

bei welchem der Anstieg der ersten Bande das Rauschsignal signifikant überschreitet, liegt bei 7.7 bis 7.8 eV, wodurch eine obere Grenze für die adiabatische Ionisierungsenergie I_1^+ festgelegt wird (E. Heilbronner, J. Lecoultrre, persönliche Mitteilung).

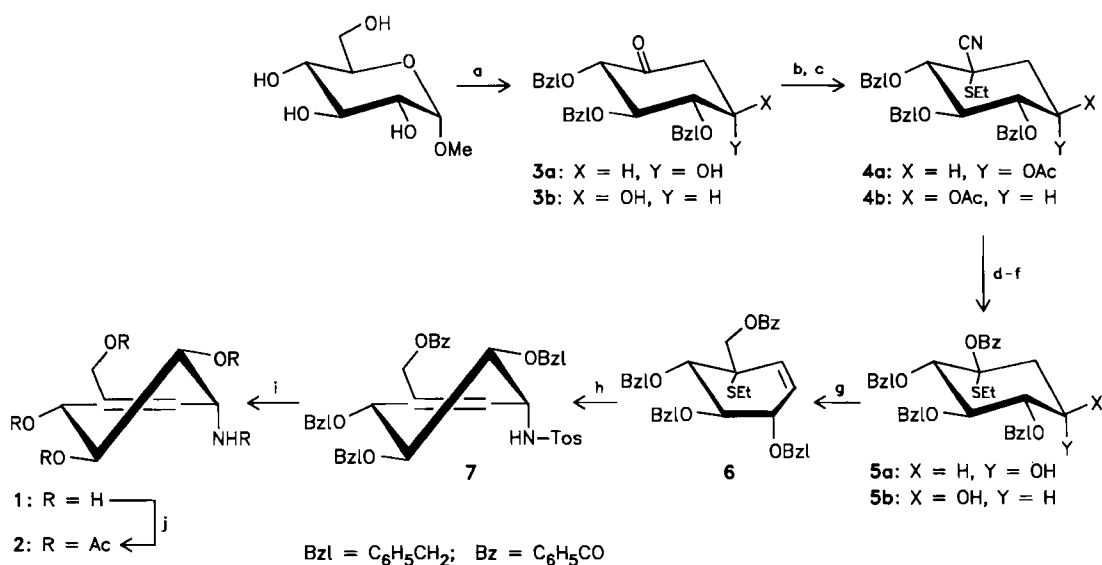
- [4] J. Heinze, *Angew. Chem.* 96 (1984) 823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 831.
 [5] M. Dietrich, J. Mortensen, J. Heinze, *Angew. Chem.* 97 (1985) 502; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 508.
 [6] H. Ohya-Nishiguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 2064.
 [7] Übersicht: H. Kurreck, B. Kirste, W. Lubitz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 173.
 [8] C. Heller, H. M. McConnell, *J. Chem. Phys.* 32 (1960) 1535.
 [9] W.-D. Fessner, H. Prinzbach, G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5857.
 [10] Aufgrund der relativen Intensitäten der ENDOR-Signale muß ein erheblicher Anteil der 16 γ -Protonen eine Kopplungskonstante nahe 0.025 mT haben.
 [11] P. R. Spurr, Bulusu A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, H. Fritz, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 99 (1987) 486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) Nr. 5.
 [12] Vgl. E. Haselbach, T. Bally, Z. Lanyiova, P. Baertschi, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 583; H. D. Roth, M. L. M. Schilling, T. Mukai, T. Miyashi, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5815.
 [13] W. Koch, F. Maquin, D. Stahl, H. Schwarz, *Chimia* 39 (1985) 376.

Synthese von Valienamin**

Von Richard R. Schmidt* und Arnim Köhn

Valienamin 1 hat interessante biologische Eigenschaften. Neben seiner inhibitorischen Wirkung gegenüber α -Glucosidasen^[1,2] wirkt es auch antibiotisch^[2]. Viel bedeu-

das Racemat^[6] oder (mit 3a als Edukt) ein Diastereomergemisch^[7]. Für die entscheidende diastereospezifische allylische Aminierung eines alkoxy-substituierten Cyclohexens wählten wir die [2,3]-sigmatrope Verschiebung einer Sulfimidgruppe^[8] als Reaktionsschritt^[9] (siehe Schema 1). Edukt ist das Cyclit-Derivat 3a,b, das aus dem käuflichen Methyl- α -D-glucopyranosid via Ferrier-Umlagerung in insgesamt sechs einfachen Stufen als 4:1-Diastereomergemisch in 40% Gesamtausbeute erhalten werden kann^[7,10]. Zur Einführung der C₁-Seitenkette und zur Vorbereitung der sigmatropen Verschiebung wurde das 4:1-Diastereomergemisch (ohne Trennung) mit Ethanthiol unter HCl-Katalyse in das Thioether-Derivat übergeführt und daraus nach einer Methode von Reetz und Müller-Stärke^[11] mit Trimethylsilylcyano- und Zinn(IV)-chlorid als Katalysator das α -Ethylthionitril-Derivat 4a,b (4:1-Diastereomergemisch) synthetisiert. Reduktion der Nitrilgruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) lieferte direkt den entsprechenden Aldehyd, der durch anschließende Reduktion mit LiAlH₄ und selektive Benzoylierung mit Benzoylcyano- (BzCN)^[5] in guter Ausbeute zum Cyclit-Derivat 5a,b (4:1-Diastereomergemisch) führte. Dieses Produktgemisch wurde durch Behandlung mit Triphenylphosphan/Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) regio- und stereospezifisch zu Verbindung 6 dehydratisiert. Iminierung der Thioethergruppe mit Chloramin T im



Schema 1. Synthese von Valienamin 1 aus Methyl- α -D-glucopyranosid. a) Sechs Stufen, siehe Text und [10]; b) EtSH/MeOH, HCl; Ac₂O, Pyridin (86%); c) Me₃Si-CN, SnCl₄, CH₂Cl₂, 0°C (85%); d) DIBAH, CH₂Cl₂/Petrolether, -70°C bis Raumtemperatur (RT) (78%); e) LiAlH₄, Tetrahydrofuran, 0°C - RT (85%); f) BzCN, CH₃CN/NEt₃, -15°C (73%); g) PPh₃, DEAD, Toluol, RT (79%); h) Chloramin T, BTAC, CH₂Cl₂, RT (78%); i) NH₃(fl.), Na, -70°C (58%); j) Ac₂O, Pyridin (quantitativ).

tender ist jedoch sein Vorkommen als zentraler Baustein mehrerer komplizierter Aminoglycosid-Antibiotica, zum Beispiel den Validamycinen^[3], und einer Reihe pseudooligosaccharidischer α -Glucosidasen-Inhibitoren, wozu auch Acarbose zählt^[1,4].

Die Valienaminsynthese von Paulsen und Heiker führte ausgehend von (+)-Quebrachit vielstufig zum optisch aktiven Valienamin^[5]. Weitere Synthesen lieferten entweder

Zweiphasenverfahren mit Benzyltriethylammoniumchlorid (BTAC) in Dichlormethan lieferte diastereospezifisch und in sehr guter Ausbeute direkt das Valienamin-Derivat 7. Die Schutzgruppen wurden mit Natrium in flüssigem Ammoniak entfernt^[12]. Zur Charakterisierung wurde das erhaltene Valienamin 1 zur bekannten Verbindung 2 peracetyliert^[6].

Eingegangen am 21. Januar 1987 [Z 2061]

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. A. Köhn
 Fakultät für Chemie der Universität
 Postfach 5560, D-7750 Konstanz

[**] α -Glucosidasen-Inhibitoren, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. - 3. Mitteilung: [4].

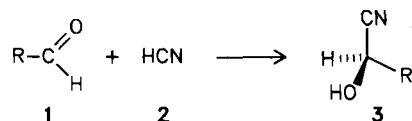
[1] E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, D. D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem.* 93 (1981) 738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 744; B. Junge, H. Böshagen, J. Stoltefuß, L. Müller in U. Brodbeck (Hrsg.): *Enzyme Inhibitors*. Verlag Chemie, Weinheim 1980, S. 123, zit. Lit.

- [2] Y. Kameda, N. Asano, M. Yoshikawa, K. Matsui, *J. Antibiot.* 33 (1980) 1575; T. Takehara, E. Newbrun, C. I. Hoover, *Caries Res.* 19 (1985) 266.
- [3] T. Isawa, H. Yamamoto, M. Shibata, *J. Antibiot.* 23 (1970) 595.
- [4] A. Köhn, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 775, zit. Lit.
- [5] H. Paulsen, F. R. Heiker, *Angew. Chem.* 92 (1980) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 904; *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 2180.
- [6] S. Ogawa, T. Toyokuni, T. Suami, *Chem. Lett.* 1980, 713; 1981, 947; S. Ogawa, T. Toyokuni, M. Omata, N. Chida, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 455; S. Ogawa, N. Chida, T. Suami, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1203; T. Toyokuni, S. Ogawa, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 1161.
- [7] N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5327.
- [8] W. Ando, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 179; R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* 91 (1979) 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 563.
- [9] A. Köhn, Dissertation, Universität Konstanz 1987.
- [10] D. Semeira, M. Phillippe, J.-M. Delaumeny, A.-M. Sepulchre, D. Gero, *Synthesis* 1983, 710. Diese Methode wurde verbessert: A. Köhn, unveröffentlichte Ergebnisse (1984) (siehe [9]); S. Mirza, L.-P. Molleyres, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 989.
- [11] M. T. Reetz, H. Müller-Stärke, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3301.
- [12] E. J. Reist, V. J. Bartuska, L. Goodman, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 3725; V. G. Nayah, R. C. Whistler, *ibid.* 34 (1969) 97.

Enzymkatalysierte Cyanhydrin-Synthese in organischen Lösungsmitteln

Von Franz Effenberger*, Thomas Ziegler und Siegfried Förster

Pfeil et al. haben die enantioselektive Addition von Blausäure 2 an Benzaldehyd und zahlreiche andere Aldehyde 1 in Gegenwart des Enzyms Mandelonitril-Lyase („(R)-Oxynitrilase“) zu optisch aktiven (R)-Cyanhydrinen 3 beschrieben^[1]. In den bisher ausschließlich angewendeten wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Systemen läuft jedoch neben der enzymkatalysierten Addition auch die chemische Addition ab, die zu Racematen führt, so daß häufig nur mäßige optische Ausbeuten bei der Reaktion erhalten werden^[1c].



Die leichte Zugänglichkeit^[2] der Mandelonitril-Lyase (E.C. 4.1.2.10) aus Bittermandeln (*prunus amygdalus*) und die große Bedeutung optisch aktiver Cyanhydrine zur Gewinnung optisch aktiver Aminoalkohole^[1c], α -Hydroxycarbonsäuren, Pyrethroid-Insektizide^[3a], Imidazole und Heterocyclen^[3b] veranlaßte uns, diese Reaktion eingehender zu untersuchen. Unser Ziel war die präparative Herstellung von Cyanhydrinen mit möglichst hoher Enantiomerenreinheit.

In Wasser/Ethanol führte die Variation der Reaktionsbedingungen (pH-Wert, Temperatur, Konzentration) zu keinen wesentlichen Verbesserungen gegenüber den früheren Befunden^[1]. Bei Verwendung von organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, in denen enzymkatalysierte Reaktionen ebenfalls ablaufen können^[4], wird die chemische Reaktion jedoch weitgehend unterdrückt, während die enzymatische Cyanhydrinbildung nur etwas verlangsamt wird (Abb. 1). Dadurch nimmt die Enantiomerenreinheit der Cyanhydrine deutlich zu.

[*] Prof. Dr. F. Effenberger, Dr. T. Ziegler, Dr. S. Förster
Institut für Organische Chemie der Universität
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Unter den von uns geprüften organischen Lösungsmitteln erwies sich Ethylacetat als am besten geeignet; die erzielte Enantiomerenreinheit ist höher als in H₂O/EtOH. Das Enzym kann dabei auf Trägern fixiert eingesetzt werden, es ist reisolierbar und kann wiederverwendet werden. Von den untersuchten Trägermaterialien ECTEOLA-Cellulose, DEAE-Cellulose, Glasperlen und Cellulose eignet sich Cellulose am besten.

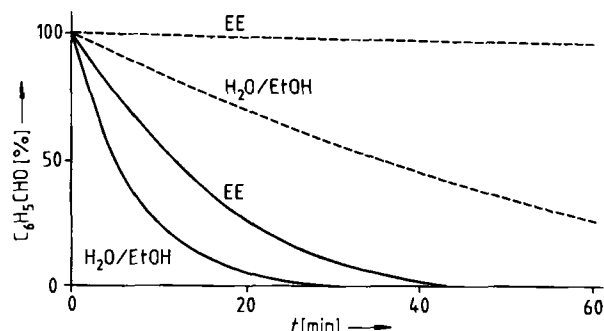


Abb. 1. Geschwindigkeit der chemischen (---) und enzymatischen Addition (—) von HCN an Benzaldehyd (Anfangskonzentration $5 \cdot 10^{-3}$ M) in H₂O/EtOH und in Ethylacetat(EE)/Cellulose.

Bei den früheren Untersuchungen^[1] war lediglich aus den Drehwerten der erhaltenen Produkte auf die optische Ausbeute geschlossen worden. Da nur Mandelsäurenitril in reiner Form bekannt war, war nur im Falle der Reaktion von Benzaldehyd mit Blausäure auf diese Weise eine Aussage über die optische Reinheit des Produkts möglich; im allgemeinen lassen aber die Drehwerte keine genauen Aussagen über die optische Reinheit einer Verbindung zu. Außerdem können Cyanhydrine sehr leicht über die Gleichgewichtsreaktion racemisieren. Wir haben daher die erhaltenen Cyanhydrine mit (R)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäurechlorid [(R)-(+)-MTPA-Chlorid]^[5] in die diastereomeren Ester überführt und deren optische Reinheit gaschromatographisch ermittelt. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der von uns durchgeführten enzymatischen Cyanhydrinsynthesen einerseits in H₂O/EtOH (nach ^[1b]) und andererseits in Essigester einander gegenübergestellt.

Tabelle 1. Enzymatische Bildung von Cyanhydrinen 3 in H₂O/EtOH (siehe Arbeitsvorschrift A) und in Ethylacetat(EE)/Cellulose (siehe Arbeitsvorschrift B).

| Aldehyd 1 | 3 in H ₂ O/EtOH | | | 3 in EE/Cellulose | | |
|----------------------------|----------------------------|-----------|--------|-------------------|-----------|--------|
| | Reakt.-zeit [h] | Ausb. [%] | ee [a] | Reakt.-zeit [h] | Ausb. [%] | ee [a] |
| Benzaldehyd | 1 | 99 | 86 | 2.5 | 95 | 99 |
| 3-Phenoxybenzaldehyd | 5 | 99 | 10.5 | 192 | 99 | 98 |
| Furfural | 2 | 86 | 69 | 4 | 88 | 98.5 |
| Nicotinaldehyd | 2.5 | 78 | 6.7 | 4.5 | 89 | 14 |
| Crotonaldehyd | 1.5 | 68 | 76 | 3 | 68 | 97 |
| Phenylacetaldehyd | 4 | 82 | 27 | 4.5 | 95 | 40 |
| 3-Methylthiopropionaldehyd | 3 | 87 | 60 | 6.5 | 97 | 80 |
| Pivalaldehyd | 2.5 | 56 | 45 | 4.5 | 78 | 73 |
| Butyraldehyd | 2 | 75 | 69 | 4.5 | 75 | 96 |

[a] Als (R)-(+)-MTPA-Derivate.