

**Reaktion a:** (3) wurde nach Vogel et al.<sup>[1-3]</sup> mit *n*-Butyllithium in die Dilithiumverbindung (wasserfreier Et<sub>2</sub>O, -20 bis 0°C, N<sub>2</sub>) umgewandelt, aus der sich durch Metallaustausch mit wasserfreiem MgBr<sub>2</sub> die bifunktionelle Grignard-Verbindung gewinnen ließ. Setzte man diese bei 0°C mit frisch vorbereitetem 5-Methyl-1,3-dithioliumperchlorat<sup>[4]</sup> um, so erhielt man nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur, NH<sub>4</sub>Cl-Zugabe und Chromatographie an Silicagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) das schwach gelbe (5) als Diastereomergemisch.

**Reaktionen b und c:** Der Dialdehyd (4) wurde aus (3) durch Metallierung mit *n*-Butyllithium (wasserfreier Ether, -20 bis 0°C, N<sub>2</sub>) und anschließende Reaktion mit überschüssigem wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) synthetisiert. Thioacetalisierung von (4) mit 4-Methyl-1,2-benzoldithiol 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 HgCl<sub>2</sub><sup>[5]</sup> wurde (4) in nahezu reiner Form in 78% Ausbeute erhalten. Durch Abstraktion eines Hydrid-Ions mit Triphenylmethyltetrafluoroborat (2 h, 60°C; 12 h, Raumtemperatur) aus (5) war das Monokation (6) zugänglich, das unter Eliminierung eines Protons mit Triethylamin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN in (1) umgewandelt werden konnte. (1) bildet ziegelrote Kriställchen, die etwa einen Tag haltbar, jedoch luft- und säureempfindlich sind; bei Zugabe von HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O zu (1) entsteht wieder das Monokation (6). Durch Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in CH<sub>3</sub>CN 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von (1) gibt deutliche Hinweise, daß die Deprotonierung von (6) eine Entaromatisierung der 1,6-Methanocyclodecapentaen-Gruppe bewirkt. Die Frage, ob (1) C<sub>2</sub>-Symmetrie aufweist und somit einheitlich als Enantiomerenpaar und nicht als Diastereomergemisch vorliegt, läßt sich nicht sicher beantworten; einige Befunde (<sup>1</sup>H-NMR, DC) sprechen dafür. So erscheinen die Protonen der beiden CH<sub>3</sub>-Gruppen in einem Singulett (δ=2.30, 6H), doch kann Isochronie bei diastereotopen CH<sub>3</sub>-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%; <sup>1</sup> H-NMR (90 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ=1.29 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.30 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 6.0–6.36, 6.87–7.21 (2m, 12H, 2 identische ABC-Systeme für 6 olefin. H, 2 ABX-Systeme für 6 arom. H); UV (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): λ <sub>max</sub> =234 nm (ε=43 495), 271 (21 345, sh), 316 (9263, sh), 494 (17 720); MS (70 eV): m/e=472 (63%, M <sup>+</sup> )
(4): Fp=107°C; Ausb. 48% bez. auf (3); <sup>1</sup> H-NMR (90 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ=–0.13 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.30–8.60 (m, 6H, H-3–H-10; einfaches ABC-System: 8.56 (d, 2H, H-3, H-8, J <sub>3,4</sub> =J <sub>8,9</sub> =8.6 Hz), 7.74 (d, 2H, H-5, H-10, J <sub>4,5</sub> =J <sub>9,10</sub> =9.1 Hz), 7.40 (t, 2H, H-4, H-9 wegen J <sub>3,4</sub> ≈J <sub>4,5</sub> ), 10.15 (s, 2H, H-11, H-12); UV (CH <sub>3</sub> CN): λ <sub>max</sub> =202 nm (ε=18 376), 222 (15 390), 268 (28 138), 352 (13 093), 400 (5283, sh), 408 (5053, sh), 424 (3675, sh); MS (70 eV): m/e=198 (46%, M <sup>+</sup> ); IR (KBr): 2730 cm <sup>–1</sup> (w, C–H-Aldehydproton), 1670 (C=O)
(5): Fp=77–79°C (Zers.); Ausb. 60% (Weg a); <sup>1</sup> H-NMR (90 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ=–0.5 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.26 (s, 3H) und 2.28 (s, 3H) für diastereotop CH <sub>3</sub> , 6.83 (s, 2H, H-11, H-12), 6.89–7.84 (m, 12H: 2 identische ABC-Systeme der Annuhlen-H sowie ABX-Systeme der benzoaromat. H); UV (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): λ <sub>max</sub> =234 nm (ε=44 902), 268 (58 313), 318 (14 578), 330 (13 747, sh); (CH <sub>3</sub> CN): λ <sub>max</sub> =231 nm (ε=42 645), 265 (61 269), 315 (14 486), 327 (13 774, sh); MS (70 eV): m/e=474 (26%, M <sup>+</sup> )
(6): Fp=212°C (Zers.); Ausb. 82%; <sup>1</sup> H-NMR (90 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ=0.01 (B-Teil: H <sub>anti</sub> ) [6], 0.09 (A-Teil des AB-Systems: H <sub>syn</sub> ); 2H, J <sub>AB</sub> =10.7 Hz, A-Teil durch Fernkopplung dd, J≈1 Hz, CH <sub>2</sub> ), 2.23, 2.28 (2s, 3H, CH <sub>3</sub> -a), 2.63 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -b), 6.90 (s, 1H), 6.94–8.45 (m, 12 arom. H); UV (CH <sub>3</sub> CN): λ <sub>max</sub> =207 (ε=36 089), 237 (29 389), 264 (20 690, sh), 324 (7053), 430 (7523, sh); (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): λ <sub>max</sub> =233 (38 635), 250 (33 734, sh), 320 (7496, sh), 340 (6631, sh), 453 (7352, sh), 521 (9659); IR (KBr): 1050 cm <sup>–1</sup> (s, BF <sub>4</sub> <sup>–</sup> )

Eingegangen am 20. Dezember 1979 [Z 402]

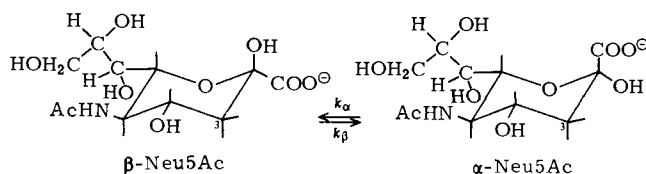
- [1] E. Vogel, W. A. Böll, E. Lohmar, Angew. Chem. 83, 403 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 399 (1971).
- [2] E. Vogel, W. A. Böll, Angew. Chem. 76, 784 (1964); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 3, 642 (1964); E. Vogel, W. A. Böll, M. Biskup, Tetrahedron Lett. 1966, 1569.
- [3] W. A. Böll, Angew. Chem. 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.

## <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen zur Mutarotation der N-Acetyl-D-neuraminsäure<sup>[\*\*]</sup>

Von Horst Friebolin, Martin Supp, Reinhard Brossmer, Gunda Keilich und Dietmar Ziegler<sup>[\*]</sup>

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Zahlreiche Oligosaccharide, Glykoproteine, Glykolipide und Ganglioside enthalten als endständigen Zucker N-Acetyl-D-neuraminsäure (Neu5Ac<sup>[1]</sup>) 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<sup>[2]</sup>. Das Anomer, die α-Neu5Ac, konnte erst vor kurzem nachgewiesen werden; Friebolin et al.<sup>[3]</sup> zeigten durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie, daß freie Neu5Ac in wäßriger Lösung ein Anomergemisch ist. In Einklang mit <sup>13</sup>C-NMR-Messungen<sup>[4]</sup> 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zum ersten Mal der Nachweis, daß α-Neu5Ac aus einem α-Ketosid der Neu5Ac als primäres Spaltprodukt freigesetzt wird<sup>[5]</sup>. Dieses Ergebnis widerspricht bisher vertretenen Ansichten<sup>[6]</sup>.

Wir verwendeten für dieses Experiment eine Inkubationslösung (0.5 ml) von 20 mM Neu5Acα2→3Galβ1→4Glc (II<sup>3</sup>Neu5Ac-Lac) in 50 mM Na/K-Phosphatpuffer in D<sub>2</sub>O (pD=5.4) und 800 mU Neuraminidase aus *Clostridium per-*

[\*] 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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren.

fringens<sup>[7]</sup>. Die Hydrolyse wurde im Spektrometer durchgeführt; zu verschiedenen Zeiten wurden Spektren aufgenommen. Dabei beobachteten wir speziell den Bereich der Signale der axial- und äquatorialständigen Protonen an C-3 (vgl. <sup>[3]</sup>). Zunächst fanden wir nur die charakteristischen Signale der  $\alpha$ -Neu5Ac neben denen des Substrats. Im weiteren Verlauf treten dann zusätzlich die Signale der  $\beta$ -Neu5Ac auf. Diese  $\beta$ -Neu5Ac kann nur durch Mutarotation aus der  $\alpha$ -Neu5Ac entstanden sein. Solange  $\alpha$ -Neu5Ac noch aus dem Substrat freigesetzt wird, sind quantitative Aussagen zur Kinetik der Mutarotation nur schwer möglich. In unserem Experiment war nach 168 min kein Substrat mehr nachweisbar. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Konzentration an  $\alpha$ -Neu5Ac ca. 40%, an  $\beta$ -Neu5Ac ca. 60% (Tabelle 1).

Tabelle 1. Während der Spaltreaktion <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmte Mengenverhältnisse von IP<sup>3</sup>Neu5Ac-Lac (Substrat) sowie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Neu5Ac. Bis zu  $t = 138$  min wurden die Signale der Protonen an C-3 und an der *N*-Acetylgruppe ausgewertet. Danach wurden nur die *N*-Acetylsignale integriert. Die Zahlenangaben sind Mittelwerte über die zur Aufnahme des Spektrums erforderliche Meßzeit (ca. 10–20 min).

$t$ [min]	$\alpha$ [%]	$\beta$ [%]	IP <sup>3</sup> Neu5Ac-Lac [%]
18	43	8	49
58	42	25	33
108	41	41	18
138	38	53	9
168	38	62	<5
194	33	67	
251	23	77	
280	19	81	
294	17	83	
317	17	83	
340	16	84	
368	13	87	
900	8	92	

Dieses Verhältnis weicht vom Gleichgewicht (8%  $\alpha$ -Neu5Ac:92%  $\beta$ -Neu5Ac) so stark ab, daß es erstmals möglich ist, seine Einstellung zu verfolgen. Um die Mengen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Neu5Ac in Abhängigkeit von der Zeit zu bestimmen, integrierten wir die gut getrennten Signale der *N*-Acetylprotonen der beiden Anomere (Abb. 1, Tabelle 1).

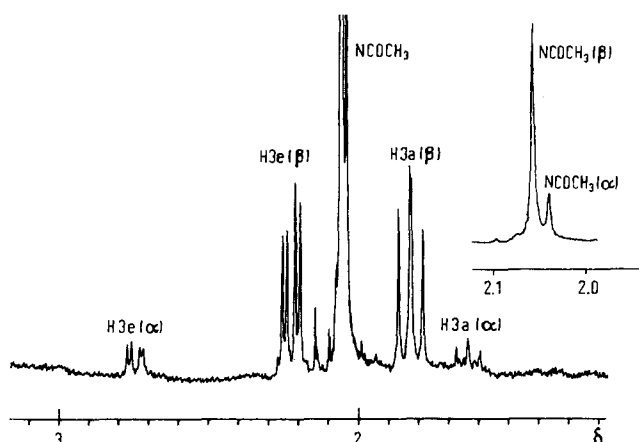
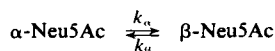


Abb. 1. Ausschnitt aus dem 300 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Anomerengemisches von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Neu5Ac, aufgenommen 294 min nach Beginn des Spaltexperiments (siehe Text). Kleines Bild: Verkleinerte und gespreizte Signale der *N*-Acetylprotonen. Spektrometer: WH 300 der Firma Bruker Physik, Lösungsmittel D<sub>2</sub>O, Phosphatpuffer (pD=5.4), innerer Standard  $\delta$  [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCD<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>COONa]=0,  $T=30^\circ\text{C}$ , Zahl der Pulse 830, 8K Datenpunkte (Meßzeit ca. 15 min).

Die Auswertung<sup>[8]</sup> ergab folgende Daten für das Mutarotationsgleichgewicht und die Kinetik:



$$K = [\beta]/[\alpha] = 11.5$$

$$\Delta G(\alpha) - \Delta G(\beta) = 6.1 \text{ kJ/mol} (= 1.55 \text{ kcal/mol})$$

$$k_{\alpha} = 1.3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}; k_{\beta} = 1.1 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$t_{0.5} = 80 \pm 10 \text{ min}$$

Mit diesen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß sich das Mutarotationsgleichgewicht von Neu5Ac in 50 mM Na/K-Phosphatpuffer in D<sub>2</sub>O (pD=5.4) unerwartet langsam einstellt ( $t_{0.5}$  = Halbwertszeit).

Eingegangen am 20. Dezember 1979 [Z 401]

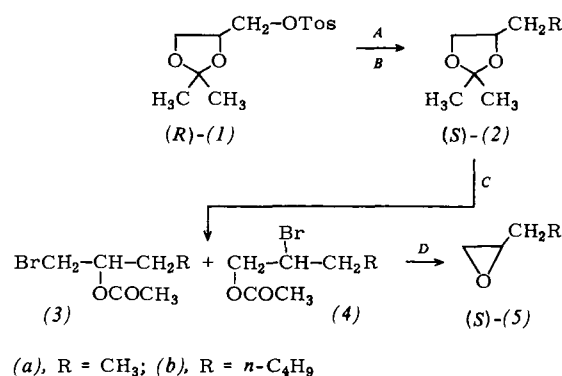
- [1] Neu5Ac: Nomenklaturvorschlag für *N*-Acetyl-D-neuraminsäure beim Vth International Symposium on Glycoconjugates, Kiel, Sept. 1979.
- [2] J. L. Flippen, Acta Crystallogr. B 29, 1881 (1973).
- [3] U. Dabrowski, H. Friebohn, R. Brossmer, M. Supp, Tetrahedron Lett. 1979, 4637.
- [4] L. W. Jaques, E. B. Brown, J. M. Barret, W. S. Brey, W. Weltner, Jr., J. Biol. Chem. 252, 4533 (1977).
- [5] G. Keilich, D. Ziegler, H. Friebohn, M. Supp, R. Brossmer, noch unveröffentlicht.
- [6] L. Holmquist, B. Östmann, FEBS Lett. 60, 327 (1975).
- [7] 1 mEinheit (mU) entspricht der Freisetzung von 1 nmol Neu5Ac/min in 50 mM Na-Acetatspuffer (pH=5.0) mit 2.5 mM IP<sup>3</sup>Neu5Ac-Lac als Substrat bei 37°C.
- [8] A. Mannschreck, A. Mattheus, G. Rissmann, J. Mol. Spectrosc. 23, 15 (1967).

## Synthese monosubstituierter (S)-Oxirane von hoher optischer Reinheit

Von Ulrich Schmidt, Jörg Talbiersky, Frank Bartkowiak und Jochen Wild<sup>[\*]</sup>

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Epoxide werden durch Nucleophile regioselektiv und stereoselektiv geöffnet. Optisch aktive Epoxide sind deshalb nützliche Bausteine für die Synthese komplizierter chiraler Naturstoffe. Wie wir fanden, reagiert das optisch aktive (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methyl)-*p*-toluolsulfonat (2,3-Isopropylidenglycerin-1-tosylat) (1) mit Alkylmetall-Verbindungen stereoselektiv zu den Dioxolanen (2), in denen die Toluolsulfonyloxy-Gruppe von (1) durch eine Alkylgruppe ersetzt ist. Aus (S)-(2) erhält man Oxirane (5) von hoher optischer Reinheit mit der Konfiguration *S*.



Schema 1. (R)-(1)  $\rightarrow$  (S)-(2a), Variante A: CH<sub>3</sub>Li/CuI; (R)-(1)  $\rightarrow$  (S)-(2b): Variante A: *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li/CuI; Variante B: (*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>Mg/Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>; C: CH<sub>3</sub>COOH/HBr [2]; D: *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH/*n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OK [2].

[\*] Prof. Dr. U. Schmidt, Dr. J. Talbiersky, cand. chem. F. Bartkowiak, cand. chem. J. Wild  
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität  
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80