydroxid-Lösung epimerisiert. Aus dem Epimerengleichgewicht kann die höherschmelzende Noviose (5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose (XIII), Smp. 128–130°) durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt werden.

Die auf diesem Wege hergestellte Noviose erwies sich als identisch mit dem Zuckeranteil des natürlichen Novobiocins.

Experimenteller Teil⁴⁾

Neue Herstellungsmethode für 1,2-O-Isopropyliden-D-glucofuranose: 50,0 g 1,2; 5,6-Di-O-isopropyliden-D-glucofuranose (Smp. 108–110°) werden in 1,5 l Wasser und unter Rühren mit 0,5 g Kupfer-(II)-acetat versetzt. Die Lösung wird ca. 5 Std. unter Rückfluss gekocht. (Alle halbe Stunden werden ca. 2 ml Lösung aus dem Kolben entnommen und im Vakuum zur Trockne eingedampft; wenn der Rückstand bei 153–154° schmilzt, wird das Kochen abgebrochen.) Hierauf werden unter Rühren ca. 5 g Norit-Supra beigemischt, die noch heisse Lösung wird filtriert und der Kohlefilter mit heissem Wasser erschöpfend nachgewaschen. Die vereinigten wässrigen Lösungen werden im Vakuum abgedampft. Zur vollkommenen Wasserentfernung wird der gut angetrocknete Rückstand 2mal mit je 100 ml Benzol aufgekocht und jeweils gut vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene graugrün gefärbte Kristallmasse wird in 700 ml Alkohol aufgenommen,

⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. C. VON PLANTA für die IR.-Aufnahmen und Herrn H. WASMER für die Mithilfe bei den experimentellen Arbeiten. – Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien unserer Firma (Leitung: Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt, wofür wir bestens danken.

mit 5 g Norit-Supra versetzt und durch Rückflussskochen in Lösung gebracht. Nach 30minütigem Nachkochen wird filtriert und das fast farblose, klare Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der weisse, feste Rückstand wird in 80 ml Isopropanol aufgelöst und durch langsames Abkühlenlassen zur Kristallisation gebracht. Die Kristallmasse wird abgenutscht und im Vakuum bei 100° getrocknet. Ausbeute 40–41 g (95%); Smp. 154–155°.

Gemisch der anomeren Isopropyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucufuranoside (II): Die Lösung von 10,0 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden-D-glucufuranose (I) [5] in 150 ml Isopropylalkohol, welcher 0,5% Chlorwasserstoff enthält, wird auf dem Dampfbad 2,5–3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die auf 30° abgekühlte Lösung wird unter Rühren mit 30 g Calciumcarbonat versetzt. Das Ungelöste wird durch Filtration entfernt und das Filtrat im Vakuum bei ca. 40° (Badtemperatur) eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 250 ml Äther aufgenommen. Die Lösung wird mit 3mal 150 ml Wasser ausgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt (9,2 g klares Öl) ist für die Weiterverarbeitung rein genug. Es kann mittels Aluminiumoxid (Akt. II) noch weiter gereinigt werden. $[\alpha]_D^{25} = -30,02^\circ$ ($c = 1,652$ in Benzol); $n_D^{25} = 1,5460$; IR.: Hydroxylbande bei 3450 cm^{-1} .

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6$ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,37 H 7,49%

Gemisch der anomeren Isopropyl-3,5,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucufuranoside (III): 7,0 g rohes Anomerengemisch II werden in einem Dreihalskolben in 100 ml Aceton aufgelöst. Danach werden 41,5 ml Dimethylsulfat und 69,5 ml 50-proz. Kaliumhydroxidlösung aus 2 Tropftrichtern proportional unter Rühren bei 50° in 6 Std. zuge tropft. Das Gemisch wird bei 90° Badtemperatur noch 1 Std. gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit 200 ml Wasser verdünnt und mit 200 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Kochsalzlösung und Wasser neutral gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (7,7 g) wird in 25 ml Benzol gelöst, durch 15 g Aluminiumoxid (Akt. I) filtriert und mit 1,1 l Benzol nachgewaschen. Das eingedampfte Benzoleluat gibt 6,7 g hellgelbes Öl (93% d. Th.). Die Substanz kann im Gramm-Maßstab destilliert werden: Sdp. 240°/0,06 Torr. IR.: Die Substanz erwies sich als hydroxylfrei.

$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_6$ Ber. C 73,49 H 7,56 OCH_3 6,13 OC_3H_7 11,66%
Gef. „ 73,35 „ 7,49 „ 5,88 „ 11,20%

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucufuranose (IV): 5,0 g Anomerengemisch III werden in 50 ml 60-proz. Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Calciumbromid 4–6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nachher wird die klare Lösung bei 40–50° eingedampft und das zurückbleibende Öl in 80 ml Äther aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird direkt weiter umgesetzt. IR.: Hydroxylbande bei 3450–3500 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_4$ Ber. OCH_3 6,67% Gef. OCH_3 6,38%

3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton (V). – a) *Herstellung von Bromcarbamid:* In einem 500-ml-Vierhals-Sulfierkolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer versehen ist und in einem Eisbad steht, werden 13,3 g fein pulverisierter Harnstoff (0,221 Mol) und 12,8 g Calciumcarbonat (0,126 Mol) mit 13,3 ml dest. Wasser verrieben. Zu der breiartigen Masse werden unter Eiskühlung langsam innert 2–3 Std. (je nach CO_2 -Entwicklung) 9,5 ml Brom (0,188 Mol) getropft, wonach noch 2 Std. unter Eiskühlung nachgerührt wird. Diese Bromcarbamid-Suspension wird zur Oxydation verwendet. – b) *Oxydation:* 20,0 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucufuranose (IV) (0,043 Mol) werden in 180 ml Methylalkohol aufgelöst und bei 5–20° innert 30 Min. unter Eiskühlung und gutem Rühren zur obigen Bromcarbamid-Suspension getropft. Das Gemisch wird 2 Std. unter Eiskühlung und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann in einen 1-Liter-Scheidetrichter gegossen, mit 300 ml Wasser verdünnt und mittels 150 ml Äther extrahiert, wobei anfänglich vorsichtig geschüttelt wird. Die wässrig-alkoholische Phase wird weitere 2 mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit 100 ml Wasser, 2mal mit je 40 ml 20-proz. Natriumhydrogensulfat-Lösung (Bromentfernung), 2mal mit je 100 ml Wasser, 2mal mit je 50 ml ca. 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zum Schluss so lange mit Wasser gewaschen, bis dieses lakmus-neutral ist. Die dunkelgelbe Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand ist ein klares rotbraunes Öl. Ausbeute 19,3 g (97%).

Dieses Rohlacton V kann direkt weiterverwendet werden. Zur Reinigung wird es in benzolischer Lösung durch die 10fache Menge Florisil (60–100 Mesh, FLORIDIN Co.) filtriert, wobei zuerst

Benzol, dann verschiedenprozentige Benzol-Äther-Gemische für die Eluierung verwendet werden. $[\alpha]_D^{20} = +32,3^\circ$ ($c = 5$ in Benzol); $n_D^{20} = 1,5524$.

$C_{28}H_{30}O_6$ Ber. C 72,71 H 6,54 OCH_3 6,72% Gef. C 72,50 H 6,69 OCH_3 6,74%

3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (VI): 18,1 g Magnesiumspäne werden mit 315 ml abs. Äther in einen 1-Liter-Vierhals-Sulfierkolben gespült. Nun wird solange Methylbromid eingeleitet (5–6 Std.), bis das Magnesium gelöst ist. Nachher werden 30 g *3,5,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D-glucono- γ -lacton* (V) (Rohprodukt), gelöst in 415 ml abs. Benzol, unter starkem Rühren und Rückfluss zugetropft (3–4 Std.). Der Äther wird abgedampft und durch 200–300 ml Benzol ersetzt. Die Benzollösung wird weitere 4–5 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig unter Rühren auf Eis gegossen und mit Salzsäure kongosauer gestellt. Die Benzolphase wird abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bei 40° (Badtemp.) eingedampft. Das Rohprodukt (37,1 g) wird in 100 ml Benzol aufgenommen und an 150 g Kieselgel chromatographiert. Mit Äther wird die analysenreine Verbindung XI abgelöst. Ausbeute 23,4 g hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{22} = -63,5^\circ$ ($c = 2,1$ in Benzol).

$C_{30}H_{35}O_6$ Ber. C 72,85 H 7,74 OCH_3 6,27 akt. H 0,41%
Gef. „ 72,85 „ 7,82 „ 6,36 „ „ 0,47%

1,4-Anhydro-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XVI): 1,76 g VI werden in 10 ml abs. Pyridin gelöst und mit 1,5 g *p*-Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 48stdg. Stehen bei Raumtemperatur wird mit 1 ml Wasser versetzt, 2 Std. auf 35° erwärmt und anschliessend auf Eis gegossen. Das ausgeschiedene Öl wird 2mal mit je 150 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit verd. H_2SO_4 , $NaHCO_3$ -Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (1,485 g) wird an 15 g Florisil chromatographiert. Benzol und Benzol-Äther-Gemisch eluieren 1,284 g schwach gelbes Öl. Im IR.-Spektrum fehlt die OH-Bande bei 3450 cm^{-1} . Reinigung durch Destillation: Sdp. $212\text{--}216^\circ/0,04$ Torr, farbloses Öl; $[\alpha]_D^{21} = -15,9^\circ$ ($c = 3,6$ in Benzol); $n_D^{22} = 1,5421$.

$C_{30}H_{36}O_5$ Ber. C 75,60 H 7,61 OCH_3 6,51% Gef. C 75,79 H 7,67 OCH_3 6,67%

Dieselbe Verbindung kann durch direkte Wasserabspaltung aus *3,5,6-Tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit* (XVII) gewonnen werden: 2,0 g XVII werden in 40 ml Benzol gelöst, mit 12 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt und 3 Std. bei 22° geschüttelt. Das rote Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser, mit $NaHCO_3$ -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und an Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Benzol (250 ml) eluiert XVI als farbloses Öl (968 mg), Sdp. $212\text{--}216^\circ/0,04$ Torr.

1,4-Anhydro-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (XIX): 2,0 g XVII werden in 15 ml abs. Pyridin mit 1,7 g *p*-Toluolsulfochlorid bei Raumtemperatur 48 Std. behandelt. Das Gemisch, wie oben angegeben aufgearbeitet, liefert 1,616 g Rohprodukt, welches an 16 g Al_2O_3 (Akt. II) gereinigt wurde. Das Benzoleluat (250 ml) gibt 1,243 g XIX als wasserklares Öl (Sdp. $210\text{--}212^\circ/0,02$ Torr), welches in seinem IR.-Spektrum keine Hydroxylbande und keine Sulfonsäureester-Bande hat. $[\alpha]_D^{20} = -50,05^\circ$ ($c = 4,04$ in Benzol); $n_D^{20} = 1,5420$.

$C_{30}H_{36}O_5$ Ber. C 75,60 H 7,61 OCH_3 6,51% Gef. C 75,32 H 7,99 OCH_3 6,29%

Dasselbe Anhydro-D-glucit-Derivat kann durch direkte Wasserabspaltung, z. B. mit konz. Schwefelsäure, nach der oben angegebenen Methode aus *3,5,6-Tri-O-benzoyl-1,1-di-C-methyl-D-glucit* (VI) hergestellt werden.

1,4-Anhydro-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XX): 73,2 g XVI werden in 1,5 l Methanol gelöst und in Gegenwart von 2 g Pd-Mohr und 8 g Norit-Supra in einem 3-Liter-Rundkolben bei 22° unter Schütteln hydriert. Innert 24 Std. nimmt die Lösung die theoretische Menge Wasserstoff (12,32 l) auf. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Ausbeute praktisch quantitativ. 10,0 g Hydrogenolysprodukt werden an 120 g Florisil chromatographiert. Das Benzol-Chloroform-(3:1)-Eluat enthält sehr wenig Substanz (0,2 g nicht vollkommen debenziliertes Produkt); der reine *1,4-Anhydro-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit* (XX) kann anschliessend mit Chloroform und mit Methanol eluiert werden (9,8 g). Farbloses, hygroskopisches Öl; IR.-Spektrum: starke Hydroxylbande bei 3450 cm^{-1} . Zur Analyse wurde bei 100° im Hochvakuum 10 Std. getrocknet.

$C_9H_{18}O_5$ Ber. C 52,41 H 8,80 OCH_3 15,04% Gef. C 52,18 H 8,90 OCH_3 14,92%

2,5-Anhydro-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose (2,5-Anhydronoviose) (XXI): 5,0 g 1,4-Anhydro-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-galaktit (XX) werden in 220 ml abs. Benzol gelöst und mit 12,0 g Bleitetraacetat unter Schütteln bei 20° oxydiert. Nach 3 Std. werden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht, mit wenig Benzol ausgewaschen und die vereinigten Benzollösungen im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt gibt beim Eindampfen 4,87 g glasartige Substanz, die an 80 g Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert wird. Die Benzol- und Benzol-Äther-(1:1)-Elate enthalten Nebenprodukte; die 2,5-Anhydro-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxose (XXI) wird mit Äther eluiert: fester Schaum; IR.: Starke Hydroxyl- (3450 cm^{-1}) und Oxo-Banden (1725 cm^{-1}); $[\alpha]_D^{20} = +1,65^\circ$ ($c = 1,215$ in Benzol).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ Ber. C 55,16 H 8,10 OCH_3 17,81% Gef. C 55,09 H 8,34 OCH_3 17,73%

4-O-(p-Benzoylamino-benzoyl)-3,5,6-tri-O-benzyl-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (VII): 12,3 g VI werden in 40 ml abs. Pyridin gelöst und in einem Eisbad unter Rühren portionenweise mit 5,7 g *p*-Nitrobenzoylchlorid versetzt; die Temperatur des Reaktionsgemisches soll +5° nicht überschreiten. Das Gemisch wird über Nacht bei 20° weitergerührt, dann auf 300 g Eis gegossen, unter Rühren mit HCl kongosauer gestellt und 3mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherauszüge werden mit Eiswasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zuletzt Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei 40° im Vakuum eingedampft. Es werden 16,7 g *p*-nitrobenzoyliertes Produkt als gelbes Öl erhalten, welches in 150 ml Essigester aufgelöst und mit ca. 0,6 g RANEY-Nickel und ca. 0,6 g Norit-Supra unter Schütteln hydriert wird. Die Lösung nimmt in 3–5 Std. die theoretische Menge Wasserstoff auf. Der Katalysator wird abgenutscht, die Lösung eingedampft und der erhaltene ölige *p*-Aminobenzoyl-ester zur weiteren Acylierung verwendet.

Zur Lösung von 2,2 g *p*-Aminobenzoyl-ester in 15,8 ml abs. Pyridin wird unter Rühren und Eiskühlung bei 0–5° 0,54 g Benzoylchlorid getropft. Nach Rühren bei 20° über Nacht wird das Gemisch auf Eis gegossen, mit HCl kongosauer gestellt, mit Äther extrahiert und wie vorgängig aufgearbeitet. Ausbeute 2,24 g; $[\alpha]_D^{23} = +33,0^\circ$ ($c = 2,4$ in Benzol). Zur Reinigung kann die Substanz an der 6fachen Menge Kieselgel chromatographiert werden. Die Benzol-Äther-(75:25)-Fraktion enthält analysenreines VII.

$\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{O}_8\text{N}$ Ber. C 73,62 H 6,60 N 1,95% Gef. C 72,88 H 6,78 N 1,68%

4-O-(p-Benzoylamino-benzoyl)-1,1-di-C-methyl-2-O-methyl-D-glucit (VIII): 10 g VII werden in ca. 200 ml Methanol gelöst und mit ca. 0,3 g Pd-Mohr und ca. 0,3 g Aktivkohle unter gewöhnlichen Bedingungen hydrogenolysiert. Nach der theoretischen Wasserstoffaufnahme wird die Lösung filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein festes durchsichtiges Harz, wird mit 20 ml Essigester in der Wärme behandelt. Die im Essigester schlecht lösliche Verbindung VIII wird abgenutscht. Schneeweisse Kristalle, die aus viel Essigester umkristallisiert werden können. Ausbeute 6,5 g; Smp. 168–170°; $[\alpha]_D^{23} = +8,0^\circ$ ($c = 1,624$ in Methanol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{N}$ Ber. C 61,73 H 6,53 N 3,13% Gef. C 61,30 H 6,60 N 3,10%

2-O-(p-Benzoylamino-benzoyl)-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-L-xylose (IX): 5,0 g VIII werden in 100 ml Eisessig gelöst und mit 0,55 g Bleitetraacetat versetzt. Das helle Reaktionsgemisch wird 4–5 Std. bei 22° geschüttelt. Nachher wird bis zur Trübung Wasser zugegeben und bei 40° (Badtemperatur) im Vakuum auf 40–50 ml eingengt. Nach nochmaliger Wasserzugabe wird die Lösung im Vakuum auf 30 ml eingengt. Die ausgeschiedenen weissen Kristalle werden abgenutscht, auf der Nutsche mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50–60° getrocknet. Ausbeute 4,1 g schneeweisses Pulver, Smp. 206–208°. Es kann aus einem Gemisch von Isopropanol-Petroläther umkristallisiert werden: glänzende mikroskopische Prismen, Smp. 214–215°; $[\alpha]_D^{23} = -29,0^\circ$ ($c = 0,345$ in Essigester).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$ Ber. C 63,60 H 6,07 N 3,37% Gef. C 63,23 H 6,23 N 3,26%

Das 1,3-Di-O-acetyl-derivat von IX wurde in Pyridin mit Essigsäureanhydrid hergestellt: Smp. 157–158° (aus Essigester-Petroläther); $[\alpha]_D^{23} = -45,1^\circ$ ($c = 1,06$ in CHCl_3).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{N}$ Ber. C 62,51 H 5,88 OCH_3 6,22% Gef. C 62,42 H 5,88 OCH_3 6,55%

Das Äthyl-thioglycosid von IX wurde in Äthylmercaptanlösung in Gegenwart von trockenem Chlorwasserstoff hergestellt: Smp. 160–162° (aus Essigester-Petroläther).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N S}$ Ber. C 62,72 H 6,32 S 6,98% Gef. C 62,39 H 6,13 S 6,69%

Methyl-2-O-(p-benzoylamino-benzoyl)-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-β-L-xylosid [*Methyl-2-O-(p-benzoylamino-benzoyl)-β-epi-noviosid*] (*X*, *R* = CH_3): 5,2 g IX und 1,0 g *p*-Toluolsulfonsäure werden in 160 ml abs. Methanol gelöst und 2,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die klare Methanol-lösung wird im Vakuum bei 40° Badtemperatur auf ca. 10 ml eingedampft und abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgenutscht und mit Isopropanol gewaschen. Ausbeute 4,5 g, Smp. 229°. Aus der Mutterlauge kann noch 0,3–0,5 g Produkt isoliert werden. Zur Analyse wurde die Substanz aus einem Gemisch von Essigester und Äther umkristallisiert: Smp. 230°; $[\alpha]_D^{22} = +0,5^\circ$ ($c = 0,3$ in CHCl_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}$ Ber. C 64,32 H 6,34 N 3,26% Gef. C 64,39 H 6,38 N 3,26%

Das 3-*O*-Acetylderivat von *X* (*R* = CH_3) wurde in Pyridinlösung mit Essigsäureanhydrid hergestellt. Smp. 156–157° (aus Essigester-Petroläther); $[\alpha]_D^{22} = -8,3^\circ$ ($c = 0,53$ in CHCl_3).

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{N}$ Ber. C 63,68 H 6,20 N 2,97% Gef. C 63,36 H 5,77 N 2,93%

Benzyl-2-O-(p-benzoylamino-benzoyl)-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-β-L-xylosid (*X*, *R* = C_7H_7): 5 g IX werden in 50 ml Benzylalkohol in Gegenwart von 1,0 g *p*-Toluolsulfonsäure 3 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Glänzende Nadeln aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther, Smp. 182–183°; $[\alpha]_D^{22} = +20,5^\circ$ ($c = 1,04$ in CHCl_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}$ Ber. C 68,91 H 6,19 N 2,77% Gef. C 68,93 H 6,19 N 2,89%

Das 3-*O*-Acetylderivat von *X* (*R* = C_7H_7) wurde in Pyridinlösung mit Essigsäureanhydrid hergestellt. Zur Analyse kann das Produkt aus einem Gemisch von Essigester-Petroläther umkristallisiert werden. Smp. 156–156,5°; $[\alpha]_D^{22} = -71,9^\circ$ ($c = 0,47$ in CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{N}$ Ber. C 67,99 H 6,07 N 2,56% Gef. C 68,02 H 5,90 N 2,46%

Dieses 3-*O*-Acetylderivat kann in Methanol-lösung mit Pd-Kohle-Wasserstoff debenzyliert werden. Die erhaltene 3-*O*-Acetyl-2-*O*-(*p*-benzoylamino-benzoyl)-*epi-noviose* wird aus Essigester-Petroläther umkristallisiert: Smp. 190–191°; $[\alpha]_D^{22} = +0,38^\circ$ ($c = 0,26$ in CHCl_3). IR.: Ester-, Amid-, Hydroxyl-Banden.

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}, 1/2\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 64,00 H 6,27 N 3,12% Gef. C 63,76 H 6,38 N 3,00%

Methyl-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-β-L-xylosid (*Methyl-β-epi-noviosid*) (*XI*, *R* = CH_3): 5,5 g *Methyl-2-O-(p-benzoylamino-benzoyl)-β-epi-noviosid* (*X*, *R* = CH_3) werden in 245 ml Methanol gelöst und mit 131 ml 0,1N Natronlauge 6 Std. auf dem Dampfbad gekocht. Dann dampft man die klare Lösung ein und entfernt die Reste des Wassers durch Benzol-Azeotrop-Destillation. Der feste Rückstand wird 3mal mit je 100 ml abs. Äther unter Rückfluss extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden eingedampft und das zurückbleibende Öl in 20–30 ml Petroläther (Siedebereich 40–45°) aufgenommen, filtriert und eingedampft. Wasserklarer Sirup, der im Hochvakuum ohne Zersetzung destilliert: Sdp. 112°/0,7 Torr; $[\alpha]_D^{22} = -9,85^\circ$ ($c = 0,81$ in CHCl_3).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5$ Ber. C 52,41 H 8,80% Gef. C 52,82 H 8,76%

Das 2,3-*Di-O-acetyl*derivat von *XI* (*R* = CH_3) schmilzt bei 85–86° (aus Essigester-Petroläther); $[\alpha]_D^{22} = +77,3^\circ$ ($c = 1,33$ in Essigester).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7$ Ber. C 53,78 H 7,64% Gef. C 53,97 H 7,48%

Methyl-2,3-O-carbonyl-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-β-L-xylosid (*XIV*, *R* = CH_3): 3,14 g *Methyl-5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-β-L-xylosid* (*XI*, *R* = CH_3) werden in 31,5 ml abs. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung und Magnetührung innert 15 Min. mit 20,4 ml phosgenhaltigem Dioxan (8% Phosgengehalt) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei ansteigender Temperatur gerührt und dann vom Pyridin und Dioxan im Vakuum bei 40° (Badtemperatur) befreit. Der Rückstand wird 3mal mit je ca. 30 ml Benzol abdestilliert, mit 100 g Eiswasser versetzt und mit Chloroform extrahiert (2mal 60 ml). Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bei 40° eingedampft. Der Rückstand (2,44 g) wird im Hochvakuum destilliert: Sdp. 160° (Badtemperatur)/0,4 Torr; Ausbeute 1,86 g. Das Destillat kristallisiert; es wird mit wenig Isopropyläther verrieben und abgenutscht. Smp. 102–103°. Die Substanz wird zur Analyse noch einmal im Hochvakuum destilliert. $[\alpha]_D^{20} = +32,8^\circ$ ($c = 0,624$ in Benzol). Molekulargewicht (Campher): 248 (ber. 236). IR.: Cyclocarbonatbande.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$ Ber. C 51,72 H 6,95% Gef. C 51,52 H 7,05%

Das aus der Mutterlauge erhaltene öltartige Nebenprodukt ist wahrscheinlich ein Gemisch von verschiedenen bimolekular-kondensierten Carbonaten.

5,5-Di-C-methyl-4-O-methyl-L-xylose (*epi-Noviose*) (XII): 3,74 g Methyl- β -*epi*-noviosid (XI, R = CH₃) werden in 375 ml 0,5N Schwefelsäure gelöst und 1,5 Std. bei 85° gehalten. Nachher wird die Schwefelsäure mit BaCO₃ neutralisiert, die Lösung filtriert und im Vakuum bei 45° (Badtemp.) eingedampft. Der zähe Rückstand wird in abs. Alkohol gelöst, von unlöslichen Nebenprodukten abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Ausbeute 3,60 g. Die Substanz wird in Essigester in der Wärme aufgelöst und Petroläther (Sdp. 40–45°) zugegeben. Nach einigen Tagen beginnt die Kristallisation schöner, langer Nadeln. Ausbeute 2,3 g. Smp. 79–82°; $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$ ($c = 0,2$ in 50-proz. Alkohol). Die Substanz bindet leicht Kristallwasser.

C₈H₁₆O₅ Ber. C 49,99 H 8,39% Gef. C 49,46 H 8,13%

Die *epi*-Noviose kann durch alkalische Behandlung epimerisiert werden. 1,0 g *epi*-Noviose wird mit 20 ml 0,035N Bariumhydroxidlösung 3 Std. auf 85° gehalten. Danach wird mit 0,1N H₂SO₄ neutralisiert, filtriert und im Vakuum bei 45° (Badtemp.) eingedampft. Der Rückstand wird in abs. Alkohol aufgelöst, filtriert und im Vakuum eingedampft. Anschliessend wird im Hochvakuum bei 60° getrocknet. Der wasserklare Sirup wird in wasserfreiem Essigester in der Wärme aufgelöst und Petroläther (Siedebereich 40–45°) zugegeben. Nach längerer Zeit scheidet sich die *Noviose* in Form von farblosen Prismen ab. Smp. 128–130°; $[\alpha]_D^{20} = +19,35^\circ$ ($c = 0,52$ in 50-proz. Alkohol).

SUMMARY

During work on the total synthesis of novobiocin, *epi*-noviose (5,5-di-C-methyl-4-O-methyl-L-xylose), which can be epimerized by alkali to noviose, has been obtained in 15 steps from D-glucose. The oxidation of aldehydic carbohydrates to the corresponding lactones can be carried out by means of bromocarbamide (prepared from bromine and urea) in diluted alcohol.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] III. Mitteilung: B. P. VATERLAUS, K. DOEBEL, J. KISS, A. I. RACHLIN & H. SPIEGELBERG, *Helv.* 47, 390 (1964).
- [2] E. WALTON, J. O. RODIN, C. H. STAMMER, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 5168 (1958); U.S. Pat. Nr. 2925411.
- [3] II. Mitteilung: B. P. VATERLAUS, J. KISS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* 47, 381 (1964).
- [4] S. N. DANILOW, *Ž. obšč. Chim.* 27, 366 (1951); *Chem. Abstr.* 45, 7529 (1951).
- [5] F. WEYGAND & O. TRAUTH, *Chem. Ber.* 85, 57 (1952).
- [6] Vgl. B. W. TRONOV & L. W. LADIGINA, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 62, 2844 (1929).
- [7] L. J. HEIDT & C. B. PURVES, *J. Amer. chem. Soc.* 66, 1385 (1944); C. S. HUDSON *et al.*, *ibid.* 59, 1124 (1937).
- [8] J. KISS, *Chemistry & Ind.* 1964, 32.
- [9] H. GROSS & I. FARKAS, *Chem. Ber.* 93, 95 (1960).
- [10] U. S. Pat. Nr. 2938025.
- [11] N. PRENTICE, L. S. CUENDET & F. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 4439 (1956).