

Röntgenstrukturanalyse des Methyl-5-acetylamino-7,8-anhydro-4,9-bis-O-(*t*-butyldimethylsilyl)-3,5-didesoxy-L-glycero- β -D-galakto-2-nonulopyranosidonsäuremethylesters

Christoph Kratky^{a,*}, Hannelore H. Brandstetter^b und Erich Zbiral^{b,*}

^a Institut für Physikalische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

^b Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 17. Februar 1981. Angenommen 2. März 1981)

*X-ray Crystal Structure Analysis of the Methyl-5-acetylamino-7,8-anhydro-4,9-bis-O-(*t*-butyldimethylsilyl)-3,5-didesoxy-L-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonic Acid Methyl Ester*

An X-ray crystal structure analysis of the title compound was carried out at -168°C in order to assign the stereochemistry around the oxirane: $\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{NO}_8\text{Si}_2$, trigonal, $R\bar{3}$, $a = 25.18(1)$, $c = 13.55(1)\text{Å}$ (hexagonal axes), $Z = 9$, $d_x = 1.105$.

The structure was solved with direct methods and refined to an R -factor of 0.086.

(Keywords: Crystal structure; Oxiranes)

Einleitung

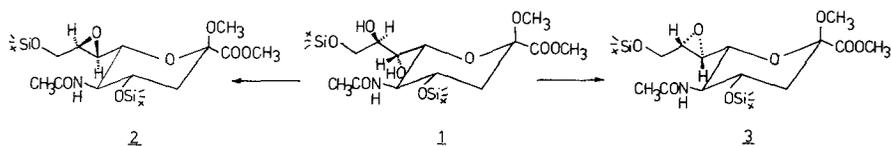
In einer Reihe von Arbeiten berichteten wir über gut überschaubare strukturelle Abwandlungen von Glucose¹, Acetaminoglucose², Galaktose³, Mannose³ und Glykonolactonen⁴ mit Hilfe von *TPP/DEAD/HX* bzw. *TPP/DEAD* nach deren vorher erfolgter partieller Silylierung mit *t*-Butyldimethylchlorsilan (*TPP* = Triphenylphosphan, *DEAD* = = Azodicarbonsäurediethylester). Die dort erhaltenen Ergebnisse regten dazu an, unsere systematischen Studien auf *N*-Acetylneuraminsäure auszuweiten.

N-Acetylneuraminsäuren sind bekanntlich in Form ihrer α -Ketoside ubiquitär in tierischen Geweben und Flüssigkeiten verbreitet und sind dort an einer Reihe biologischer Funktionen beteiligt. Zudem ermöglicht das geordnete Zusammenspiel mit den ebenso weitverbreiteten Antagonisten, den Neuraminidasen, den Aufbau einer Fülle von biochemischen Regulationssystemen⁵⁻⁹. Im Hinblick auf diese zentrale Rolle der *N*-Acetylneuraminsäure sind viele Bemühungen¹⁰⁻¹⁶ zur strukturellen Abwandlung derselben zu verstehen.

Wir wählten für unsere Untersuchungen zunächst das β -Methylketosid des *N*-Acetylneuraminsäuremethylesters wegen seiner leichten Zugänglichkeit¹⁷ — obgleich es nicht unmittelbar ein Substrat für Neuraminidasen darstellt. Die hier gewinnbaren Informationen sollten jedoch später grundsätzlich auch für die α -Ketosidformen bzw. das β -Benzylketosid der *N*-Acetylneuraminsäure verwertbar sein. Letzteres kann ja mit Pd/H₂ in die freie mutationsfähige Ketolform umgewandelt werden.

Im Hinblick auf die kürzlich gemachte Beobachtung^{2, 3, 18}, daß partiell silylierte Kohlenhydrate mit benachbarten *trans*ständigen freien Hydroxylgruppen mit Hilfe von TPP/DEAD meist sehr übersichtlich und unter sehr milden Reaktionsbedingungen in entsprechende Epoxyzucker umgewandelt werden können, die ihrerseits als präparativ nützliche Ausgangsverbindungen in verschiedenartigste Folgezucker transformierbar sind, unterwarfen wir das 4,9-bis-(*t*-Butyldimethylsilyl)-etherderivat des β -Methylketosids des *N*-Acetylneuraminsäuremethylesters **1** ebenfalls der Umsetzung mit TPP/DEAD. In Abhängigkeit davon, ob die OH-Gruppe am C-7 oder am C-8 aktiviert wird, waren grundsätzlich zwei diastereomere 7,8-Anhydroformen **2** und **3** zu erwarten (Schema 1), die vor allem auch im Hinblick auf ihre mögliche Wechselwirkung mit biologischen Matrizen Aufmerksamkeit verdienen.

Schema 1



Da eine Zuordnung der Struktur des Hauptproduktes der Umsetzung¹⁹ (**2** oder **3**) mit den üblichen spektroskopischen Methoden nicht möglich war, wurde zur Ermittlung der Stereochemie im Bereich des Oxirans die nachstehend beschriebene Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.

Experimenteller Teil

Die Verbindung kristallisiert aus Ethanol–Wasser in der Form farbloser, abgeflachter Nadeln; ein Fragment mit ungefähren Dimensionen $0,05 \times 0,15 \times 0,35$ mm wurde aus einer größeren Kristallnadel herausgeschnitten und für die weiteren röntgenographischen Untersuchungen an einem Glasfaden festgeklebt. Die Raumgruppe und ungefähren Zelldimensionen (bei Raumtemperatur) ergaben sich aus einem Satz von Präzessionsaufnahmen. Im folgenden wurde ein vollständiger Satz von Intensitätsdaten (bis $2\theta \leq 47^\circ$, MoK_α -Strahlung, $\lambda = 0,71069$ Å) bei Raumtemperatur auf einem Stoe-4-Kreis-Diffraktometer gemessen, aus dem sich, vermutlich zufolge des hohen mittleren Temperaturfaktors, die Struktur mit direkten Methoden allerdings nicht bestimmen ließ²⁰. Es wurde daher vom selben Kristall ein neuer Datensatz bei Tieftemperatur (angezeigte Temperatur: -168°C) gesammelt [$2\theta \leq 47^\circ$, d. h. $\sin \theta/\lambda \leq 0,5617$; 2436 Reflexe gemessen, davon 1145 mit $|F_0| > 2,5\sigma(|F_0|)$]. Die Datenreduktion umfaßte die übliche LP-Korrektur, aber keine Absorptionskorrektur [$\mu(\text{MoK}_\alpha) = 1,5 \text{ cm}^{-1}$]. Die Lösung des Phasenproblems gelang nun mit direkten Methoden²⁰ und einer anschließenden Sequenz von Differenz-fourier-Synthesen.

Die Verfeinerung der Struktur erfolgte nach der üblichen „full-matrix-least-squares“-Technik. Zunächst wurden alle Nicht-Wasserstoffatome mit isotropen Temperaturfaktoren bis zur Konvergenz verfeinert. Wasserstoffatome wurden nun an nach stereochemischen Gesichtspunkten berechneten Positionen in die Verfeinerung eingeschlossen; in den folgenden Verfeinerungszyklen wurden von den Wasserstoffatomen aber nur die Temperaturfaktoren und, für Methylgruppen, die Torsionswinkel der als starr angenommenen Gruppen verfeinert²¹.

Da die Zahl der signifikant von Null verschiedenen Strukturparametern eine anisotrope Verfeinerung aller Nichtwasserstoffatome nicht zuließ, wurden in den letzten 3 Verfeinerungszyklen nur für 12 Atome mit großer Libration anisotrope Temperaturfaktoren verfeinert. Die Strukturverfeinerung konvergierte bei einem konventionellen Güteindex von $R = 0,086$ (1445 Reflexe, 260 Parameter, Gewichtssystem: $w_i = 1,27/[\sigma^2(F_{0i}) + kF_{0i}^2]$, $k = 0,0019$). Eine nach Abschluß der Verfeinerung durchgeführte Differenzfourier-Synthese zeigte keine Maxima höher als $0,5 \text{ eÅ}^{-3}$.

Ergebnisse und Diskussion

Atomkoordinaten und Temperaturfaktoren sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Abb. 1 zeigt eine Computerzeichnung des Moleküls, Abb. 2 gibt die berechneten Bindungslängen und Bindungswinkel für alle Nicht-Wasserstoffatome. Die röntgenographisch beobachteten Bindungsparameter stimmen im Rahmen der experimentellen Genauigkeit (Standardabweichungen für Bindungslängen: $0,01$ – $0,04$ Å; für Bindungswinkel: 1 – 3°) mit den auf Grund der Stereochemie erwarteten Werten überein.

Die verfeinerten Temperaturfaktoren sind, besonders im Bereich der Silylgruppen, für eine Tieftemperaturstruktur unerwartet hoch.

Tabelle 1. *Kristallkoordinaten und Librationstensor-Komponenten* ($\times 10^4$, *U*-Werte in \AA^2) für alle Nicht-Wasserstoffatome. Least-squares-Standardabweichungen (in Klammern) sind in Einheiten der letzten Stelle. Temperaturfaktor für isotrop verfeinerte Atome: $T = \exp[-(8\pi^2 u \sin^2 \vartheta/\lambda^2)]$; für anisotrop verfeinerte Atome: $T = \exp[-2\pi^2 (h^2 a^{*2} u_{11} + \dots + 2hka^*b^*u_{12} + \dots)]$

	x/a	y/b	z/c	u bzw u_{11}	u_{22}	u_{33}	u_{12}	u_{13}	u_{23}
C-1	2896 (7)	2454 (7)	8511 (12)	452(39)					
O-11	3227 (5)	2859 (5)	9046 (9)	638(33)					
O-12	2483 (5)	2473 (5)	7924 (9)	633(32)					
C-12	2448 (8)	3031 (8)	7939 (14)	639(48)					
O-1	3456 (4)	1950 (4)	8716 (8)	368(24)					
C-2	2864 (7)	1827 (7)	8374 (11)	391(37)					
O-2	2757 (4)	1608 (4)	7420 (7)	411(25)					
C-21	3174 (7)	1984 (6)	6683 (11)	384(36)					
C-3	2370 (7)	1344 (7)	9053 (12)	485(41)					
C-4	2421 (6)	772 (6)	9067 (11)	354(35)					
O-4	1986 (4)	336 (4)	9733 (8)	440(25)					
S1-111	1363 (2)	-314 (2)	6449 (5)	356(32)	416(33)	815(36)	4(31)	40(29)	13(29)
C-42	1564 (14)	-803 (13)	8727 (21)	1704(229)	955(195)	1985(192)	249(160)	415(140)	93(135)
C-43	908 (15)	-178 (16)	8532 (20)	774(259)	1266(318)	1215(200)	-235(228)	-208(160)	478(186)
C-44	989 (10)	-649 (10)	10586 (17)	825(65)					
C-45	1394 (13)	-720 (14)	11273 (23)	561(203)	957(232)	1840(247)	-232(177)	200(167)	948(169)
C-46	451 (11)	-1291 (10)	10428 (19)	1106(79)					
C-47	795 (11)	-218 (12)	11101 (19)	622(189)	1154(235)	702(170)	-80(206)	47(149)	-285(157)
C-5	3052 (6)	907 (6)	9307 (11)	362(34)					
H-5	3102 (5)	355 (5)	9163 (9)	299(27)					
C-51	3380 (7)	161 (7)	9812 (12)	411(37)					
O-51	3610 (5)	440 (5)	10603 (8)	542(29)					
C-52	3435 (7)	-374 (8)	9446 (14)	597(47)					
C-6	3534 (6)	1423 (6)	8658 (11)	348(34)					
C-7	4181 (7)	1633 (7)	8989 (12)	432(38)					
O-7	4624 (5)	1887 (4)	8172 (8)	507(28)					
C-8	4473 (6)	1305 (6)	8587 (11)	357(34)					
C-9	4973 (7)	1279 (7)	9153 (11)	401(39)					
O-9	5322 (4)	1126 (4)	8480 (8)	429(27)					
S1-91	6017 (2)	1625 (2)	8074 (0)	346(26)	481(30)	647(30)	172(24)	91(25)	114(26)
C-92	6014 (9)	2310 (9)	7596 (17)	473(130)	378(147)	1340(171)	21(126)	286(114)	171(134)
C-93	6581 (9)	1832 (11)	9086 (16)	887(155)	980(176)	557(153)	290(150)	-67(126)	36(132)
C-94	6148 (7)	1209 (8)	7070 (11)	489(103)	939(129)	258(88)	382(93)	115(77)	119(88)
C-95	6147 (9)	632 (8)	7414 (15)	1475(132)	1119(121)	623(130)	1165(92)	155(100)	182(94)
C-96	5867 (9)	1647 (11)	6652 (19)	795(158)	1271(180)	1047(182)	631(130)	318(120)	105(140)
C-97	5687 (10)	1038 (11)	6219 (16)	956(147)	1205(165)	912(164)	743(122)	-146(123)	-83(131)

Tabelle 2. *Berechnete Atomkoordinaten für die Wasserstoffatome*

	x/a	y/b	z/c
H1(C-12)	2119	2931	7355
H2(C-12)	2886	3412	7723
H3(C-12)	2291	3148	8603
H1(C-21)	3026	1729	6001
H2(C-21)	3604	2025	6909
H3(C-21)	3233	2435	6574
H1(C-3)	1922	1237	8793
H2(C-3)	2438	1525	9794
H(C-4)	2312	564	8344
H1(C-42)	1690	-1152	8797
H2(C-42)	1895	-436	8267
H3(C-42)	1115	-998	8395
H1(C-43)	805	93	9034
H2(C-43)	499	-486	8125
H3(C-43)	1262	122	8025
H1(C-45)	1725	-238	11343
H2(C-45)	1611	-954	10948
H3(C-45)	1218	-909	11994
H1(C-46)	190	-1256	9825
H2(C-46)	159	-1477	11068
H3(C-46)	624	-1590	10219
H1(C-47)	254	-236	10451
H2(C-47)	1180	238	11198
H3(C-47)	488	-334	11723
H(C-5)	3160	1067	10061
H(N-5)	1922	1237	8793
H1(C-52)	3509	-258	10220
H2(C-52)	3826	-386	9148
H3(C-52)	3029	-818	9359
H(C-6)	3478	1248	7915
H(C-7)	4132	1774	9720
H(C-8)	4294	840	8332
H1(C-9)	4774	933	9720
H2(C-9)	5271	1719	9489
H1(C-92)	6418	2643	7205
H2(C-92)	5908	259	8212
H3(C-92)	5625	2121	7103
H1(C-93)	7024	2153	8783
H2(C-93)	6560	1400	9231
H3(C-93)	6512	2013	9765
H1(C-95)	5729	327	7804
H2(C-95)	6534	776	7902
H3(C-95)	6196	395	6787
H1(C-96)	6818	2055	6380
H2(C-96)	6787	1365	6036
H3(C-96)	7215	1774	7079
H1(C-97)	5548	1316	5806
H2(C-97)	5294	671	6581
H3(C-97)	5883	849	5716

Dies und der ebenfalls recht hohe *R*-Faktor deuten auf eine partielle Fehlordnung im Bereich dieser Gruppen, was sich auch in einer Anzahl von Maxima und Minima in der letzten Differenzfourier-Synthese manifestiert. Da das Ziel dieser Strukturanalyse aber in erster Linie eine konfigurative Zuordnung der beiden Epoxy-Kohlenstoffatome war, wurde diesem Effekt nicht weiter nachgegangen.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, handelt es sich bei dem strukturanalytisch untersuchten Hauptprodukt der durch *TPP/DEAD* ausgelösten Epoxidbildung um die Verbindung **2**. Beim zweiten in Nebenmenge gebildeten Isomeren müßte es sich demnach um Verbindung **3** handeln.

C. K. dankt dem Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Proj. Nr. 3763) sowie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- ¹ Brandstetter, H. H., Zbiral, E., Helv. Chim. Acta **61**, 1832 (1978).
- ² Brandstetter, H. H., Zbiral, E., Helv. Chim. Acta **63**, 327 (1980).
- ³ Mark, E., Zbiral, E., Brandstetter, H. H., Mh. Chem. **111**, 289 (1980).
- ⁴ Mark, E., Zbiral, E., Mh. Chem. **112**, 215 (1981).
- ⁵ Schauer, R., Angew. Chem. **85**, 128 (1973).
- ⁶ Sandhoff, K., Angew. Chem. **89**, 283 (1977).
- ⁷ Heide, H., Schwick, H. G., Angew. Chem. **85**, 803 (1973).
- ⁸ a) Jeanloz, R. W., Codrington, J. F., in: Biological Roles of Sialic acid (Rosenberg, A., Schengrund, C. L., Hrsg.), S. 201—238. New York: Plenum Press. 1976; b) Jäckh, R., Chemie in unserer Zeit **10**, 139 (1976).
- ⁹ Weiss, L., Guest Editorial, J. Nat. Canc. Inst. **50**, 3—19 (1973).
- ¹⁰ a) Suttajit, M., Winzler, R. J., J. Biol. Chem. **246**, 3398 (1971); b) Suttajit, M., Reichert, M., Winzler, R. J., *ibid.* 3405.
- ¹¹ Kraska, B., Schifferdecker, B., Veith, H. J., in: Glycoconjugates, S. 79. Proc. Fifth Int. Symp. 1979 (Schauer, R., Buddecke, E., Kramer, M. F., Vliegenthart, J. F. G., Wiegand, H., Hrsg.). Stuttgart: G. Thieme.
- ¹² a) Meindl, P., Tuppy, H., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Ch. **350**, 1088 (1969); b) Meindl, P., Tuppy, H., Mh. Chem. **100**, 1295 (1969).
- ¹³ Tuppy, H., Gottschalk, A., in: Glycoproteins (Gottschalk, A., Hrsg.). (BBA Library.) Elsevier. 1972.
- ¹⁴ a) C. A. **82**, 140408g (1975); b) Brossmer, R., Burk, G., Eschenfelder, V., Holmquist, L., Jäckh, R., Neumann, B., Rose, U., Behring Inst. Mitt. Nr. **55**, 119 (1974).
- ¹⁵ a) Beau, J. M., Sinay, P., Kamerling, J. P., Vliegenthart, J. F. G., Carbohydr. Res. **67**, 65 (1978); b) Beau, J. M., Schauer, R., Eur. J. Biochem. **106**, 531 (1980).
- ¹⁶ Brossmer, R., Rose, U., Kasper, D., Smith, T. L., Grasmuck, H., Unger, F. M., Biochem. Biophys. Res. Comm. **1980**, 1282.

- ¹⁷ a) *Zilliken, F., O'Brien, P. J.*, Biochem. Prep. **7**, 1 (1960); b) *Kuhn, R., Lutz, P., MacDonald, D. L.*, Chem. Ber. **99**, 611 (1966).
- ¹⁸ a) *Guthrie, R. D., Jenkins, I. A., Yamasaki, R.*, Carbohydr. Res. **85**, C5—C6 (1980); b) Chem. Comm. **1980**, 544; c) *Mengel, R., Bartke, M.*, Angew. Chem. **90**, 725 (1978), Int. Ed. **17**, 679 (1978).
- ¹⁹ *Brandstetter, H. H., Zbiral, E., Schutz, G.*, Ann. Chem., im Druck.
- ²⁰ *Germain, G., Main, P., Woolfson, M. M.*, Acta Cryst. **A 27**, 368 (1971).
- ²¹ Die folgenden Computer-Programme fanden Verwendung: XRAY (*Stewart, G. M.*, Technical Report TR-466, Computer Science Center, University of Maryland, USA), SHELX (*Sheldrick, G. M.*, University of Cambridge, England).