

Die beiden Syntheseblöcke (9) und (10) können unter den Bedingungen der  $\alpha$ -Glycosidsynthese bei Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AgClO}_4$  selektiv zum  $\alpha$ -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, Desacetylierung mit Natriummethanolat, 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 591 a]

- [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. Uhlenbruck, *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. Naiki, J. Fond, R. Ledeen, D. M. Marcus, *Biochemistry* 14, 4831 (1975).
- [5] H. Paulsen, X<sup>th</sup> International Symposium on Carbohydrate Chemistry, Sydney 1980.
- [6] H. Paulsen, W. Stenzel, *Chem. Ber.* 111, 2334, 2348 (1978).
- [7] T. Trunka, M. Černý, *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<sup>[\*\*]</sup>

Von Hans Paulsen und Fred R. Heiker<sup>[\*]</sup>

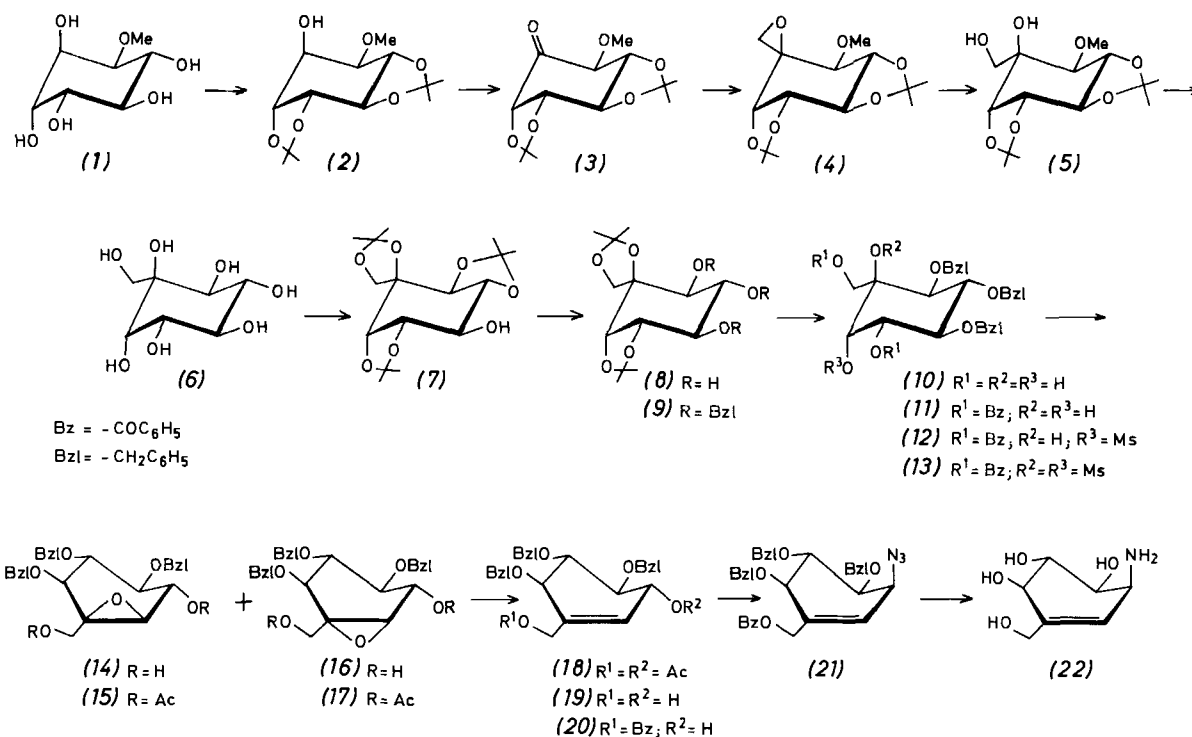
Valienamin (22), ein ungesättigtes Aminocyclitol-Derivat mit Seitenkette, ist ein Bestandteil der Aminoglycosid-Antibiotica vom Validamycin-Typ<sup>[1]</sup>, die sich durch fungizide Wirkungen bei geringer Toxizität auszeichnen. Vor allem aber ist Valienamin zentraler Baustein des Oligosaccharids Acarbose®, in welchem es an eine 6-Desoxy-D-glucose-Einheit geknüpft ist, die wiederum mit zwei Glucose-Bausteinen verbunden ist<sup>[2]</sup>. Mit Acarbose®, einem hochwirksamen Hemmstoff der  $\alpha$ -Glucosidasen 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<sup>[3]</sup>. Uns gelang jetzt die erste Synthese des Valienamins (22), und zwar der chiralen Verbindung.

Edukt ist Quebrachit (1) (2-O-Methyl-L-chiroinositol), der bei der Naturkautschuk-Herstellung als Nebenprodukt abfällt<sup>[4]</sup>. 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. Maaß, *Chem. Ber.*, im Druck.

gewandelt, die sich katalytisch mit Rutheniumtetroxid/Natriumperodat zum Keton (3) oxidieren läßt (63%,  $F_p = 86^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +1.6$ ). (3) bildet stereoselektiv mit Dimethylloxosulfoniummethyld<sup>[5]</sup> das Epoxid (4) (57%,  $F_p = 92^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +41.5$ ). Mit dem Anion des Dithian-Analogons *N*-Methylthioformaldin (5-Methylperhydro-1,3,5-dithiazin)<sup>[6]</sup> 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%,  $F_p = 86^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ ).



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 Tribenzylether (9) (75%,  $[\alpha]_D^{20} = -42.2$ ) zu gewinnen ist.

Die Benzoylierung des aus (9) durch saure Hydrolyse erhältlichen Tetrols (10) kann so gelenkt werden, daß sich selektiv das Dibenzoat (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 (Ms = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>) (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 Stickstoffwasserstoffsäure/Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester<sup>[7]</sup> in das Azid (21) (72%,  $[\alpha]_D^{20} = +53.3$ ) umzuwandeln, das die Stereochemie des Valienamins aufweist. Die Azidgruppe in (21) wird mit Triphenylphosphan zum Phosphinimid umgesetzt<sup>[8]</sup>, das zur Amino-

gruppe hydrolysiert werden kann. Die Abspaltung der Benzylether-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 591 b]

- [1] Y. Kameda, S. Horii, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 746, 747; T. Sumi, J. Antibiot. 32, S-91 (1979).  
[2] D. D. Schmidt, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, W. Wingender, E. Trusceit, 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.

- [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. Stegelmeier, 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<sup>[\*]</sup>

Von Manfred T. Reetz, Jürgen Westermann und Rainer Steinbach<sup>[\*]</sup>

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<sup>[1a]</sup>. Wir beschreiben hier die Anwendung zur geminalen Dialkylierung von Ketonen. Setzt man die aus Ketonen (1) leicht zugänglichen *tert*-Alkylchloro-

[\*] 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.