

Doch obwohl die Kristallisation von **1** in dieser oszillierenden Weise geschieht, konnten wir die Enantiomere durch einen cyclischen Entrainment-Prozeß erfolgreich trennen, indem wir mit dem gewünschten Enantiomer impften und die Kristalle genau vor dem Einsetzen der ersten Oszillation sammelten, wozu es erforderlich ist, den Kristallisationsvorgang sorgfältig zu überwachen.

Experimentelles

Folgende Bedingungen waren für den Entrainment-Prozeß günstig: Lösungsmittelgemisch aus Diisopropylether und 2-Propanol 90/10 (w/w); $T = 20^\circ\text{C}$, 1 kg Lösungsansatz mit $C_0 = 16.6\text{--}17.1\%$, $E_0 = +$ oder -0.28% ; Rührgeschwindigkeit 500 Upm, Impfen mit 50 mg Enantiomer pro Cyclis, Kristallisationsdauer 30–60 min; Ausbeute ca. 6 g Enantiomer pro Cyclis mit 85–90% ee. Unter diesen Bedingungen erhielten wir in einer Serie von zehn aufeinanderfolgenden Cyclen 31.9 g (–)-**1** und 31.1 g (+)-**1** mit jeweils 86% ee und nach einmaligem Umkristallisieren 25.6 bzw. 24.8 g der reinen Lactam-Enantiomere.

Eingegangen am 16. Februar 1996 [Z8827]

Stichworte: Enantiomerentrennung • Kristallisation • Lactame • Oszillierendes Verhalten

- [1] J. J. C. Taylor, A. G. Sutherland, C. Lee, R. Wilson, S. Thomas, S. M. Roberts, C. Evans, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1120; C. Evans, S. M. Roberts, K. A. Skoberu, A. G. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 589.
- [2] B. L. Bray, S. C. Dolar, B. Halter, J. W. Lackey, M. B. Schilling, D. J. Tapolczay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4483; für Alternativwege zu carbocyclischen Nucleosiden und wichtige Literaturzitate siehe: B. M. Trost, D. Stenkamp, S. R. Pulley, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 568.
- [3] J. W. Daly, D. Ukena, R. A. Olsson, *Can. Physiol. Pharmacol.* **1987**, 65, 365.
- [4] C. Evans, R. McCague, S. M. Roberts, A. G. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 656.
- [5] V. E. Marquez, M.-I. Lim, *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 1; J. W. Daly, D. Ukena, R. A. Olsson, *J. Physiol. Pharmacol.* **1987**, 65, 365.
- [6] S. J. C. Taylor, R. McCague, R. Wisdom, C. Lee, K. Dickson, G. Ruecroft, F. O'Brien, J. Littlechild, J. Bevan, S. M. Roberts, C. T. Evans, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1117.
- [7] (+)- oder (–)-**1**: Schmp. 95°C , $\Delta H_f = 17.8\text{ kJ mol}^{-1}$; (±)-**1**: Schmp. 56°C , $\Delta H_f = 15.2\text{ kJ mol}^{-1}$; der für ein Konglomerat berechnete Schmp. ist 55.8°C (vgl. Lit.[9]); die Temperaturabhängigkeit von ΔH wird in dieser Berechnung vernachlässigt. Die Festkörper-IR-Spektren des Racemats und der Enantiomere sind identisch.
- [8] A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 215.
- [9] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York, **1981**; überarbeitete Neuauflage: Krieger, Malabar, FL, USA, **1994**.
- [10] M.-J. Brienne, A. Collet, J. Jacques, *Synthesis* **1983**, 704.
- [11] A. Collet in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10 (Hrsg.: D. N. Reinhoudt), Pergamon, Oxford, **1996**, Kapitel 5; siehe auch: *Chirality and Industry* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1992**.
- [12] Folgende Einheiten werden in dieser Zeitschrift durchgängig verwendet: In σ g des Lösungsmittels ist die Löslichkeit S oder die Konzentration C eines Gemischs aus d g des (+)-Enantiomers und l g des (–)-Enantiomers definiert als $(d + l)/(d + l + \sigma)$ in Gew.-% (im Text nur mit % angegeben) und der Enantiomerenüberschuß E als $(d - l)/(d + l + \sigma)$, ebenfalls in Gew.-%. C und E entsprechen den vertikalen bzw. horizontalen Achsen des Phasendiagramms in Abbildung 1. E/C entspricht ee und damit dem üblichen Enantiomerenüberschuß in einem Gemisch.
- [13] Es gibt bisher sehr wenige Beispiele für Konglomerate mit einem α -Wert größer als 3: *N*-Acetyl- und *N*-Butyrylprolin haben α -Werte von 3.34 bzw. 3.24 in Wasser bei 30°C : C. Hongo, M. Shibasaki, S. Yamada, I. Chibata, *J. Agric. Food Chem.* **1976**, 24, 903.
- [14] Vgl. Lit.[9], S. 233–235; ein α -Wert größer 2 verringert die Größe des für ein Entrainment geeigneten Gebiets im Phasendiagramm (geringere Produktivität) und wirkt sich auf die Stabilität der Übersättigung des nicht geimpften Enantiomers nachteilig aus, so daß es zu spontaner Keimbildung dieses Enantiomers kommt.
- [15] Wir fanden heraus, daß die Oszillationsfrequenz mit dem Übersättigungsgrad und der Rührgeschwindigkeit steigt; jedoch ist der Zusammenhang komplex und wurde bisher nicht weiter untersucht.
- [16] B. S. Green, M. Knossow, *Science* **1981**, 214, 795; siehe auch R. J. Davey, S. N. Black, L. J. Williams, D. McEwan, E. Sadler, *J. Cryst. Growth* **1990**, 102, 97.

Die Struktur von Maitotoxin – I: Konfiguration der C1-C14-Seitenkette **

Makoto Sasaki, Nobuaki Matsumori, Takahiro Maruyama, Taro Nonomura, Michio Murata, Kazuo Tachibana* und Takeshi Yasumoto

Maitotoxin (MTX) **1** wurde als eines der für die Vergiftung von Meeresfrüchten verantwortlichen Toxine entdeckt; später stellte sich heraus, daß es von den Dinoflagellaten *Gambierdiscus toxicus* produziert wird^[1]. MTX ist das größte bekannte Nichtbiopolymer ($M_r = 3422$)^[2] und ist damit auch unter Synthese-Gesichtspunkten ein äußerst interessanter Naturstoff. Zudem weist MTX bemerkenswerte biologische Wirkungen auf: Insbesondere ist es für Säugetiere extrem toxisch (Letaldosis 50 ng kg^{-1} , Maus, i.p.) und wird hierin nur von einigen wenigen Eiweißtoxinen übertroffen^[2b, 3]. Die Aufklärung seiner Struktur ist daher eine der interessantesten Herausforderungen in der Naturstoffchemie. In dieser und der folgenden Zeitschrift^[20] werden wir über die vollständige Strukturbestimmung und die absolute Konfiguration von **1** berichten.

Bei der stereochemischen Analyse von MTX gelang es uns kürzlich, die relative Konfiguration entlang der Polyetherseinheit zu bestimmen, die alle Etherringe von A bis F' umfaßt^[4]. Nun war noch die Konfiguration beider Seitenketten (C1-C14 und C135-C142) unbekannt. Unsere Strategie basiert auf der diastereospezifischen Synthese von Fragmenten und deren stereochemischer Analyse anhand von NMR-Daten ($^2,3J_{\text{CH}}$ und $^3J_{\text{HH}}$)^[4]. Bei der Bestimmung der Konfiguration durch Synthese werden alle möglichen Diastereomere auf herkömmlichen Wegen hergestellt und ihre spektroskopischen Daten mit denen eines entsprechenden Naturstoffs verglichen. Im Fall der C1-C14-Seitenkette von MTX mit sieben asymmetrischen Kohlenstoffatomen gibt es 128 Stereoisomere. Wir haben gezeigt, daß die Zahl der Kandidaten, deren Synthese erforderlich ist, durch sorgfältige Auswertung der NMR-Daten des Naturstoffs beträchtlich verringert werden kann^[4, 5]. Wir versuchten daher zunächst, für die C1-C14-Seitenkette diese Auswahl an zu synthetisierenden Diastereomeren zu treffen. Für den Teil C5-C9 wurde die Konfiguration anhand von weitreichenden C-H- und H-H-Kopplungen ($^2,3J_{\text{CH}}$ und $^3J_{\text{HH}}$) bereits zu $5R^*$, $7R^*$, $8R^*$ und $9S^*$ bestimmt^[5]. Für den Teil C9-C12 versagte diese Methode wegen starker Überlappung und Verbreiterung der entsprechenden ^1H -NMR-Signale. Dagegen war die herkömmliche NOE-Analyse sehr aufschlußreich (Abb. 1), da der Teil C9-C12 eine recht starre Konformation einzunehmen scheint (es ist bekannt, daß 1,2-disubstituierte Ethane die *anti*-Orientierung bevorzugen). Ein NOE-Effekt zwischen H-7 und H-10 ($\delta = 2.03$) sowie Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H-9/H-10}}$ (7.9 und 3.2 Hz) deuten darauf hin, die Kette C8-C9-C10-C11 die gestreckte Konformation einnimmt, was uns die Zuordnung von H₂-10 bei $\delta = 1.81$ und 2.03 als H₂-10 bzw. H_β-10 erlaubte. NOE-Effekte, die aus der wahrscheinlichen 1,3-*syn*-Wechselwirkung zwischen H-9/H-11 ($\delta = 1.47$) und H_β-10/H₃-146 herrühren, waren Hinweise auf die gestreckte Konformation des Abschnitts C9-C10-C11-C12

[*] Prof. Dr. K. Tachibana, Dr. M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, Prof. Dr. M. Murata
Department of Chemistry, School of Science, The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)
Telefax: Int. +3/5800-6898
E-mail: ktachi@chem.s.u-tokyo.ac.jp
Prof. Dr. T. Yasumoto
Faculty of Agriculture, Tohoku University (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.

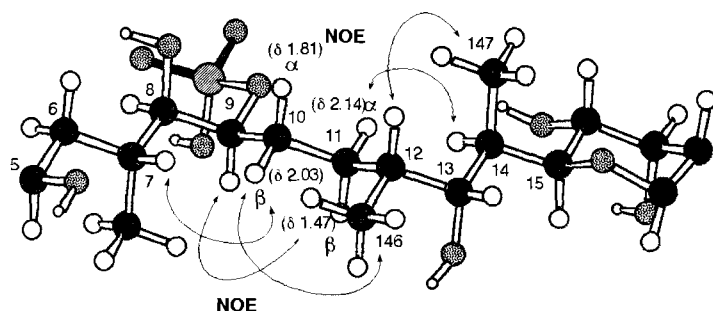
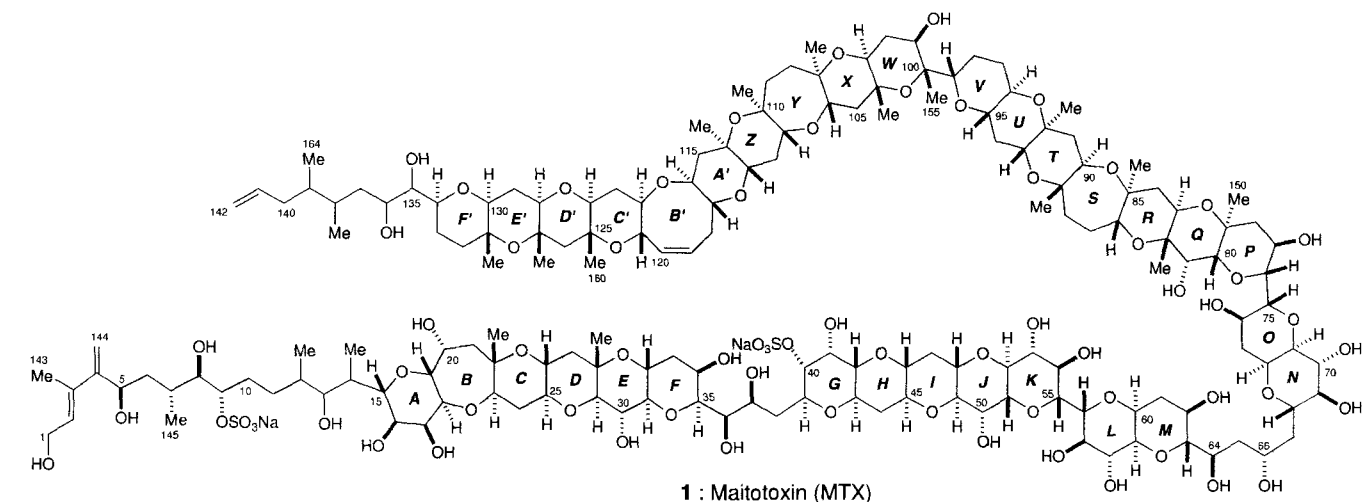


Abb. 1. Die abgeleitete Konformation der C1-C14-Seitenkette von Maitotoxin mit den stereospezifischen Zuordnungen für H₂-10 und H₂-11. Die Pfeile kennzeichnen die für die Ableitung der Konformation von C8-C12 wichtigen NOE-Effekte.

mit folgenden stereospezifischen Zuordnungen für H₂-11: H-11 ($\delta = 1.47$) ist ein β - und H-11 ($\delta = 2.14$) ein α -Proton (Abb. 1). Ein intensives Kreuz-Signal, verursacht von C146/H₂-11, in phasenempfindlichen HMBC-Spektren^[6] (HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation) legte für den Diederwinkel C146-C12-C11-H₂-11 einen Wert von fast 180° nahe. Weiterhin wies die im Vergleich zu $^3J_{H_{\alpha}-11/H-12}$ viel größere Kopplungskonstante $^3J_{H_{\beta}-11/H-12}$, die aus der Intensität der Kreuz-Signale im DQF-COSY (Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy) geschätzt wurden, darauf hin, daß H₂-11 *anti*-ständig zu H-12 ist. Die doppelten stereospezifischen Zuordnungen für H-9/H₂-10 und H₂-11/H-12 ließen daher auf die Beziehung 9S*/12R* schließen.

Anders als für C9-C12 konnten die relativen Konfigurationen von C12, C13 und C14 durch NOE-Analyse wegen des vermuteten Vorhandenseins von zwei sich ineinander umwandelnden Konformere kaum zugeordnet werden^[7]. Dennoch gelang es, die Beziehung zwischen C12 und C13 anhand der Kopplungskonstanten $^3J_{H,H}$ und $^{2,3}J_{H,C}$ zu bestimmen, da diese anders als die NOE-Effekte als gewichtete Mittelwerte für jedes Konformer gegeben waren. Wie Abbildung 2 zeigt, offenbart der kleine Wert für $^3J_{H-12/H-13}$ von 4.0 Hz, daß das H-12/H-13-*gauche*-Konformer überwiegt. Betragsmäßig große $^3J_{C-11/H-13}$ - und kleine $^2J_{H-12/C-13}$ -Werte, die durch HETLOC-Spektren bestimmt wurden^[8] (HETLOC: Pulssequenz für die Bestimmung von heteronuclearen weitreichenden Kopplungen) wiesen auf die *anti*-Orientierung von C11/H-13 bzw. H-12/13-OH hin (Abb. 2)^[5a,9]. Die Beziehung zwischen C14 und C15 konnte zweifelsfrei auf der Basis von Kopplungskonstanten ($^2J_{H-14/H-15} = 1$ Hz, $^3J_{C147/H-15} = 6$ Hz, $^2J_{C-15/H-14} = \pm 1$ Hz) zu-

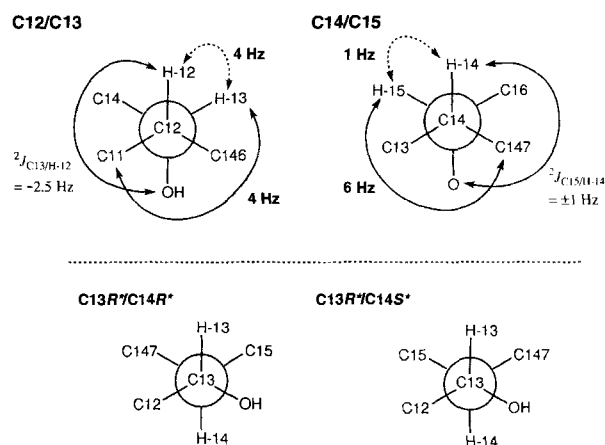
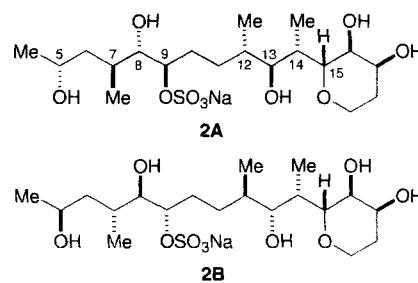


Abb. 2. Newman-Projektionen entlang der C12/C13- und C14/C15-Bindungen mit vicinalen H-H-Kopplungskonstanten ($^3J_{H,H}$ gestrichelte Linien) und geminalen/vicinalen C-H-Kopplungskonstanten ($^{2,3}J_{C,H}$, durchgezogene Linien) sowie die der beiden H-13/H-14-*anti*-Diastereomere. Die $^2J_{C,H}$ -Werte sind bekanntermaßen abhängig vom Diederwinkel zwischen einem Proton und einem Sauerstoffatom in der vicinalen Position und werden daher verwendet, um die Rotationskonformationen zwischen H-12/13-OH und H-14/15-O abzuleiten [9]. Der Wert für $^2J_{C15/H-14}$ (± 1 Hz) wurde durch Messung eines phasenempfindlichen HMBC-Spektrums erhalten, bei dem die Vorzeichen der Kopplungskonstanten nicht bestimmt werden [6].

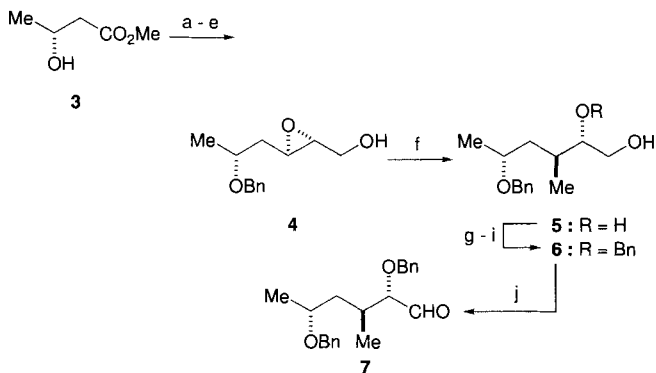
geordnet werden. Jedoch konnte die relative Konfiguration zwischen C13 und C14 wegen der vorherrschenden Konformation mit der *anti*-H-13/H-14-Anordnung, in der die Diastereomere nicht unterscheidbar waren, nicht bestimmt werden, da in beiden Fällen die resultierenden Kopplungskonstanten $^3J_{C,H-13}$ und $^{2,3}J_{C,H-14}$ (H-13/C15, H-13/C147, H-14/C12 und H-14/13-OH) für die *gauche*-Wechselwirkungen ähnliche Werte annehmen würden (Abb. 2).

Als Konfiguration für die Seitenkette ergaben sich aus diesen Daten die Möglichkeiten **2A** und **2B**, mit umgekehrter diaste-



reomerer Beziehung zwischen C13 und C14. Um diese Beziehung zuzuordnen und außerdem die aus den NMR-Daten zwischen C9, C12 und C13 abgeleiteten Beziehungen zu bestätigen, sollten die diastereomeren Fragmente **2A** und **2B** synthetisiert und ihre NMR-Daten mit denen von MTX verglichen werden^[4b]. Diese Fragmente wurden zudem entworfen, um die asymmetrischen Zentren, deren Konfigurationen bereits bestimmt waren (C5-C8 und C15-C17), miteinzubeziehen, um die chemischen Verschiebungen im ¹H- und im ¹³C-NMR-Spektrum des Naturstoffs mit den Fragmenten zu reproduzieren.

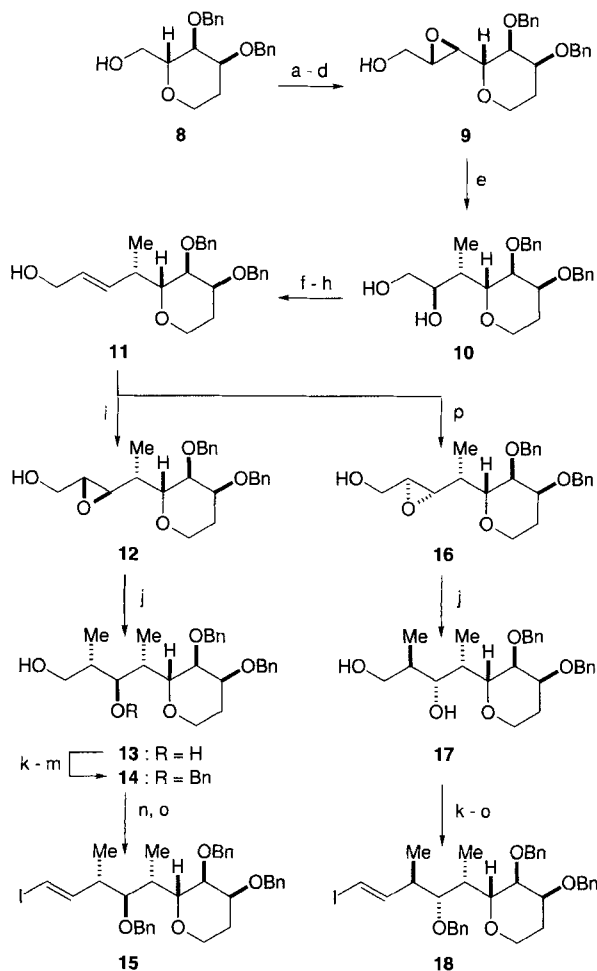
Die Synthese des Aldehyds **7**, der linken Hälfte von **2A**, ging aus von Methyl-(S)-(+)-3-hydroxybutyrat (S)-(+)-**3** (Schema 1), das über die folgende Sequenz in den Epoxyalkohol **4**



Schema 1. Synthese von **7**. a) BnOC(=NH)CCl_3 , TiOH (kat.), CH_2Cl_2 /Hexan (2/1), 0 °C, 84%; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C; c) $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Me}$, Benzol, RT, 70% (zwei Stufen); d) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C, 92%; e) $t\text{BuOOH}$, (-)-Diethyltartrat, Ti(OiPr)_4 , CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb, -20 °C, 77%; f) AlMe_3 , CH_2Cl_2 /Hexan (1/3), RT; g) MMTrCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , RT, 62% (zwei Stufen); h) NaH , BnBr , DMF, RT; i) $p\text{TsOH}$ (kat.), CH_2Cl_2 /MeOH (1/1), RT, 72% (zwei Stufen); j) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C → RT. Bn = Benzyl, TiOH = Trifluormethansulfonsäure, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid, RT = Raumtemperatur, MMTr = p -Methoxyphenyldiphenylmethyl, DMF = N,N -Dimethylformamid, $p\text{TsOH}$ = p -Toluolsulfonsäure, DMSO = Dimethylsulfoxid.

überführt wurde: 1) Schützen als Benzylether, 2) Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H), 3) Wittig-Homologisierung, 4) Reduktion zum Allylalkohol und 5) asymmetrische Sharpless-Epoxidierung^[10]. Die C7-Methylgruppe^[11] wurde durch regioselektive Epoxidöffnung mit Trimethylaluminium^[12] unter Bildung des *vic*-Diols **5** eingeführt. Bei dieser Umwandlung wurde das regioisomere 1,3-Diol nicht gebildet. Durch Standard-Schutzgruppenmanipulation wurde **5** zum primären Alkohol **6** umgesetzt, der unter Swern-Bedingungen zum gewünschten Aldehyd **7** oxidiert wurde. Das Enantiomer von **7** wurde analog ausgehend von (R)-(-)-**3** erhalten.

Die Herstellung des Vinylidids **15**, das der rechten Hälfte von **2A** entspricht, ging aus vom optisch aktiven Alkohol **8**^[13] (Schema 2). Swern-Oxidation von **8**, nachfolgende Wittig-Olefinierung und DIBAL-H-Reduktion lieferten den Allylalkohol, der in einer asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung den Epoxyalkohol **9** gab. Dessen Umsetzung mit Trimethylaluminium^[12] lieferte das *vic*-Diol **10** als einziges Regioisomer, das durch Periodat-Oxidation, Horner-Emmons-Olefinierung und DIBAL-H-Reduktion in den Allylalkohol **11** überführt wurde. Asymmetrische Sharpless-Epoxidierung von **11** und regioselektive Öffnung des entstandenen Epoxids **12** mit Lithiumdimethylcuprat^[14] führten zum 1,3-Diol **13** (>90% Regioselektivität), das zum primären Alkohol **14** verethert wurde. Swern-Oxidation von **14** und Umsetzung des resultierenden Aldehyds mit Iodoform und CrCl_2 ^[15] lieferten das (*E*)-Vinylidid **15**. Analog

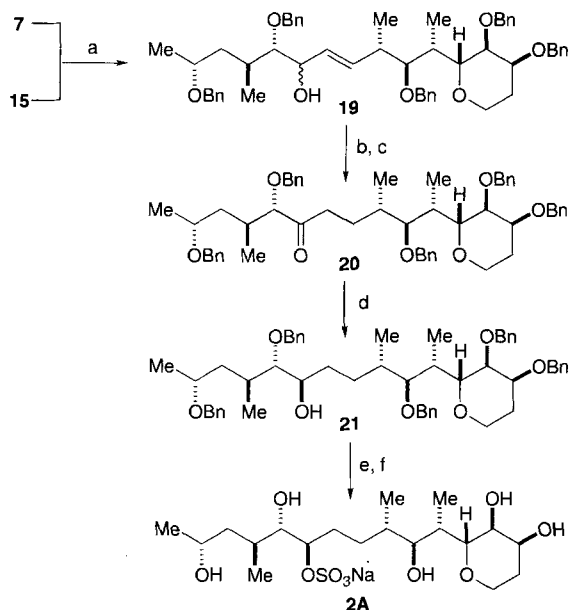


Schema 2. Synthese der diastereomeren Vinylidide **15** und **18**. a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C → RT; b) $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Me}$, Benzol, RT, 73% (zwei Stufen); c) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C, 88%; d) $t\text{BuOOH}$, (+)-Diethyltartrat, Ti(OiPr)_4 , CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb, -20 °C, 85%; e) AlMe_3 , CH_2Cl_2 /Hexan (1/2), 0 °C; f) NaIO_4 , THF/ H_2O (2/1), RT, 68% (drei Stufen); g) $(i\text{PrO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $t\text{BuOK}$, THF, -78 °C, 68% (drei Stufen); h) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C, 96%; i) $t\text{BuOOH}$, (-)-Diethyltartrat, Ti(OiPr)_4 , CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb, -20 °C; j) MeCuLi , Et_2O , -20 °C, dann NaIO_4 , THF/ H_2O (2/1), RT, 68% (drei Stufen); k) TrCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 82%; l) NaH , BnBr , TBAI (kat.), DMF, RT; m) $p\text{TsOH}$ (kat.), MeOH, RT, 82% (zwei Stufen); n) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C → RT; o) CHI_3 , CrCl_2 , THF, 0 °C, 77% (zwei Stufen); p) $t\text{BuOOH}$, (+)-Diethyltartrat, Ti(OiPr)_4 , CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb, -20 °C. Tr = Triphenylmethyl, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

wurde das diastereomere Iodid **18** ausgehend von **11** über den Epoxyalkohol **16** durch Verwendung des antipodalen Tartrats in der Sharpless-Epoxidierung hergestellt.

Die entscheidende $\text{NiCl}_2/\text{CrCl}_2$ -vermittelte Kupplung^[16] von **7** und **15** lieferte den Allylalkohol **19** in 52% Ausbeute (bezogen auf **15**, Schema 3) als 1:1-Diastereomengemisch (500-MHz-¹H-NMR-Spektrum). Pyridiniumdichromat-Oxidation von **19** führte zum α,β -ungesättigten Keton, das mit NaHTe ^[17] zum Keton **20** reduziert wurde. Die chelatkontrollierte Reduktion des Ketons **20** mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ verlief hoch stereoselektiv^[18] zum gewünschten Alkohol **21**. Schließlich führte die Sulfatbildung mit **21** sowie nachfolgender Ionenaustausch zum Natriumsalz, und die Hydrogenolyse der Benzylether mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ lieferte die Zielverbindung **2A**. Ähnlich wurde das Diastereomer **2B** aus dem Enantiomer von **7** und dem Iodid **18** aufgebaut.

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Signallagen von **2A** stimmen mit denen von MTX besser überein als die von **2B** (Tabelle 1); ins-



Schema 3. Synthese von **2A**. a) CrCl_2 , NiCl_2 (kat.), DMSO, RT, 52%; b) PDC, 4-Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , RT, 91%; c) NaHTE , EtOH, RT, 79%; d) $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, Et_2O , -15°C , 94%; e) $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$, Pyridin, RT, dann Ionenaustausch, quant.; f) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH, RT, quant. PDC = Pyridiniumdichromat.

Tabelle 1. Ausgewählte ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen von Maitotoxin (MTX) und der Fragmente **2A** und **2B** in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}/[\text{D}_4]\text{Methanol}$ (1/1).

Position	^1H -NMR [a]			Position	^{13}C -NMR [b]		
	MTX	2A	2B		MTX	2A	2B
7	2.35	2.14	2.14	7	33.1	33.0	33.1
8	3.93	3.93	3.94	8	77.7	77.7	77.7
9	4.73	4.71	4.71	9	81.5	82.0	81.8
10 _a	1.81	1.77	1.80	10	28.6	28.3	28.0
10 _b	2.03	1.97	2.02				
11 _a	2.14	2.16	2.21	11	26.7	26.8	27.8
11 _b	1.47	1.42	1.45				
12	1.66	1.63	1.68	12	37.0	37.1	37.1
13	3.50	3.43	3.51	13	78.8	78.8	80.5
14	2.30	2.29	2.28	14	35.8	35.4	35.5
15	4.29	4.20	3.88	15	74.8	75.7	79.9
145	1.04	0.97	0.97	145	17.4	17.5	17.6
146	0.98	0.94	0.85	146	18.0	17.8	17.1
147	0.93	0.92	1.03	147	11.0	11.0	8.0

[a] Relativ zum Signal von CHD_2OD ($\delta = 3.310$) [2 b]. [b] Relativ zum Signal von $^{13}\text{CD}_3\text{OD}$ ($\delta = 48.94$) [2 c]; die Zuordnung für C146 wurde revidiert.

besondere die δ_{C} -Werte von C11, C13 und C147 von **2B** weichen um mehr als 1 ppm von denen von MTX ab, während die entsprechenden Werte von **2A** (C9-C14, C146 und C147) mit denen von MTX innerhalb von 0.5 ppm übereinstimmen. Weiterhin entsprechen die $^3J_{\text{H,H}}$ -Daten von C7-C9 und C12-C15 von **2A** gut denen von MTX, für **2B** ist das nicht der Fall (Tabelle 2).

Tabelle 2. Ausgewählte ^1H -NMR-Kopplungskonstanten [Hz] von Maitotoxin (MTX) sowie der Fragmente **2A** und **2B** in $[\text{D}_5]\text{Pyridin}/[\text{D}_4]\text{Methanol}$ (1/1).

	MTX	2A	2B
$^3J_{7,8}$	6.3	6.7	6.4
$^3J_{8,9}$	4.7	4.3	4.6
$^3J_{12,13}$	4.0	4.7	6.1
$^3J_{13,14}$	7.2	7.5	4.9
$^3J_{14,15}$	1.0	1.2	2.1

Diese Ergebnisse bestätigen zweifelsfrei die konfigurative Zuordnung der acyclischen C1-C15-Seitenkette von MTX wie sie durch die Struktur **2A** wiedergegeben wird: $5R^*$, $7R^*$, $8R^*$, $9S^*$, $12R^*$, $13R^*$, $14R^*$ und $15S^*$ [19].

Eingegangen am 1. April 1996 [Z 8990]

Stichworte: Konfigurationsbestimmung · Konformation · Maitotoxin · Naturstoffe · NMR-Spektroskopie

- [1] T. Yasumoto, R. Bagnis, J. P. Venoux, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, *42*, 359–365.
- [2] a) M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, M. Sasaki, A. Yokoyama, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2060–2062; b) M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *ibid.* **1994**, *116*, 7098–7107; c) M. Satake, S. Ishida, T. Yasumoto, M. Murata, H. Utsumi, T. Hinomoto, *ibid.* **1995**, *117*, 7019–7020; d) A. Yokoyama, M. Murata, Y. Oshima, T. Iwashita, T. Yasumoto, *J. Biochem.* **1988**, *104*, 184–187.
- [3] Übersichtsartikel: F. Gusovsky, J. W. Daly, *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1633–1639.
- [4] a) M. Sasaki, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5023–5026; b) *ibid.* **1995**, *36*, 9007–9010; c) M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *ibid.* **1995**, *36*, 9011–9014.
- [5] a) N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12229–12238; b) N. Matsumori, T. Nonomura, M. Sasaki, M. Murata, K. Tachibana, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1269–1272.
- [6] Für das phasenempfindliche HMB- ^{13}C -Spektrum wurde ^{13}C -angereichertes MTX [2 c] (ca. 4%, 9 mg) verwendet; die Spektren wurden auf einem JEOL-A-500-Spektrometer (500 MHz) aufgenommen. Dabei wurde eine von Davis beschriebene Pulssequenz verwendet (D. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5466–5468). Die Akquisitions-Datenpunkte waren 2 K (F2) vs. 512 (F1); für jede Dimension wurde zweifaches Zero-filling durchgeführt und lieferte das 2D-Spektrum mit 4 K (F2) und 1 K (F1) Datenpunkten. Die digitale Auflösung in F2 (^1H -Dimension) war 0.75 Hz.
- [7] Das Vorzugskonformer ist in Abbildung 2 gezeigt. Im anderen Konformer scheint C11 bezogen auf die C12-C13-Bindung *anti*-ständig zu C14 zu sein, während C12 bezogen auf die C13-C14-Bindung *anti*-ständig zu C147 ist.
- [8] HETLOC wurde mit dem ^{13}C -angereicherten MTX (9 mg) auf einem JEOL-A-500-Spektrometer (500 MHz) gemessen. Eine von Wollborn und Leibfritz beschriebene Pulssequenz wurde für die Experimente verwendet (U. Wollborn, D. Leibfritz, *J. Magn. Reson.* **1992**, *98*, 142–146). Die Datendimensionen für die Akquisition und die 2D-Diagramme waren die gleichen wie bei der Messung des HMB- ^{13}C -Spektrums [6].
- [9] J. A. Schwarz, N. Cyr, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1872–1875; Übersichtsartikel: P. E. Hansen, *Prog. NMR Spectr.* **1981**, *14*, 175–296.
- [10] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klundder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *ibid.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [11] Die Numerierung der Verbindungen in dieser Zuschrift entspricht der von Maitotoxin.
- [12] a) T. Suzuki, H. Saimoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597–3600; b) W. R. Roush, M. A. Adam, S. M. Peseckis, *ibid.* **1983**, *24*, 1377–1380.
- [13] Verbindung **8** wurde ausgehend von Tri-*O*-acetyl-D-glucal in zehn Stufen hergestellt: 1) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT; 2) NaOMe (kat.), MeOH, RT; 3) $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$, $p\text{TsOH}$ (kat.), DMF, RT, 93% (drei Stufen); 4) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 5) L-Selectride, THF, -78°C ; 6) NaH, BnBr, DMF, RT, 74% (drei Stufen); 7) $p\text{TsOH}$ (kat.), MeOH, RT, 94%. RT = Raumtemperatur; 8) TiCl_4 , DMAP (kat.), Et_3N , CH_2Cl_2 , RT; 9) NaH, BnBr, DMF, RT; 10) $p\text{TsOH}$, MeOH, RT, quant. (drei Stufen).
- [14] M. R. Johnson, T. Nakata, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4343–4346.
- [15] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- [16] a) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284; b) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646; c) K. Takai, K. M. Yagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Uchimoto, H. Nozaki, *ibid.* **1986**, *108*, 6048–6050.
- [17] a) M. Yamashita, Y. Kato, R. Suemitsu, *Chem. Lett.* **1980**, 847–848; b) D. H. R. Barton, W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585.
- [18] T. Nakata, T. Tanaka, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2653–2656.
- [19] Die relative Konfiguration ist somit im Einklang mit der absoluten, allerdings zu **2A** enantiomeren Konfiguration, die in der folgenden Zuschrift beschrieben wird [20].
- [20] T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, Nr. 15.