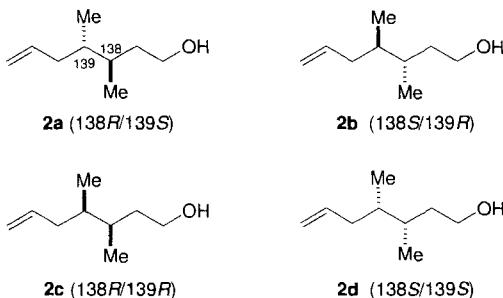


Die Struktur von Maitotoxin – II: Konfiguration der C135-C142-Seitenkette und absolute Konfiguration des gesamten Moleküls **

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

Maitotoxin **1** (MTX; Formel siehe vorangehende Zuschrift^[1]) gehört zu den fesselnden Naturstoffen mit äußerst starken biologischen Wirkungen^[1, 2]. Die relativen Konfigurationen der meisten stereogenen Kohlenstoffatome in MTX konnten wir bereits aufklären, die der C1-C14-Seitenkette sind in Lit. [1] beschrieben. Hier berichten wir über die Bestimmung der absoluten Konfiguration von MTX, die relativen Konfigurationen der C135-C142-Seitenkette und somit die Aufklärung der gesamten Struktur von MTX.

Durch Oxidation mit Periodat wird MTX in drei Teile gespalten, von denen das Fragment **C** (3,4-Dimethyl-6-hepten-1-ol) mit einer relativen Molekülmasse von 142 das kleinste ist^[2, 3]. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration dieses Fragments entschieden wir uns, die vier möglichen Stereoisomere **2a–2d** zu synthetisieren und mit dem aus dem Naturstoff stammenden Bruchstück **C** durch Gaschromatographie an einer chiralen Phase zu vergleichen. Doch zunächst wurden die Konfigurationen der stereogenen Zentren C134, C135, C136, C138 und C139 untersucht.



Wie in der vorangehenden Zuschrift beschrieben^[1], liefern die Kopplungskonstanten $^{2,3}J_{C,H}$ wichtige Informationen über die Konfiguration der acyclischen Strukturen^[1, 4]. So konnte auch die Beziehung zwischen C136 und C138 zweifelsfrei bestimmt werden (Abb. 1): Eine große Kopplungskonstante $^3J_{H-136/H-137} = 10 \text{ Hz}$ deutet auf die antiperiplanare Anordnung von H-136 und H-137 ($\delta = 1.76$), und eine kleine Kopplungskonstante $^2J_{C136/H-137} = -1 \text{ Hz}$ weist darauf hin, daß C136-OH *anti*-ständig zu H-137 ($\delta = 1.25$) ist^[4, 5]. Diese beiden Beziehungen ermöglichen uns, das bevorzugte C136-C137-Rotationsisomer zu bestimmen und so die prochiralen Protonen an C137 zuzuord-

nen: H-137^{pro-R} gibt das Signal bei $\delta = 1.25$ und H-137^{pro-S} das bei $\delta = 1.76$. Mit dieser Zuordnung konnten wir analog anhand von $^3J_{H-137^{pro-R}/H-138}$ und $^3J_{C163/H-137^{pro-S}}$ das bevorzugte C137-C138-Rotamer identifizieren und somit die relativen Konfigurationen der C136-C138-Kette (Abb. 1).

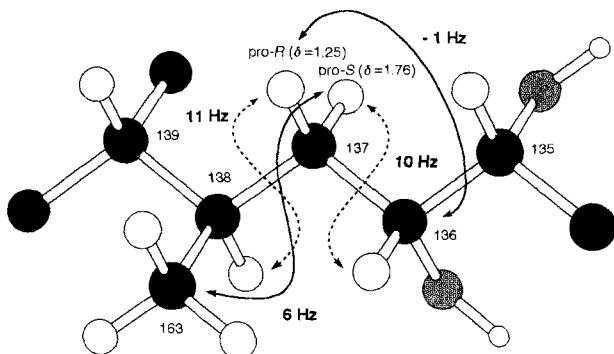


Abb. 1. Konfiguration und Konformation des C136-C139-Teils, abgeleitet aus $^{2,3}J_{C,H}$ - und $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten (Pfeile).

Die stereochemischen Beziehungen zwischen C134, C135 und C136 wurden aus den in Abbildung 2 gezeigten Befunden entsprechend abgeleitet. Jedoch wiesen die NOE-Effekte sowie die Kopplungskonstanten $^3J_{H-134/H-135}$ und $^3J_{H-135/H-136}$, die vom typischen Wert (2–3 Hz) für eine *gauche*-Anordnung abweichen, darauf hin, daß der Molekülteil C134-C136 in zwei Konformationen vorliegt (Abb. 2), was die eindeutige konfigurative

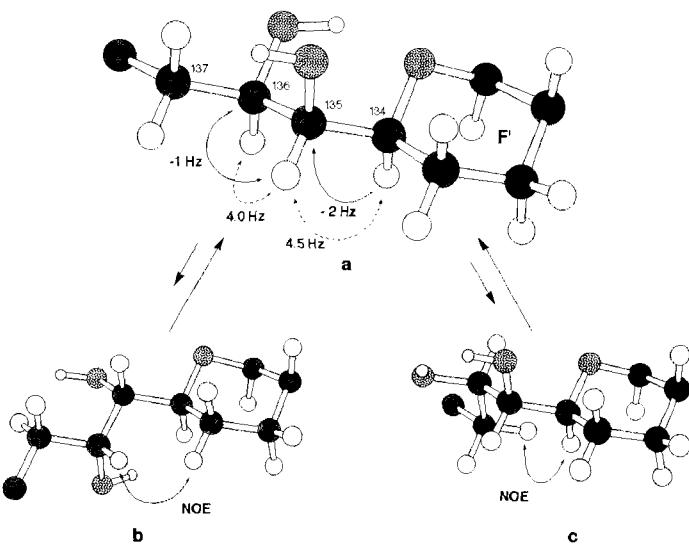


Abb. 2. Aus NOE-Effekten und $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten abgeleitete konformativ Änderungen der C134-C137-Seitenkette am F-Ring von MTX. a) Das bevorzugte Konformer; b, c) weitere Konformere mit einer C-C-*gauche*-Wechselwirkung bezüglich der C134-C135- bzw. C135-C136-Bindung.

Zuordnung erschwert. Um diese Unklarheit zu beseitigen, synthetisierten wir ein Fragment, das diesem Molekülteil mit den vorgeschlagenen Konfigurationen entspricht, und verglichen dessen $^2J_{C,H}$ - und $^3J_{H,H}$ -Werte mit denen von MTX.

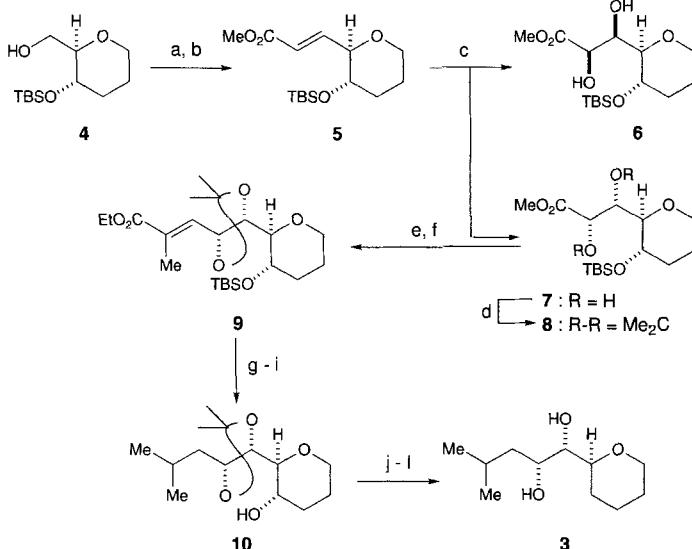
Die Synthese der Modellverbindung **3** ging aus vom optisch aktiven Alkohol **4** (Schema 1)^[6], der zum Aldehyd oxidiert und in einer Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester **5** umgesetzt wurde. Asymmetrische Dihydroxylierung von **5** mit AD-

* Prof. Dr. K. Tachibana, T. Nonomura, Dr. M. Sasaki, N. Matsumori, 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 sowie durch ein Special Coordination Fund for Promoting Science and Technology von der Science and Technology Agency of Japan gefördert. Wir danken Y. Kumaki und T. Hinomoto von JEOL für NMR-Messungen sowie Dr. M. Satake, Tohoku University, für die Herstellung von ^{13}C -angereichertem Maitotoxin.



Schema 1. Synthese von 3. a) $SO_3 \cdot$ Pyridin, Et_3N , $DMSO/CH_2Cl_2$ (1/5), $0^\circ C$; b) $Ph_3P=CHCO_2Me$, Toluol, $80^\circ C$, quant. (zwei Stufen); c) AD-Mix β , OsO_4 (kat.), $MeSO_2NH_2$, $tBuOH/H_2O$ (1/1), RT, 75% (**6:7** = 1:6); d) CSA (kat.), $Me_2C(OMe)_2$, CH_2Cl_2 , RT, Trennung, 46%; e) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; f) $Ph_3P=C(Me)CO_2Et$, Toluol $80^\circ C$, quant. (zwei Stufen); g) $LiAlH_4$, THF, $0^\circ C$; h) TBAF, THF; i) H_2 , Pd/C , $EtOAc/MeOH$ (1/1), RT, 86% (drei Stufen); j) $PhOC(S)Cl$, DMAP, Pyridin/ CH_2Cl_2 (2/1), $50^\circ C$; k) nBu_3SnH , AIBN (kat.), Toluen, $80^\circ C$; l) CF_3CO_2H , $MeOH$, RT, 16% (drei Stufen). $DMSO =$ Dimethylsulfoxid, RT = Raumtemperatur, CSA = Camphersulfonsäure, DIBAL-H = Disobutylaluminiumhydrid, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

Mix β , das 1,4-Bis(10,11-dihydro-7-O-chinidin)phthalazin als chiralen Liganden enthält^[7,8], lieferte ein 6:1-Produktgemisch zugunsten des gewünschten Diastereomers 7, obwohl die intrinsische diastereofaciale Selektivität von 5 nicht der des verwendeten Liganden entsprach („mismatched“). Verbesserte und umgekehrte Selektivität wurde in der gleichen Reaktion unter Verwendung von AD-Mix α mit dem pseudo-enantiomeren Liganden erhalten. Hierbei entstand das Diol 6 als Hauptprodukt mit einer Diastereoselektivität von >10:1, was belegt, daß die Stereoselektivität stärker durch die Chiralität des Reagens kontrolliert wurde als durch die von 5. Nach Schützen des Diolgemisches als Acetonid, wurde das Diastereomer 8 durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt. Es folgte die Reduktion von 9 mit Disobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) und die Wittig-Homologisierung zum α,β -ungesättigten Ester 9, der in drei Stufen in den Alkohol 10 überführt wurde. Entfernen der Hydroxygruppe in 10 über das Phenylthionocarbonat^[19] und saure Hydrolyse des Acetonids lieferten 3 (Tabelle 1). Wie aus Tabelle 2^[10] hervorgeht, stimmen die Kopplungskonstanten $^2J_{C,H}$ und $^3J_{H,H}$ von 3 sehr gut mit denen von MTX überein, was nicht nur die abgeleitete Konfiguration bestätigt, sondern auch das Vorliegen der beiden Konformere für den Bereich C134-C136 (Abb. 2).

Nun stand lediglich die Bestimmung der relativen Konfiguration von C138 und C139 aus, die hauptsächlich deshalb nicht gelang, da die verbreiterten Signale von H-138 und H-139 (7-Spin-Systeme) die Bestimmung von $^3J_{C,H}$ und $^3J_{H,H}$ verhinderten. Um diese relative sowie die absolute Konfiguration aufzuklären, wurden die vier möglichen Stereoisomere **2a**, **2b**, **2c** und **2d** als Zielverbindungen gewählt^[10]. Für die Synthese der anti-Isomere **2a** (138 R/139 S) und **2b** (138 S/139 R) wurde die Sharpless-Epoxidierung als Schlüsselschritt verwendet, für die der syn-Isomere **2c** (138 R/139 R) und **2d** (138 S/139 S) die enantioselektive Diels-Alder-Reaktion. Beide asymmetrischen Reak-

Tabelle 1. Ausgewählte NMR-Daten für **2a**, **2c** und 3 [a].

2a:	1H -NMR (500 MHz): δ = 5.67 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1 H, H-141 [10]), 4.90 (br. d, J = 17 Hz, 1 H, H-142), 4.88 (br. d, J = 10 Hz, 1 H, H-142), 3.65 (ddd, J = 11, 8, 5.5 Hz, 1 H, H-136), 3.55 (ddd, J = 11, 7.5, 7 Hz, 1 H, H-136), 2.00 (m, 1 H, H-140), 1.69 (m, 1 H, H-140), 1.61 (m, 1 H, H-137), 1.53 (m, 1 H, H-138), 1.34 (m, 1 H, H-139), 1.24 (m, 1 H, H-137), 0.75 (d, J = 7 Hz, 3 H, H-163), 0.71 (d, J = 7 Hz, 3 H, H-164); ^{13}C -NMR (125 MHz): δ = 139.1, 115.9, 61.2, 38.7, 38.6, 36.7, 34.5, 17.0, 16.4
2c:	1H -NMR (500 MHz): δ = 5.65 (ddt, J = 17, 10, 7 Hz, 1 H, H-141 [10]), 4.90 (br. d, J = 17 Hz, 1 H, H-142), 4.87 (br. d, J = 10 Hz, 1 H, H-142), 3.63 (ddd, J = 10, 7.6, 5.8 Hz, 1 H, H-136), 3.57 (dt, J = 10, 6.7 Hz, 1 H, H-136), 1.94 (m, 1 H, H-140), 1.75 (m, 1 H, H-140), 1.62–1.52 (m, 2 H, H-138, H-137), 1.42–1.28 (m, 2 H, H-139, H-137), 0.68 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, H-163), 0.66 (d, J = 7 Hz, 3 H, H-164); ^{13}C -NMR (125 Hz): δ = 139.1, 115.8, 61.0, 40.4, 38.7, 37.8, 33.7, 14.7, 14.6
3:	1H -NMR (500 MHz): δ = 3.86 (m, 1 H, H-130 _{aq} [10]), 3.81 (ddd, J = 9.2, 4.0, 3.7 Hz, 1 H, H-136), 3.46 (ddd, J = 10.7, 5.2, 2.4 Hz, 1 H, H-134), 3.28 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 1 H, H-135), 3.28 (m, 1 H, H-130 _{aq}), 1.83 (m, 1 H, H-138), 1.68 (m, 1 H, H-132), 1.59 (m, 1 H, H-137), 1.56 (m, 1 H, H-133), 1.48 (m, 1 H, H-133), 1.46–1.26 (m, 4 H, H-131, H-132, H-137, H-131), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 6 H); ^{13}C -NMR (125 Hz): δ = 80.3, 77.6, 70.2, 69.1, 43.7, 28.6, 26.9, 25.3, 24.12, 24.07, 22.4

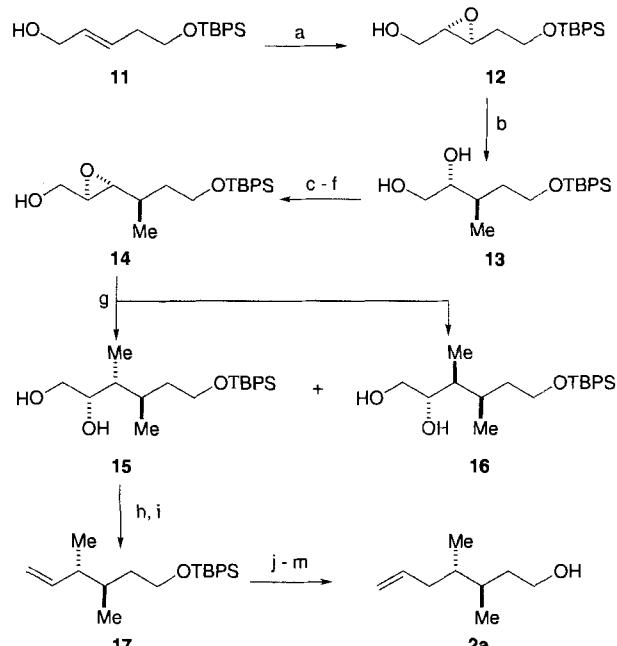
[a] In $[D_5]Pyridin/[D_4]Methanol$ (1/1).

Tabelle 2. Vergleich der $^2J_{C,H}$ - und $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten von MTX und von Fragment 3.

Position	MTX	3	Position	MTX	3
$^2J_{C134/H-135}$	-1	-1	$^3J_{H-134/H-135}$	5	5
$^2J_{C135/H-134}$	-2	-2	$^3J_{H-135/H-136}$	4	4
$^2J_{C135/H-136}$	0	0	$^3J_{H-136/H-137}^{pro-R}$	3	4
$^2J_{C136/H-135}$	-1	-1	$^3J_{H-136/H-137}^{pro-S}$	10	9

tionen lieferten die Produkte mit etwa 90 % Enantiomerenüberschuß, womit die absoluten Konfigurationen gesichert sind.

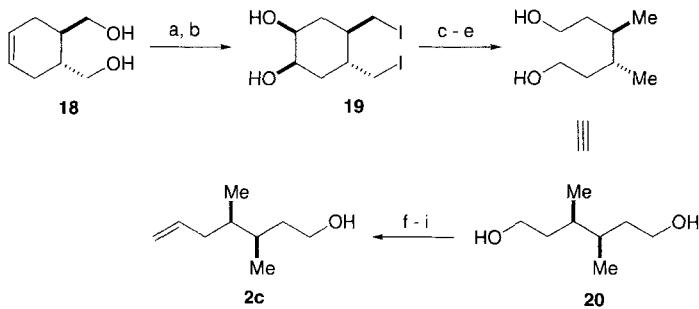
Ausgangspunkt der Synthese von **2a** (Schema 2) war der aus 3-Butenol leicht herzustellende Allylalkohol **11**^[11], der in einer



Schema 2. Synthese von **2a**. a) t BuOOH, $Ti(OiPr)_4$, $(+)$ -Diethyltartrat, CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb, $-20^\circ C$, 62%; b) $AlMe_3$, Hexan, $0^\circ C$, 97%; c) $NaIO_4$, THF/H_2O (2/1), RT; d) $Ph_3P=CHCO_2Me$, Benzol, $70^\circ C$; e) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; f) t BuOOH, $Ti(OiPr)_4$, $(+)$ -Diethyltartrat, CH_2Cl_2 , 4-Å-Molekularsieb, $-20^\circ C$, 78% (vier Stufen); g) $AlMe_3$, Hexan, $0^\circ C$, 69% (**15:16 = 7:3**); h) $NaIO_4$, THF/H_2O (1/1), RT; i) CH_2I_2 , $TiCl_4$, Zn, THF , RT; j) 9-BBN, THF , RT, dann 30% H_2O_2 , 3 M $NaOH$, RT; k) SO_3 -Pyridin, Et_3N , $DMSO/CH_2Cl_2$ (1/5), $0^\circ C$; l) $Ph_3P^+CH_3Br^-$, LiHMDS, THF , $0^\circ C$, 17% (vier Stufen); m) TBAF, THF , RT. 9-BBN = 9-Borabicyclonan, LiHMDS = Lithium-bis(trimethylsilyl)amid.

asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung zum Epoxyalkohol **12** reagierte^[1,2]. Dessen Umsetzung mit Trimethylaluminium^[1,3] lieferte das *vic*-Diol **13** als einziges Regioisomer, das in einer vierstufigen Sequenz aus 1) Periodat-Oxidation, 2) Wittig-Homologisierung, 3) DIBAL-H-Reduktion und 4) asymmetrischer Sharpless-Epoxidierung in den Epoxyalkohol **14** überführt wurde. Für die Öffnung des Epoxidrings in **14** mit Trimethylaluminium wurde eine regio- und stereoselektive Reaktion zum syndimethylierten Isomer **16** erwartet, doch wurde ein 7:3-Gemisch aus den *vic*-Diolen mit dem unerwarteten *anti*-dimethylierten Isomer **15** als Hauptkomponente erhalten, wie die später beschriebene alternative Synthese von **16** ergab. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Gemisches wurde das Hauptisomer **15**^[1,4] in das Olefin **17** überführt, das durch Standardmethoden zum (138*R*,139*S*)-Isomer **2a** umgesetzt wurde (Tabelle 1). Das Enantiomer von **2a** (**2b**) wurde analog, allerdings mit dem enantiomeren Tartrat in der Sharpless-Epoxidierung hergestellt.

Um die für **2a** und **2b** zugeordneten Konfigurationen zweifelsfrei zu bestätigen, wurde das (138*R*,139*R*)-Isomer **2c** nicht wie ursprünglich angestrebt ausgehend von **16**, sondern über einen etablierteren Weg synthetisiert (Schema 3). Dazu wurde



Schema 3. Synthese von **2c**. a) I_2 , Ph_3P , Imidazol, Benzol, RT, 58%; b) OsO_4 (kat.), NMO, THF/H_2O (2/1), RT, 99%; c) nBu_3SnH , AIBN, Toluol, 80 °C, quant.; d) $NaIO_4$, THF/H_2O (2/1), RT; e) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C, 83% (zwei Stufen); f) $tBuPh_3SiCl$, Imidazol, DMF, RT, 43%; g) SO_3^- Pyridin, Et_3N , $DMSO/CH_2Cl_2$ (1/4), 0 °C; h) $Ph_3P^+CH_3Br^-$, NaHMDS, THF , 0 °C, 90% (zwei Stufen); i) TBAF, THF , RT. NMO = 4-Methylmorpholin-N-oxid, DMF = *N,N*-Dimethylformamid, NaHMDS = Natrium-bis(trimethylsilyl)amid

das bekannte optisch aktive Diol (–)-**18**, das durch Diels-Alder-Reaktion von Di-(+)-menthylfumarat mit 1,3-Butadien und nachfolgende Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion hergestellt wurde^[1,5,16], zunächst iodiert. Die anschließende katalytische Osmolylierung lieferte das *vic*-Diol **19**, das durch 1) reduktive Deiodierung, 2) oxidative Spaltung des *vic*-Diols und 3) Natriumborhydrid-Reduktion in das Diol **20** überführt wurde. Monosilylierung von **20**, Oxidation zum Aldehyd, Wittig-Methylenierung und Desilylierung lieferten das gewünschte (138*R*,139*R*)-Isomer **2c** (Tabelle 1). Analog wurde das (138*S*,139*S*)-Isomer **2d** ausgehend von (+)-**18** synthetisiert.

Die Stereoisomere **2a**–**2d** wurden gaschromatographisch an einer chiralen Phase vollständig getrennt^[1,7]. Das Fragment C wurde aus MTX (50 µg) durch Umsetzung mit $NaIO_4$ und anschließend mit $NaBH_4$ erhalten^[22]. Es wurde mit Hexan extrahiert und unter gleichen Bedingungen mit GC/MS-Kopplung untersucht^[1,7]. Der Extrakt lieferte im Gaschromatogramm lediglich ein Signal bei 13 min 52 s; die Retentionszeit dieses Signals und das zugehörige Massenspektrum waren jeweils identisch mit denen des (138*R*,139*S*)-Isomers **2a** (Abb. 3). Damit haben wir die absoluten Konfigurationen der C135-C142-Seitenkette zu 134*S*, 135*S*, 136*R*, 138*R* und 139*S* bestimmt und somit auch die gesamte Struktur von MTX **1** (Schema 4)^[18];

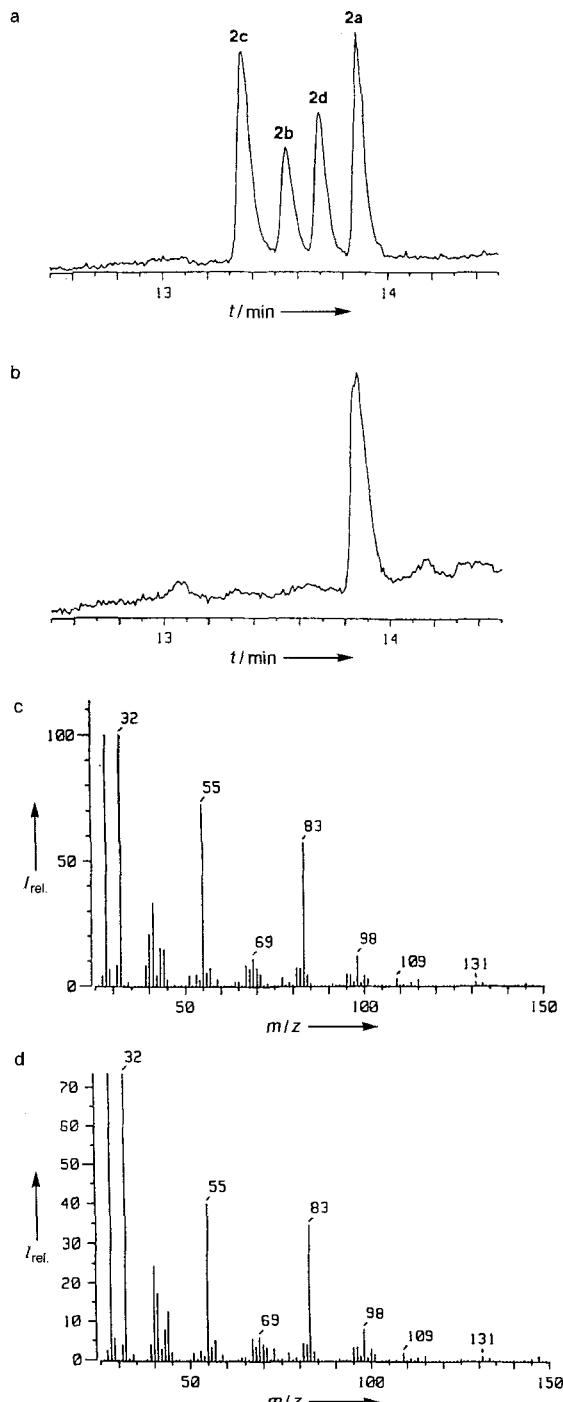
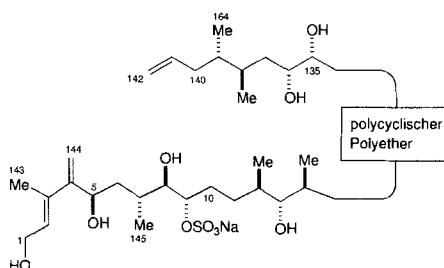


Abb. 3. Gaschromatogramme (chirale Phase) [17] von **2a**–**2d** (a) und von Fragment C (b); Massenspektren von **2a** (c) sowie von C (d).



Schema 4. Die beiden Seitenketten von MTX mit Angabe der korrekten absoluten Konfigurationen (die Struktur des polycyclischen Polyethers von **1** ist in der vorangehenden Zuschrift [1] wiedergegeben).

zu beachten ist, daß die absoluten Konfigurationen von **1** sich von denen, die wir in vorherigen Veröffentlichungen angegeben haben, unterscheiden^[2, 3, 18].

Eingegangen am 1. April 1996 [Z 8991]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Strukturaufklärung · Maitotoxin · Naturstoffe · NMR-Spektroskopie

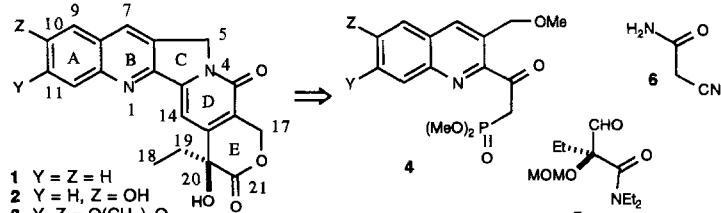
- [1] M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, Nr. 15.
- [2] M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098–7107.
- [3] M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9011–9014.
- [4] N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12229–12238.
- [5] Vicinale C-H-Kopplungskonstanten ($^2J_{\text{C},\text{H}}$) sind abhängig vom Diederwinkel zwischen dem Proton und einem Sauerstoffatom am vicinalen Kohlenstoffatom: Ist das Proton antiperiplanar zum Sauerstoffatom (z.B. im Fall von H-137^{pro-R} und 136-OH in Abb. 1), beträgt $^2J_{\text{C},\text{H}} = 1$ bis –2 Hz; in der gauche-Anordnung beträgt dieser Wert –4 bis –6 Hz; J. A. Schwarcz, N. Cry, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1872–1875; Übersichtsartikel: P. E. Hansen, *Prog. NMR Spectr.* **1981**, *14*, 175–296.
- [6] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. A. Couladouros, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3040–3054.
- [7] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771; Übersichtsartikel: H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [8] Da die Osmylierung von **5** unter den Standardbedingungen der asymmetrischen Dihydroxylierung (0.2–0.4 Mol-% Os) sehr langsam war, wurde die Menge an Os durch Zugabe von OsO₄ auf etwa 4 Mol-% erhöht, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich anstieg.
- [9] M. J. Robins, J. S. Wilson, F. Hansske, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059–4065.
- [10] Die Numerierung der Verbindungen **2** und **3** dieser Zuschrift entsprechen der von Maitotoxin.
- [11] Verbindung **11** wurde ausgehend von 3-Buten-1-ol über folgende Reaktionssequenz hergestellt: 1) *t*BuPh₂SiCl, Imidazol, DMF, RT, quant.; 2) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C, dann Me₂S, –78 °C → RT; 3) Ph₃P=CHCO₂Et, Benzol, 60 °C, 75% (zwei Stufen); 4) DIBAL-H, CH₂Cl₂, –78 °C, 84%.
- [12] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klundtter, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *ibid.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [13] 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.
- [14] Verbindung **15** war nach der chromatographischen Trennung noch mit ca. 10% des unerwünschten Diastereomers **16** verunreinigt; dieses 9:1-Gemisch wurde ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen verwendet.
- [15] C. H. Heathcock, B. R. Davis, C. R. Hadley, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 197–202.
- [16] K. Furuta, K. Iwanage, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4507–4510.
- [17] Chirale GC-Säule: Chirasil-DEX CB, Chrompack, 0.25 mm × 25 m; Gaschromatograph: HP 5890, Hewlett Packard; Massenspektrometer: JMS-SX 102, JEOL. Die Säulentemperatur wurde die ersten 10 min bei 90 °C gehalten und dann mit 10 Grad pro min auf 190 °C erhöht.
- [18] Anmerkung bei der Korrektur (2. Juli 1996): Die relative Konfiguration von Maitotoxin wurde mit synthetischen Methoden unabhängig auch von Y. Kishi et al. vollständig aufgeklärt: Y. Kishi, Harvard University, persönliche Mitteilung.

Totalsynthese von (+)-Camptothecin**

Marco A. Ciufolini* und Frank Roschangar

Camptothecin, CPT **1**^[1], und verwandte Verbindungen wie **2** und **3**^[2] sind kürzlich als wichtige Antitumormittel erkannt worden^[3]. Über den Angriffspunkt auf molekularer Ebene und die Wirkungsweise ist man sich weitgehend einig^[4]; in der letzten Zeit sind einige neue biologische Eigenschaften von **1** entdeckt worden^[5]. Speziell wegen der neu erkannten medizinischen Bedeutung, aber auch wegen seines seltenen natürlichen Vorkommens wurden neue Versuche zur Darstellung von CPT unternommen und einige neue elegante Synthesewege aufgezeigt^[6].

Unser Interesse an einer praktikablen Synthese von CPT und analogen Verbindungen, ließ uns an einen Aufbau des Rings C durch eine N4-C5-Verknüpfung denken. Dieses Vorläufermolekül sollte durch Zusammenführen dreier Komponenten, dem Chinolin **4**, dem scalemischen Aldehyd **5** und Cyanacetamid **6** mit unserer neu entwickelten Pyridonchemie^[7] zugänglich sein (Schema 1). Durch kleinere Abwandlungen wären so auch Ana-



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von **1** und Analoga. MOM = Methoxy-methyl.

loga von **1** zu erhalten. In der Tat erwies sich die Bildung des Rings C als einfach. Unsere Synthesestrategie beruhte unter anderem auf der enzymatischen Hydrolyse eines symmetrischen Malonsäurediesters unter Bildung eines optisch aktiven Malonsäureesters anstatt Verwendung eines chiralen Auxiliars^[6c], einer Sharpless-Dihydroxylierung^[6f–h] oder einer Racematspaltung^[11], um die absolute Konfiguration an C-20 sicherzustellen.

Die Kondensation des Phosphonats **4**, Y = Z = H, mit dem Aldehyd **5** (siehe unten) lieferte das Enon **7**, $[\alpha]_D^{25} = -56.1$ ($c = 4.720$ in CHCl₃), in 80% Ausbeute. Aus Gründen, die wir nicht ganz verstanden, erwies sich **7** als wenig geeignetes Substrat für unsere pyridonbildende Reaktion^[7]. Dagegen gab **7** mit dem Kaliumenolat von **6**^[8] in Dimethylsulfoxid (DMSO) das Michael-Addukt **8** in quantitativer Ausbeute^[9]. Dieses konnte mit *t*BuOOH in AcOH in Gegenwart von 20 Mol-% an Kieselgel absorbiertem SeO₂^[10] zum Pyridon **9**, $[\alpha]_D^{25} = -71.0$ ($c = 6.650$ in CHCl₃), oxidiert werden. Mit wäßriger H₂SO₄ entstand daraus das synthetisch wichtige Lacton **10**, $[\alpha]_D^{25} = -38.8$ ($c = 1.025$ in CHCl₃). Dieses konnte bequemer direkt aus **8** erhalten werden, indem man nach erfolgter Oxidation

[*] Prof. Dr. M. A. Ciufolini, F. Roschangar
Department of Chemistry, Rice University
P.O. Box 1892, Houston, TX 77251 (USA)
Telefax: Int. +713/285-5155
E-mail: ciufi@ruf.rice.edu

[**] Für die Förderung unserer Arbeit danken wir den National Institutes of Health (CA-55268), der National Science Foundation (CHE 95-26183), der Robert-A. Welch-Stiftung (C-1007) und der Alfred-P. Sloan-Stiftung. Dr. Monroe E. Wall vom Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina, danken wir für eine Probe von authentischem Camptothecin.