

Die beiden Syntheseblöcke (9) und (10) können unter den Bedingungen der α -Glycosidsynthese bei Gegenwart von $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AgClO}_4$ selektiv zum α -glycosidisch verknüpften Pentasaccharid (11) umgesetzt werden (28% bezogen auf (9), $[\alpha]_D^{20} = +74.2$). Die Entblockierung von (11) wird schrittweise wie folgt durchgeführt: Reduktion der Azidgruppe mit $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ und N -Acetylierung, Desacylierung mit NaOMe , Abspaltung der Phthalimidogruppe mit Hydrazin und N -Acetylierung sowie abschließende hydrogenolytische Abspaltung aller Benzylgruppen. Auf diesem Wege wird das vollständig entblockierte Pentasaccharid (12) erhalten ($[\alpha]_D^{20} = +134$).

Eingegangen am 4. Juli 1980 [Z 591a]

- [1] J. Forssman, Biochem. Z. 37, 78 (1911).
- [2] S. I. Hakomori, B. Siddiqui, J. Biol. Chem. 246, 2271 (1971).
- [3] a) S. Roth, Q. Rev. Biol. 48, 541 (1973); P. Hanfland, G. Uhlenbrück, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16, 85 (1978); b) H. Sakiyama, T. Terasima, Cancer Res. 35, 1723 (1960); c) C. Ronda-Lain, R. Lopez, A. Tapia, A. Tomasz, J. Virol. 21, 366 (1977); d) J. R. Paul, W. W. Bunnel, Am. J. Med. Sci. 183, 90 (1932).
- [4] M. Nauki, J. Fond, R. Ledeen, D. M. Marcus, Biochemistry 14, 4831 (1975).
- [5] H. Paulsen, Xth International Symposium on Carbohydrate Chemistry, Sydney 1980.
- [6] H. Paulsen, W. Stenzel, Chem. Ber. 111, 2334, 2348 (1978).
- [7] T. Trunka, M. Černy, Collect. Czech. Chem. Commun. 36, 2216 (1971).
- [8] H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell, W. Stenzel, Carbohydr. Res. 64, 339 (1978).
- [9] R. U. Lemieux, T. Takeda, B. Y. Chung in H. S. El Khadem: Synthetic Methods for Carbohydrates. ACS Symp. Ser. 39, 90 (1976).
- [10] A. Liptak, I. Jodal, P. Nanasi, Carbohydr. Res. 52, 17 (1976).

Synthese von chiralem Valienamin^[**]

Von Hans Paulsen und Fred R. Heiker^[*]

Valienamin (22), ein ungesättigtes Aminocyclit-Derivat mit Seitenkette, ist ein Bestandteil der Aminoglycosid-Antibiotika vom Validamycin-Typ^[1], die sich durch fungizide Wirkungen bei geringer Toxizität auszeichnen. Vor allem aber ist Valienamin zentraler Baustein des Oligosaccharids Acarbose[®], in welchem es an eine 6-Desoxy-D-glucose-Einheit geknüpft ist, die wiederum mit zwei Glucose-Bausteinen verbunden ist^[2]. Mit Acarbose[®], einem hochwirksamen Hemmstoff der α -Glucosidases des menschlichen Verdauungstraktes, lässt sich eine Verzögerung des Abbaus der Nahrungskohlenhydrate (Saccharose, Stärke) und damit eine Steuerung der Glucoseresorption aus dem Darm erreichen. Durch umfangreiche klinische Studien konnte die Brauchbarkeit dieses neuen therapeutischen Prinzips bei der Behandlung von Diabetes mellitus nachgewiesen werden^[3]. Uns gelang jetzt die erste Synthese des Valienamins (22), und zwar der chiralen Verbindung.

Edukt ist Quebrachit (1) (2-O-Methyl-L-chiroinosit), der bei der Naturkautschuk-Herstellung als Nebenprodukt abfällt^[4]. Zur Einführung der Seitenkette wird (1) mit Dimethoxypropan in die Diisopropyliden-Verbindung (2) um-

[*] Prof. Dr. H. Paulsen, Dr. F. R. Heiker
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

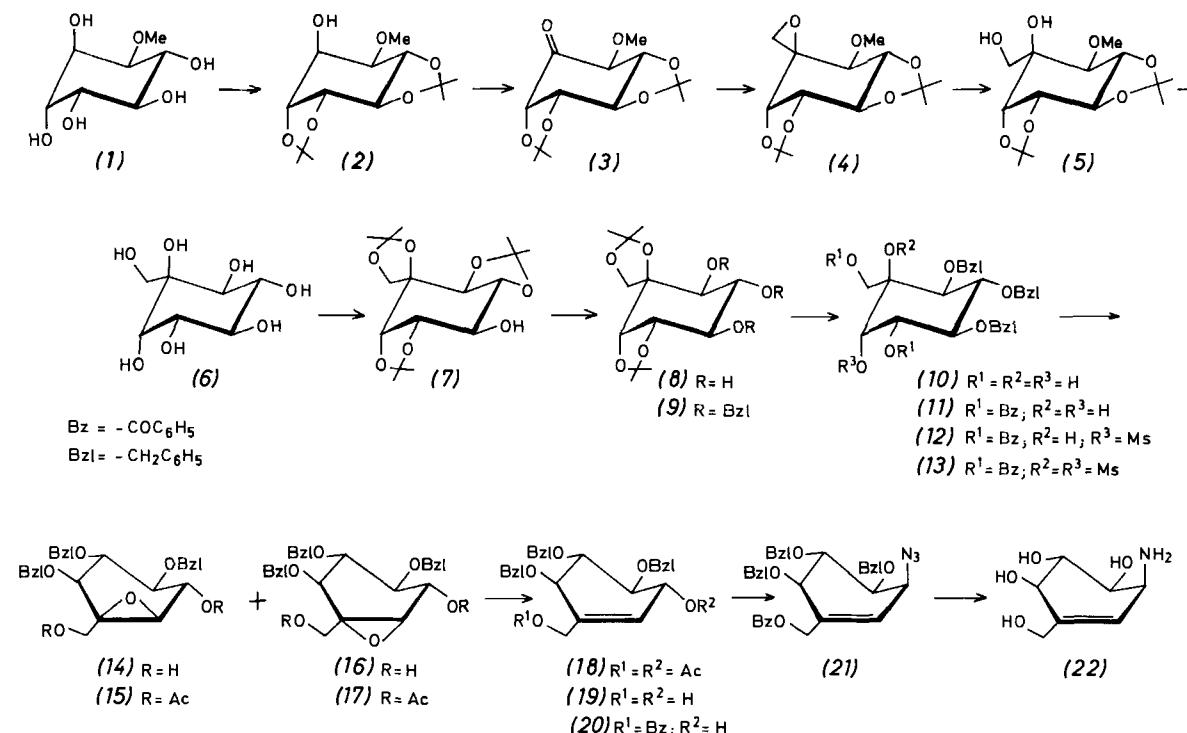
[**] Cyclitreaktionen, 3. Mitteilung. Wir danken der Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, für Hilfe bei den Untersuchungen. – 2. Mitteilung: H. Paulsen, U. Maab, Chem. Ber., im Druck.

gewandelt, die sich katalytisch mit Rutheniumtetroxid/Natriumperiodat zum Keton (3) oxidieren lässt (63%, $F_p = 86^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +1.6$). (3) bildet stereoselektiv mit Dimethyloxosulfoniummethylid^[5] das Epoxid (4) (57%, $F_p = 92^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +41.5$). Mit dem Anion des Dithian-Analogs *N*-Methylthioformaldin (5-Methylperhydro-1,3,5-dithiazin)^[6] reagiert (3) – ebenfalls stereoselektiv – zum Produkt mit der anderen (unerwünschten) Stereochemie am Verzweigungspunkt. Durch Hydrolyse mit wäßrigem Alkali wird aus (4) das Öffnungsprodukt (5) erhalten (89%, $F_p = 86^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -4.1$).

gruppe hydrolysiert werden kann. Die Abspaltung der Benzylerther-Schutzgruppen gelingt mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Valienamin (22) wird als Hydrochlorid isoliert; seine optische Drehung beträgt +48.6.

Eingegangen am 4. Juli 1980 [Z 591b]

- [1] Y. Kameda, S. Horii, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 746, 747; T. Sasaki, J. Antibiot. 32, S-91 (1979).
- [2] D. D. Schmidt, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, W. Wingender, E. Truscheit, Naturwissenschaften 64, 535 (1977).
- [3] W. Puls, U. Keup, H. P. Krause, G. Thomas, F. Hoffmeister, Naturwissenschaften 64, 536 (1977); W. Puls, Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1980.



Da in (5) die Stereochemie der Seitenkette festgelegt ist, kann jetzt der Methylether gespalten werden; mit Bortribromid entsteht das völlig entblockierte Produkt (6). Die Umsetzung von (6) mit Dimethoxypropan ergibt die Triisopropyliden-Verbindung (7). Durch selektive Hydrolyse der *trans*-Isopropylidengruppe entsteht (8), aus dem der Tribenzyl-ether (9) (75%, $[\alpha]_D^{20} = -42.2$) zu gewinnen ist.

Die Benzoylierung des aus (9) durch saure Hydrolyse erhaltenen Tetrols (10) kann so gelenkt werden, daß sich selektiv das Dibenzooat (11) bildet (82%, $F_p = 162^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -18.5$). Die OH-Gruppe am Verzweigungspunkt und die 6-OH-Gruppe sind erheblich weniger reaktiv. Bei der Mesylierung von (11) erhält man ein nicht trennbares Gemisch von Mono- (12) und Dimesylat ($\text{Ms} = \text{CH}_3\text{SO}_2$) (13). Mit Natriumethanolat entsteht daraus das Gemisch der Epoxide (14) und (16), die als Acetate (15) + (17) isoliert werden. Die Doppelbindung wird durch Umsetzung von (15) + (17) mit Natriumiodid und anschließende Eliminierung mit Phosphoroxidtrichlorid eingeführt; dabei entsteht einheitlich das Olefin (18) (69%, $[\alpha]_D^{20} = -85.9$).

Zur Einführung der Aminogruppe wird nach Hydrolyse zu (19) die Seitenkette durch selektive Benzoylierung zu (20) geschützt. Es gelingt jetzt, die freie allylständige Hydroxygruppe mit Stickstoffwasserstoffsaure/Triphenylphosphoran/Azodicarbonsäureester^[7] in das Azid (21) (72%, $[\alpha]_D^{20} = +53.3$) umzuwandeln, das die Stereochemie des Valienamins aufweist. Die Azidgruppe in (21) wird mit Triphenylphosphoran zum Phosphinimid umgesetzt^[8], das zur Amino-

- [4] J. van Alphen, Ind. Eng. Chem. 43, 141 (1951).
- [5] E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).
- [6] R. D. Balanson, V. M. Kobal, R. R. Schumaker, J. Org. Chem. 42, 393 (1977).
- [7] H. Loibner, E. Zbiral, Helv. Chim. Acta 59, 2100 (1976).
- [8] H.-J. Altenbach, H. Siegelmeier, M. Wilhelm, B. Voss, J. Lex, E. Vogel, Angew. Chem. 91, 1028 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 962 (1979).

Geminale Dialkylierung von Ketonen mit Grignard-Verbindungen und Methyltitan(IV)-chloriden^[**]

Von Manfred T. Reetz, Jürgen Westermann und Rainer Steinbach^[*]

Während Alkyltitan(IV)-Verbindungen in Zusammenhang mit Alkylaluminium-Verbindungen als Ziegler-Natta-Polymerisationskatalysatoren genutzt werden, ist über ihre Eignung als Agentien in der präparativen organischen Chemie praktisch nichts bekannt^[1a]. Wir beschreiben hier die Anwendung zur geminalen Dialkylierung von Ketonen. Setzt man die aus Ketonen (1) leicht zugänglichen *tert*-Alkylchlo-

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. J. Westermann, Dipl.-Chem. R. Steinbach
 Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
 Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn
 Neue Anschrift: Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

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