

Schema 3. Umsetzung von **4** mit Benzylmagnesiumchlorid und Strukturbeweis für **11**. Trennung von **11** und **9g** durch Flash-Chromatographie (SiO₂; Pentan/Et₂O 4:1, RT). **9g**: Fp = 78.5 °C; [α]_D²⁵ + 2.8 (c = 1.0, EtOH). – **11**: Fp = 104 °C; [α]_D²⁵ – 131.4 (c = 1.05, EtOH). – *ent*-**10h** (aus **11**, MeOH/HCl): 94%, Kp = 75 °C/0.2 Torr; [α]_D²⁵ – 8.8 (c = 1.02, EtOH). – Die Röntgenstruktur von **11** wurde von V. Gramlich, T. Bremi und F. Kühnle im Rahmen des Kristallographiepraktikums (WS 1991/92) an der ETH-Zürich bestimmt; **11** liegt in einer für Dioxanone ungewöhnlichen [10] Wannenkonformation vor; weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

den^[12]. Untersuchungen zur Abklärung des Mechanismus sind im Gang.

Arbeitsvorschriften

3: Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von 11.31 g (50 mmol) Dioxanon 2 in 200 mL THF gab man unter Argon 36.2 mL (55 mmol) einer 1.52 M Lösung von *t*BuLi in Hexan derart, daß die Innentemperatur nicht über –70 °C anstieg. Die zitronengelbe Enolatlösung wurde via Teflonkanüle tropfenweise zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von 2.85 mL (55 mmol) Brom in 125 mL THF gegeben. Aufarbeitung (80 mL gesättigte wäßrige NH₄Cl-Lösung, Et₂O, Trocknen über MgSO₄) und Umkristallisieren des bei 60 °C/0.01 Torr sublimierten Rohproduktes (15.15 g, 98 %) aus Pentan lieferte 12.1 g (75 %) kristallines **3**. Fp = 82.0–83.5 °C; [α]_D²⁵ – 30.5 (c = 1.0, EtOH); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 1.03 (s, *t*Bu), 4.54 (d, ³J(H,H) = 5.6 Hz, H-C(5)), 4.71 (dq, ³J(H,H) = 5.6 Hz, ³J(H,F) = 5.6 Hz, H-C(6)), 5.29 (s, H-C(2)); NMR-Vergleich mit den analogen nicht-fluorierten *cis*- und *trans*-Bromiden sowie mit zahlreichen anderen *cis/trans*-Isomerenpaaren dieses Typs [6, 9, 13] sowie NOE-Messungen.

4: Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.52 g (5 mmol) Dioxanon **3** in 30 mL Et₂O wurden unter Ar rasch 1.5 mL (9.6 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) gegeben. Die entstehende farblose Suspension rührte man 15 min bei 0 °C, versetzte mit 30 mL 2 M HCl, extrahierte mit Et₂O, trocknete (MgSO₄), engte im Vakuum ein und destillierte (Kugelrohr, 30 °C/10 Torr): 690 mg (62 %) **4**, farblose Kristalle; Fp = 32–33 °C; [α]_D²⁵ – 141.9 (c = 1.04, CHCl₃); IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ [cm^{–1}] = 2980m, 1750s, 1420s, 1405s, 1365s, 1280s, 1270s, 1200s, 1170s, 1095s; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 1.10 (s, *t*Bu), 5.22 (s, H-C(2)), 5.94 (s, H-C(5)); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 23.76 (CH₃), 34.70 (C), 98.81 (CH), 108.37 (CH), 117.98 (q, ¹J(C,F) = 273.4 Hz), 157.81 (q, ²J(C,F) = 39.0 Hz), 160.24 (CO); ¹⁹F-NMR (282.2 MHz, CDCl₃, TMS): δ = –73.89 (s); MS (70 eV): *m/z* 225 [*M* + 1]⁺, 0.1), 57 (76); korrekte C,H,F-Analyse. Enantiomerenreinheit von **4** > 99 % (GC-Analyse, Chrompack-CP-Cyclodextrin- β -2,3,6-M-19-WCOT-fused-silica-Säule, 50 m × 0.25 mm; 1.1 bar H₂, 40 °C, 0.7°/min).

Eingegangen am 10. März 1992 [Z 5232]

- [1] a) Siehe Zitate [93]–[97] in D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367; b) A. K. Beck, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2897–2911.
- [2] Übersicht: T. Kitazume, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1991**, *49*, 721–736.
- [3] J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123–3197; J. T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**.
- [4] A. K. Beck, A. Brunner, V. Montanari, D. Seebach, *Chimia* **1991**, *45*, 379–382, zit. Lit.
- [5] Das Enolat wurde hierzu direkt aus **2** und *t*BuLi erzeugt. Diese im Labormaßstab praktische Methode der Enolatisierung ist nach unserer Erfahrung auch auf viele andere Carbonylverbindungen anwendbar. Für eine Diskussion über salz- und aminfreie Li-Enolate siehe Abschnitt 4 (Schema 10) in D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624–1654.
- [6] a) Wie schon früher beobachtet [J. N. Kinkel, U. Gysel, D. Blaser, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1622–1635], gelingt die HBr-Eliminierung aus 5-Brom-1,3-dioxan-4-onen normalerweise nicht. Unter den für **3** → **4** angewendeten Bedingungen zersetzt sich das nicht-fluorierte Analogon von **3** weitgehend! Die durch die CF₃-Gruppe erhöhte Acidität von H-C(6) in **3** ist wohl für den Unterschied verantwortlich. b) Es ist ohne weitere Untersuchungen nicht möglich, eine Deutung dieser Umkehr vorzunehmen. Die CF₃-Gruppe könnte z.B. mit dem Elektrophil Br₂ eine spezielle Wechselwirkung eingehen, oder sie könnte zu einer veränderten reaktiven Konformation des Enolates **A** führen (vgl. die Diskussion in: J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1143–1155).
- [7] C. Scolastico, E. Conca, L. Prati, G. Guanti, L. Banfi, A. Berti, P. Farina, U. Valcavi, *Synthesis* **1985**, 850–855; D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237–261.
- [8] Reaktion mit Methyljodid und mit Allyl- und Benzylbromid erfolgt erst bei höherer Temperatur, Ausbeute und Selektivität sind mäßig bis schlecht; die *trans*-Produkte überwiegen.
- [9] D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4763–4772; W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2429–2438; D. Seebach, U. Gysel, J. N. Kinkel, *Chimia* **1991**, *45*, 114–117.
- [10] D. Seebach, B. Lamatsch, R. Amstutz, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitzi, M. Gautschi, B. Herradón, P. C. Hidber, J. J. Irwin, R. Locher, M. Maestro, T. Maetzel, A. Mourino, E. Pfammatter, D. A. Plattner, C. Schickli, W. B. Schweizer, P. Seiler, G. Stucky, W. Petter, J. Escalante, E. Juaristi, D. Quintana, C. Miravittles, E. Molins, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913–934.
- [11] „Abnormale Produkte“ vom Typ **11** aus Benzyl-Grignard-Reagentien sind wohl bekannt [M. S. Kharasch, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-metallic Substances*, Prentice-Hall, New York, **1954**; neueres Beispiel: M. Kato, A. Ouchi, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.* **1984**, 1697–1700].
- [12] Nucleophile Addition vs. Einelektronen-Übertragungsreaktion oder 1,4-Addition vs. 1,2-Addition an das Enoat-System, gefolgt von Cope-Umlagerung(en) sind zwei Möglichkeiten alternativer Mechanismen.
- [13] P. Äyräs, K. Pihlaja, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1311–1316.

Eine einfache Methode zum Ersatz der OH-Gruppe in freien Carbonsäuren durch die Phosphonium-Ylid-Gruppierung**

Von Hans Jürgen Bestmann*, Roman Dostalek und Bernd Bauroth

Bis(trimethylsilyl)methyltriphenylphosphoran **3**^[1] läßt sich leicht durch Umsetzung des monosilylierten Ylids **1**^[1, 2] mit Brom- oder Iodtrimethylsilan **2** zum korrespondierenden Salz von **3** und anschließende Deprotonierung, vorteilhaft mit Natrium(bis(trimethylsilyl)amid)^[3], in größeren Mengen herstellen^[2]. Die Oxidation von **3** mit dem Addukt **4** von Ozon an Triphenylphosphit führt zum Bistrimethylsilylketon **5**^[4].

Wir haben jetzt **3** mit freien Carbonsäuren **6** umgesetzt und beobachtet, daß sich dabei Acyl-Ylide **9** neben Hexamethylidisiloxan **10** bilden. Wir nehmen an, daß primär aus **3**

[*] Prof. Dr. H. J. Bestmann, Dr. R. Dostalek, Dipl.-Chem. B. Bauroth Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg Henkestraße 42, W-8520 Erlangen

[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung gefördert.

CAS-Registry-Nummern:

1, 3739-97-7; 2 (Br), 2857-97-8; 2 (I), 16029-98-4; 3, 36050-78-9; 4, 29855-83-8; 5, 42606-61-1; 6a, 19-69-4; 6b, 109-52-4; 6c, 111-14-8; 6d, 98-89-5; 6e, 75-98-9; 6f, 65-85-0; 6g, 2785-98-0; 6h, 118-41-2; 6i, 610-28-6; 6j, 88-67-5; 6k, 56-40-6; 6l, 56-41-7; 6m, 4388-57-2; 7a, 141980-83-8; 7b, 141957-57-5; 7c, 141957-58-6; 7d, 141957-59-7; 7e, 141957-60-0; 7f, 141957-61-1; 7g, 141957-62-2; 7h, 141957-63-3; 7i, 141957-64-4; 7j, 141901-65-5; 7k, 141957-66-6; 7l, 141957-67-7; 7m, 141957-69-9; 7n, 141957-70-2; 7o, 141957-71-3; 7p, 141957-72-4; 7q, 141957-73-5; 7r, 141957-75-7; 7s, 141957-76-8; 8a, 16844-98-7; 8b, 26429-16-3; 8c, 25435-96-5; 8d, 69435-89-8; 8e, 37170-49-3; 8f, 2078-12-8; 8g, 141957-48-4; 8h, 25432-43-3; 8i, 141957-49-5; 8j, 59147-01-2; 8k, 5269-37-4; 8l, 5269-38-5; 8m, 85877-53-8; 8n, 18294-04-7; 8o, 40309-57-7; 8p, 18105-31-2; 8q, 56407-76-2; 8r, 141957-77-9; 8s, 141957-78-0; 9a, 19753-66-3; 9b, 41693-11-2; 9c, 41692-90-4; 9d, 17615-02-0; 9e, 26487-93-4; 9f, 859-65-4; 9g, 141957-50-8; 9h, 122682-77-3; 9i, 141957-51-9; 9j, 141957-52-0; 9k, 141957-53-1; 9l, 141957-54-2; 9m, 141957-55-3; 10, 107-46-0; 11n, 144-62-7; 11o, 110-15-6; 11p, 124-04-9; 11q, 598-10-7; 11r, 73875-01-1; 11s, 482-05-3; 12n, 56849-14-0; 12o, 101305-47-9; 12p, 41726-56-1; 12q, 141957-45-1; 12r, 141957-46-2; 12s, 141957-47-3; 13, 24424-99-5; 14, 100-52-7; 15, 142035-21-0; 16, 141757-43-9; 17, 513-81-5; 18, 141957-44-0; P(OPh)₃, 101-02-0.

- [1] H. Schmidbaur, H. Stühler, W. Vornberger, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1084–1086.
- [2] H. J. Bestmann, A. Bomhard, R. Dostalek, R. Pichl, R. Riemer, R. Zimmermann, *Synthesis*, im Druck.
- [3] H. J. Bestmann, O. Vostrowsky, W. Stransky, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1694–1700.
- [4] A. Ricci, M. Fiorenza, A. Degl'Innocenti, G. Seconi, P. Dembech, K. Witzgall, H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1068–1069; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1068.
- [5] H. J. Bestmann, B. Arnason, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1513–1527; H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 651–666; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 645; H. J. Bestmann, R. Zimmermann, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1971**, *20*, 28–40.
- [6] H. J. Bestmann, N. Sommer, H. A. Staab, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 293.
- [7] Wir danken Herrn Prof. Dr. E. Vogel, Köln, für die Überlassung der Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure.
- [8] J. P. Wolf, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1498–1504.
- [9] J. P. Wolf, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 918–926, zit. Lit.
- [10] C. W. Jefford, G. Barchietto, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *51*, 4531–4534.
- [11] 16: gelbe Kristalle, Fp = 112 °C; ¹H-NMR: δ = 1.60 (s, 4H), 7.41 (s, 2H); ¹³C-NMR: δ = 17.77, 31.25, 148.40, 201.74; IR: ν [cm⁻¹] = 1705 (C=O); MS: m/z 122 (M⁺).
- [12] 18: K_{P0.005} = 82–85 °C (Kugelrohr), ¹³C-NMR: δ = 19.00, 25.34, 37.84, 46.34, 125.95, 215.11; IR: ν [cm⁻¹] = 1710 (C=O); MS: m/z 204 (M⁺).
- [13] Vgl. dazu R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854–882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847.

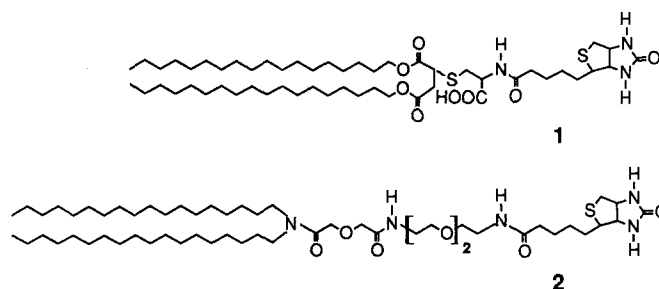
Spezifische Bindung einer funktionellen Proteinschicht an eine trägerfixierte Streptavidinmatrix

Von Hiroshi Ebato, James N. Herron, Wolfgang Müller, Yoshio Okahata, Helmut Ringsdorf* und Peter Suci

Die spezifische Wechselwirkung von Streptavidin^[1] mit biotinylierten Lipiden an der Luft-Wasser-Grenzfläche führt zur Bildung von optisch anisotropen, zweidimensionalen Streptavidinkristallen^[2–4]. Diese perfekt geordnete Proteinmatrix, an der pro Streptavidinmolekül noch zwei der ursprünglich vier Biotinbindungsstellen frei sind, kann auf mehrere Arten mit biotinylierten Molekülen funktionalisiert werden^[2]. Ward et al. konnten zeigen, daß es möglich ist, das Andocken von biotinylierten Molekülen an unspezifisch auf

Goldoberflächen adsorbierte Avidin- und Streptavidinschichten mit einer Quarzmikrowaage zu detektieren^[5]. Wir haben nun untersucht, ob spezifisch über Biotin an einen festen Träger gebundenes Streptavidin als Matrix für das Andocken einer zweiten funktionellen Proteinschicht verwendet werden kann. Zur Messung wurde eine Quarzmikrowaage (QCM, quartz-crystal microbalance) verwendet^[6], um zum einen die Wechselwirkung von Streptavidin mit Biotinlipidmembranen und zum anderen das Andocken eines biotinylierten Antifluorescein-Antikörper-Fragments (Fab-Fragments)^[7] zu untersuchen.

Frühere Monoschichtuntersuchungen mit Biotinlipiden an der Luft-Wasser-Grenzfläche ergaben, daß für eine feste Bindung des Liganden eine hinreichende Beweglichkeit und freie Zugänglichkeit der Biotinkopfgruppen gewährleistet sein muß^[3, 4]. Da auf einem festen Träger Beweglichkeit und Zugänglichkeit der Kopfgruppen noch kritischer sind, wurden Biotinlipide mit einem kurzen (1) und einem langen hydrophilen Spacer (2) verglichen. Für alle Messungen wurden



drei Monoschichten der mit L-α-Dipalmitoylphosphatidylethanolamin (L-α-DPPE) gemischten Biotinlipide mittels Langmuir-Blodgett (LB)-Technik auf die Goldelektrode eines Quarzkristalls übertragen. Alle Messungen mit der Quarzmikrowaage wurden in Pufferlösung (50 mmol Phosphat, pH = 7.5) durchgeführt.

Wie erwartet spielt die Spacerlänge eine entscheidende Rolle bei der Bindung von Streptavidin an Biotinlipide auf festen Trägern (Abb. 1). Die Frequenzänderung bei Verwen-

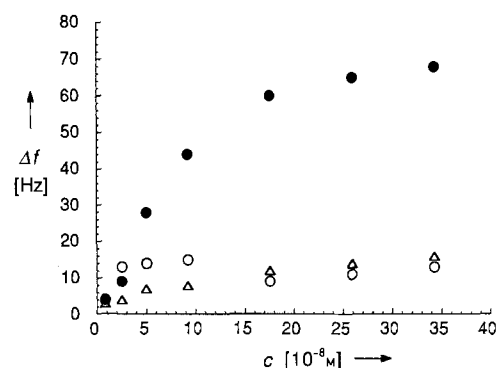


Abb. 1. Wechselwirkung von Streptavidin mit unterschiedlichen Lipidmembranen, gemessen über die Resonanzfrequenzänderung Δf einer Quarzmikrowaage in Abhängigkeit von der Streptavidinkonzentration c . ○ reines DPPE, △ DPPE mit 5 Mol-% Biotinlipid 1, ● DPPE mit 5 Mol-% Biotinlipid 2.

dung von 5 Mol-% des Lipids 2 mit dem langen Spacer in DPPE^[8] ist stark von der Proteinkonzentration abhängig. Eine Sättigung der Membran mit Protein wird zwischen 2.5×10^{-7} und 3.5×10^{-7} M Streptavidin in der Pufferlösung erreicht. Die resultierende Sättigungs-Frequenzänderung von 65 Hz ist in Einklang mit der Frequenzänderung, die für eine Monoschicht aus Streptavidin mit der Sauerbrey-Glei-

[*] Prof. Dr. H. Ringsdorf, Dipl.-Chem. W. Müller, Dr. P. Suci
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J.-Becherweg 18–20, W-6500 Mainz 1

Dr. J. N. Herron
Department of Pharmaceutics, University of Utah
421 Wakara Way, Salt Lake City, UT 84101 (USA)

Dipl.-Chem. H. Ebato, Prof. Dr. Y. Okahata
Department of Polymer Chemistry, Tokyo Institute of Technology
2-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152 (Japan)