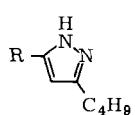
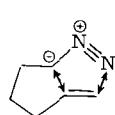


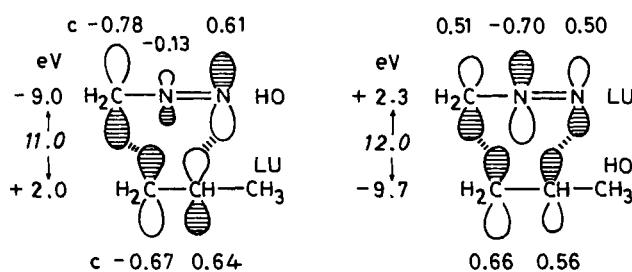
(11)

(12), R = H
(13), R = CO2C2H5

(14)

isolieren, das mit Chloranil zu (13) aromatisiert wurde; NMR-Spektrum und Oxidation zur 3,5-Pyrazoldicarbonsäure belegen die Konstitution.

Die Orientierungsregeln sind wie bei vielen konzertierten Cycloadditionen „weich“. Die intramolekulare Reaktion bei (14) (ebenso bei Abschnürung größerer Ringe) vollzieht sich in umgekehrter Richtung^[5], verglichen mit den vorstehenden Beispielen; die elektronisch „normale“ Addition würde bei (14) zu einem gespannten Ring führen.



Schema 1

Schema 1 enthält mit CNDO/2 berechnete Atomorbital-koeffizienten c sowie Werte für HOMO- und LUMO-Energien, die sich auf Ionisationspotentiale und Elektronenaffinitäten gründen^[6]. Die auf Grenzorbitale beschränkte, MO-störungstheoretische Behandlung der Wechselwirkung von Diazomethan und Propen lässt erkennen, daß die Bildung von 3-Methyl-1-pyrazolin etwas bevorzugt ist. Der Umschlagpunkt von der 3- zur 4-Substitution ist für Diazomethan und für Diazoessigsäureester^[7] im Bereich der Enol-ether (und Alkoxyacetylene) zu vermuten. Bei Diazoessig-

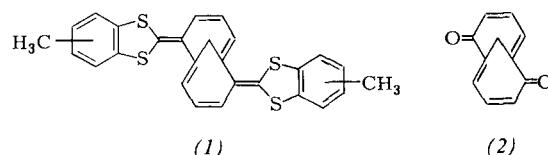
- [1] A. Padwa, Hao Ku, Tetrahedron Lett. 1979, 4425.
- [2] E. Azzarello, Gazz. Chim. Ital. 36, I, 618 (1906).
- [3] Bisher Oxidation von Pyrazolidin mit Ag₂O: R. J. Crawford, R. J. Dummel, A. Mishra, J. Am. Chem. Soc. 87, 3023 (1965).
- [4] J. Geitner, R. Huisgen, R. Sustmann, Tetrahedron Lett. 1977, 881.
- [5] W. Kirmse, D. Grabmann, Chem. Ber. 99, 1746 (1966).
- [6] H.-U. Reissig, Dissertation, Universität München 1978, S. 131–133.
- [7] R. Huisgen, H.-U. Reissig, Angew. Chem. 91, 346 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 330 (1979).
- [8] R. Huisgen, H.-U. Reissig, H. Huber, J. Am. Chem. Soc. 101, 3647 (1979).

Synthese eines homologen Tetrathiafulvalens mit zentraler Bicyclo[4.4.1]undeca-1(10),3,5,8-tetraen-2,7-diyilden-Gruppe^[**]

Von Richard Neidlein und Hartmut Zeiner^[†]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Wir berichten über die Synthese von Dimethyl-2,2'-bicyclo[4.4.1]undeca-1(10),3,5,8-tetraen-2,7-diyldien-di(1,3-benzodithiol) (1). Diese Verbindung enthält Strukturelemente eines Tetrathiafulvalens und eines Chinodimethans und interessiert als potentielle Donorkomponente. Das vom zentralen Bicyclus abgeleitete Dion (2)^[1] ist zwar stabil und gemäß

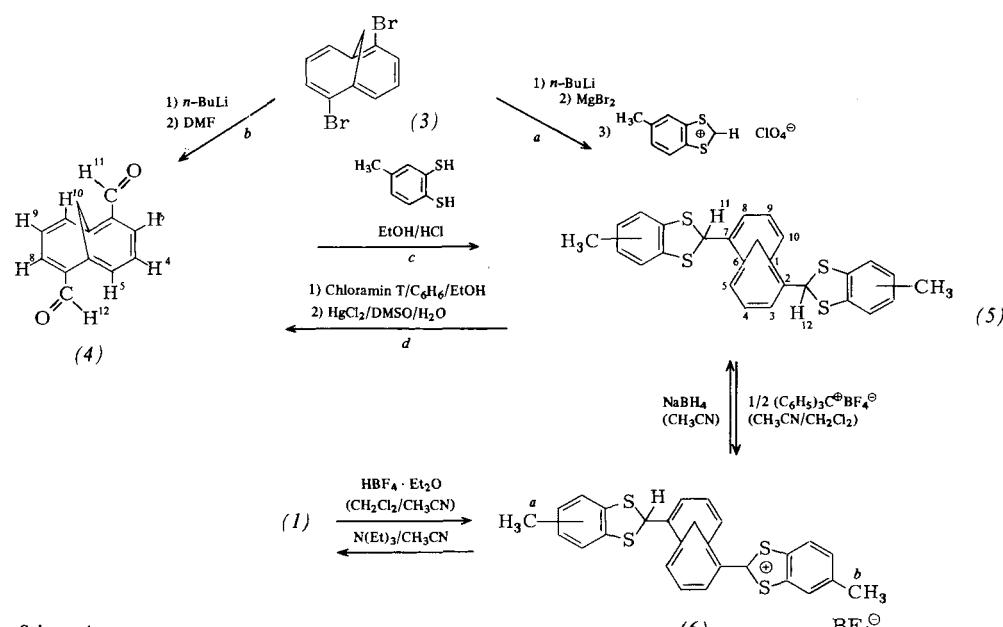


(1)

(2)

seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften^[11] als Chinon anzusehen, eröffnet jedoch keinen präparativen Zugang zu (1).

Diesen Zugang ermöglichte uns die Schlüsselverbindung (5), die wir auf zwei Wegen darstellen konnten (siehe Schema 1).



Schema 1

ester, der sich an Enamine^[7] und Inamine^[8] zu 4-Amino-pyrazolinen bzw. -pyrazolen cycloaddiert, ist die Bidirektionalität besser gesichert als bei Diazomethan.

Eingegangen am 17. Dezember 1979 [Z 399]

[†] Prof. Dr. R. Neidlein, Dipl.-Chem. H. Zeiner
Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Reaktion a: (3) wurde nach Vogel et al.^[1-3] mit *n*-Butyllithium in die Dilithiumverbindung (wasserfreier Et₂O, -20 bis 0 °C, N₂) umgewandelt, aus der sich durch Metallaustausch mit wasserfreiem MgBr₂ die bifunktionelle Grignard-Verbindung gewinnen ließ. Setzte man diese bei 0 °C mit frisch bereitetem 5-Methyl-1,3-dithioliumperchlorat^[4] um, so erhielt man nach 1 h Röhren bei Raumtemperatur, NH₄Cl-Zugabe und Chromatographie an Silicagel (CH₂Cl₂) das schwach gelbe (5) als Diastereomerengemisch.

Reaktionen b und c: Der Dialdehyd (4) wurde aus (3) durch Metallierung mit *n*-Butyllithium (wasserfreier Ether, -20 bis 0 °C, N₂) und anschließende Reaktion mit überschüssigem wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) synthetisiert. Thioacetalisierung von (4) mit 4-Methyl-1,2-benzodithiol in HCl-gesättigtem Ethanol (0 °C, 45 min) führte in 72% Ausbeute zu (5).

Reaktion d: Durch angeschlossene Thioacetalspaltung von (5) mit Chloramin T und HgCl₂^[5] wurde (4) in nahezu reiner Form in 78% Ausbeute erhalten. Durch Abstraktion eines Hydrid-Ions mit Triphenylmethyletetrafluoroborat (2 h, 60 °C; 12 h, Raumtemperatur) aus (5) war das Monokation (6) zugänglich, das unter Eliminierung eines Protons mit Triethylamin in CH₂Cl₂/CH₃CN in (1) umgewandelt werden konnte. (1) bildet ziegelrote Kriställchen, die etwa einen Tag haltbar, jedoch luft- und säureempfindlich sind; bei Zugabe von HBF₄·Et₂O zu (1) entsteht wieder das Monokation (6). Durch Reduktion mit NaBH₄ in CH₃CN kann (6) in (5) umgewandelt werden.

Der Strukturbeweis von (1) gelang mit spektroskopischen Methoden (vgl. Tabelle 1); auch die Reaktion (1)→(6) zeigt, daß (1) das Molekülskelett von (6) enthält. Das ¹H-NMR-Spektrum von (1) gibt deutliche Hinweise, daß die Deprotomierung von (6) eine Entaromatisierung der 1,6-Methanocyclodecapentaen-Gruppe bewirkt. Die Frage, ob (1) C₂-Symmetrie aufweist und somit einheitlich als Enantiomerenpaar und nicht als Diastereomerengemisch vorliegt, läßt sich nicht sicher beantworten; einige Befunde (¹H-NMR, DC) sprechen dafür. So erscheinen die Protonen der beiden CH₃-Gruppen in einem Singulett ($\delta = 2.30$, 6 H), doch kann Isochronie bei diastereotopen CH₃-Gruppen zufällig auftreten, oder die Unterschiede der chemischen Verschiebungen entziehen sich bei gegebener Meßfrequenz dem Nachweis.

Tabelle 1. Einige physikalische Eigenschaften der Verbindungen (1), (4), (5) und (6).

- (1): Fp = 166–168 °C; Ausb. 95%; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.29$ (s, 2 H, CH₂), 2.30 (s, 6 H, CH₃), 6.0–6.36, 6.87–7.21 (2m, 12 H, 2 identische ABC-Systeme für 6 olefin. H, 2 ABX-Systeme für 6 aromat. H); UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}} = 234$ nm ($\epsilon = 43495$), 271 (21345, sh), 316 (9263, sh), 494 (17720); MS (70 eV): $m/e = 472$ (63%, M⁺)
- (4): Fp = 107 °C; Ausb. 48% bez. auf (3); ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.13$ (s, 2 H, CH₂), 7.30–8.60 (m, 6 H, H-3–H-10; einfaches ABC-System: 8.56 (d, 2 H, H-3, H-8, $J_{3,4} = J_{8,9} = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 2 H, H-5, H-10, $J_{4,5} = J_{9,10} = 9.1$ Hz), 7.40 (t, 2 H, H-4, H-9 wegen $J_{3,4} \approx J_{4,5}$), 10.15 (s, 2 H, H-11, H-12); UV (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}} = 202$ nm ($\epsilon = 18376$), 222 (15390), 268 (28138), 352 (13093), 400 (5283, sh), 408 (5053, sh), 424 (3675, sh); MS (70 eV): $m/e = 198$ (46%, M⁺); IR (KBr): 2730 cm⁻¹ (w. C=H-Aldehydproton), 1670 (C=O)
- (5): Fp = 77–79 °C (Zers.); Ausb. 60% (Weg a); ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.5$ (s, 2 H, CH₂), 2.26 (s, 3 H) und 2.28 (s, 3 H) für diastereotope CH₃, 6.83 (s, 2 H, H-11, H-12), 6.89–7.84 (m, 12 H; 2 identische ABC-Systeme der Annulen-H sowie ABX-Systeme der benzoaromat. H); UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}} = 234$ nm ($\epsilon = 42902$), 268 (58313), 318 (14578), 330 (13747, sh); (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}} = 231$ nm (44645), 265 (61269), 315 (14486), 327 (13774 sh); MS (70 eV): $m/e = 474$ (26%, M⁺)
- (6): Fp = 212 °C (Zers.); Ausb. 82%; ¹H-NMR (90 MHz, CD₃CN): $\delta = 0.01$ (B-Teil: H_{anti}) [6], 0.09 (A-Teil des AB-Systems: H_{syn}: 2 H, $J_{AB} = 10.7$ Hz, A-Teil durch Fernkopplung dd, $J \approx 1$ Hz, CH₂), 2.23, 2.28 (2s, 3 H, CH₃-a), 2.63 (s, 3 H, CH₃-b), 6.90 (s, 1 H), 6.94–8.45 (m, 12 aromat. H); UV (CH₃CN): $\lambda_{\text{max}} = 207$ ($\epsilon = 36089$), 237 (29389), 264 (20690 sh), 324 (7053), 430 (7523, sh); (CH₂Cl₂): $\lambda_{\text{max}} = 233$ (38635), 250 (33734, sh), 320 (7496, sh), 340 (6631, sh), 453 (7352, sh), 521 (9659); IR (KBr): 1050 cm⁻¹ (s, BF₃)

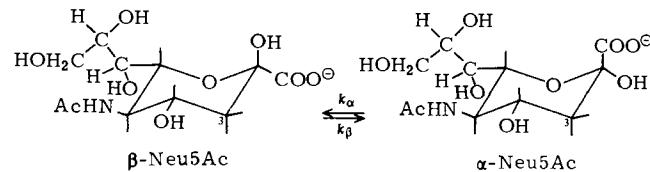
- [1] E. Vogel, W. A. Böll, E. Lohmar, Angew. Chem. 83, 403 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 399 (1971).
[2] E. Vogel, W. A. Böll, Angew. Chem. 76, 784 (1964); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 642 (1964); E. Vogel, W. A. Böll, M. Biskup, Tetrahedron Lett. 1966, 1569.
[3] W. A. Böll, Angew. Chem. 78, 755 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 744 (1966); E. Vogel in: Aromaticity. Spec. Publ. Chem. Soc. Nr. 21, London 1967, S. 113.
[4] L. Soder, R. Wizinger, Helv. Chim. Acta 42, 1733 (1959).
[5] R. Fochi, I. Degani, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1976, 1886; Synthesis 1976, 759.
[6] „syn“ bedeutet hier: der geladenen Seite zugewandt.

¹H-NMR-Untersuchungen zur Mutarotation der N-Acetyl-D-neuraminsäure^[**]

Von Horst Friebolin, Martin Supp, Reinhard Brossmer, Gunda Keilich und Dietmar Ziegler^[†]

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Zahlreiche Oligosaccharide, Glykoproteine, Glykolipide und Ganglioside enthalten als endständigen Zucker N-Acetyl-D-neuraminsäure (Neu5Ac^[1]) in α -ketosidischer Bindung. Aus den optischen Eigenschaften wurde jedoch gefolgert, daß freie Neu5Ac in wäßriger Lösung ausschließlich in der β -Konfiguration vorliegt. Die Röntgen-Strukturanalyse ergab, daß Neu5Ac ebenfalls in der β -Konfiguration kristallisiert^[2]. Das Anomer, die α -Neu5Ac, konnte erst vor kurzem nachgewiesen werden; Friebolin et al.^[3] zeigten durch ¹H-NMR-Spektroskopie, daß freie Neu5Ac in wäßriger Lösung ein Anomerengemisch ist. In Einklang mit ¹³C-NMR-Messungen^[4] wurden 5–8% α -Neu5Ac neben 95–92% β -Neu5Ac gefunden; demnach sollte für Neu5Ac, wie für andere Zucker, ein Mutarotationsgleichgewicht existieren.



Der Nachweis getrennter Signale für α - und β -Neu5Ac in den NMR-Spektren deutet außerdem auf einen im Zeitmaßstab der NMR-Spektroskopie langsamen kinetischen Prozeß hin. Eine Ermittlung der kinetischen Daten dieser Mutarotation ist jedoch wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage weder NMR-spektroskopisch noch polarimetrisch möglich.

Bei Untersuchungen zur Spezifität von Neuraminidasen gelang uns nun durch ¹H-NMR-Spektroskopie zum ersten Mal der Nachweis, daß α -Neu5Ac aus einem α -Ketosid der Neu5Ac als primäres Spaltprodukt freigesetzt wird^[5]. Dieses Ergebnis widerspricht bisher vertretenen Ansichten^[6].

Wir verwendeten für dieses Experiment eine Inkubationslösung (0.5 ml) von 20 mM Neu5Ac₂→3Galβ1→4Glc (II³Neu5Ac-Lac) in 50 mM Na/K-Phosphatpuffer in D₂O (pD = 5.4) und 800 mU Neuraminidase aus *Clostridium perfringens*.

[*] Prof. Dr. H. Friebolin [*]

Organisch-chemisches Institut der Universität
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg

Dr. M. Supp, Prof. Dr. R. Brossmer, Dr. G. Keilich, Dr. D. Ziegler
Institut für Biochemie II der Universität
Im Neuenheimer Feld 328, D-6900 Heidelberg

[+] Korrespondenzautor.

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Wir danken Dr. P. Kunzelmann für Hilfe bei der Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren.