

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]

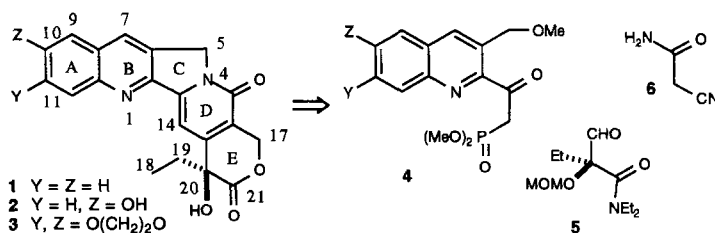
Stichworte: Asymmetrische Synthesen • Strukturaufklärung • Maitotoxin • Naturstoffe • NMR-Spektroskopie

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 = Methoxymethyl.

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

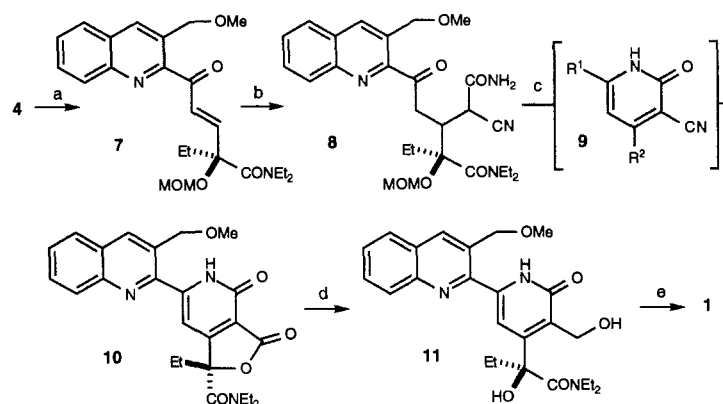
* Prof. Dr. M. A. Ciufolini, F. Roschangar
 Department of Chemistry, Rice University
 P.O. Box 1892, Houston, TX 77251 (USA)
 Telefax: Int. +713/285-5155
 E-mail: ciufi@ruf.rice.edu

** 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.

- [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_{C,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_{C,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. Klundder, 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. Iwanaga, 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.

(1 h) 10 Volumenanteile 10proz. wäßriger H_2SO_4 zu dem Gemisch gab und noch eine weitere Stunde zum Rückfluß erhitze. Die Gesamtausbeute an **10** aus **7** betrug so 68%.

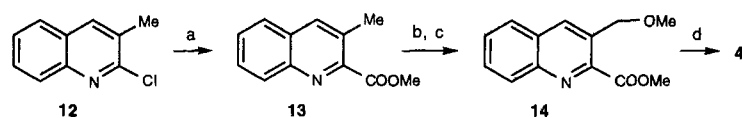
Lactone vom Typ **10** wurden bislang als wenig geeignete Zwischenprodukte für die Synthese von **1** angesehen, da ihre Reduktion zu den Diolen **11** sehr schwierig ist^[11]. Dies können auch wir bestätigen, doch fanden wir nach vielen Versuchen einen Weg durch Abwandlung des Verfahrens von Luche^[12], das Lacton **10** zum Diol **11**, $[\alpha]_D^{25} = +72.1$ ($c = 1.200$ in $CHCl_3$), in über 95% Ausbeute zu reduzieren (Schema 2). Synthetisches, reines 20(S)-(+)-Camptothecin **1**, das sich in allen Belangen einschließlich des Drehwerts $[\alpha]_D^{25} = +34.8$ ($c = 0.400$ in 8:2 $CHCl_3/CH_3OH$; Lit.^[11] +35.0) als identisch mit authentischen Proben aus zwei Quellen^[13] erwies, wurde in 94% Gesamtausbeute, bezogen auf **10**, erhalten (Schema 2). Dazu



Schema 2. a) $tBuOK$, 1,2-Dimethoxyethan (DME), **5**, 50 °C, 12 h, 80%; b) $tBuOK$, DMSO, 25 °C; c) 0.2 Äquiv. 5proz. SeO_2 auf Kieselgel, $tBuOOH$, $AcOH$, 110 °C, dann 10proz. wäßr. H_2SO_4 (s. Text), 68% Ausbeute für die Stufen b–c; d) $NaBH_4$ (10 Äquiv.), $CeCl_3$ (2.5 Äquiv.), $EtOH$, 20 min bei 0 °C, dann 30 min bei 45 °C; e) 60% H_2SO_4 in $EtOH$, 115 °C, 94% Ausbeute für die Stufen d–e.

wurde rohes **11** mit 60proz. ethanolischer H_2SO_4 5 h auf 115 °C erhitzt und das Rohprodukt mit Flashchromatographie gereinigt. Für das Zusammenführen der Fragmente **4**, **5** und **6** zur Bildung von CPT sind also lediglich fünf Stufen nötig; die Gesamtausbeute beträgt 51%.

Zur Darstellung der Verbindung **4** gingen wir von dem leicht zugänglichen Chinolinderivat **12**^[15] aus, das unter Katalyse von 5 Mol-% $Pd(OAc)_2/1,3$ -Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) glatt zu **13** carbomethoxyliert werden konnte (Schema 3). Wäh-

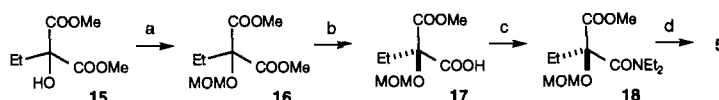


Schema 3. a) 5-Mol-% $[Pd(dppp)_2Cl_2]$, $NaOAc$, $MeOH$, N,N -Dimethylformamid (DMF), 105 atm CO , 140 °C, 98%; b) N -Bromsuccinimid (NBS), CCl_4 , $(BzO)_2$, hv ; c) $MeOH$, 5proz. H_2SO_4 , Rückfluß, 55% für die Stufen b–c; d) $(MeO)_2P(O)CH_2Li$ (2 Äquiv.), THF , –78 °C, 100%.

rend Arylchloride bei solchen Carbonylierungen in der Regel unreaktiv sind und komplexe Katalysatoren^[16] benötigen, sind 2-Halogenchinoline hochreaktiv. Die radikalische Bromierung und Methanolyse^[17] lieferte dann **14**, das mit $(MeO)_2P(O)CH_2Li$ in THF (Corey-Kwiatkowski-Reaktion)^[18] das gewünschte Phosphonat **4** gab.

Zur Darstellung von **5** gingen wir von 2-Ethylmalonsäuredimethylester aus, der, adsorbiert an Kieselgel, mit Ozon^[19] bei

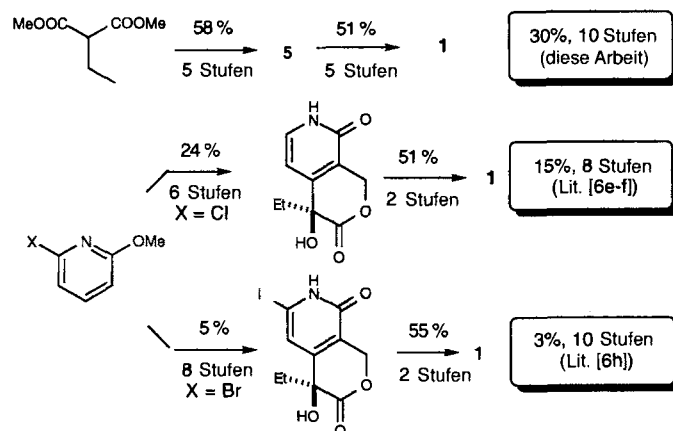
Raumtemperatur glatt zu **15** hydroxyliert wurde. Nach Blockierung der Hydroxygruppe als Methoxymethylether (MOM-Schutzgruppe)^[20] und der enantioselektiven Hydrolyse mit Schweineleberesterase (PLE)^[21] wurde **17**, $[\alpha]_D^{25} = +10.0$ ($c = 6.150$ in $CHCl_3$), in 90% Gesamtausbeute und mit >98% ee ^[22] erhalten. Mit dem Mukaiyama-Reagens^[23] wurde die Säure **17** in das Amid **18**, $[\alpha]_D^{25} = -67.4$ ($c = 6.850$ in $CHCl_3$), überführt (Schema 4). Die chemoselektive und quantitative Re-



Schema 4. a) MOMCl, Diisopropylethylamin, CH_2Cl_2 , 25 °C, 100%; b) PLE, 25proz. wäßr. DMSO, pH 6.8–7.4, 35 °C, 90%, 98% ee (s. Text); c) N -Methyl-2-chlorpyridiniumiodid, Et_2NH , Et_3N , CH_2Cl_2 , 25 °C, 90%; d) DIBAL, THF , –78 °C, 100%.

duktion der Estergruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) lieferte schließlich den gewünschten Aldehyd **5**, $[\alpha]_D^{25} = -40.8$ ($c = 10.25$ in $CHCl_2$). Dieser rohe Aldehyd war spektroskopisch und mikroanalytisch rein^[24].

Wir konnten CPT ausgehend von 2-Ethylmalonsäuredimethylester in zehn Stufen und in 30% Gesamtausbeute synthetisieren. Damit ist unsere Synthese doppelt oder zehnmal so effektiv wie die besten bislang veröffentlichten – siehe Schema 5 zum Vergleich – enantioselektiven Synthesen dieses Naturstoffs^[6e,f,h].



Schema 5. Vergleich der bekannten Synthesen von **1**.

Eingegangen am 16. November 1995,
veränderte Fassung am 13. März 1996 [Z 8559]

Stichworte: Alkaloide · Asymmetrische Synthesen · Camptothecin · Naturstoffe

- Wichtigste Originalarbeiten und Übersichtsartikel: a) M. E. Wall, M. Wani in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Vol. 25 (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley, Chichester, 1994, S. 689; b) M. E. Wall, M. Wani, A. W. Nicholas, G. Manikuma, C. Tele, L. Moore, A. Truesdale, P. Leitner, J. M. Besterman, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2689; c) M. Suffness, G. A. Cordell in *The Alkaloids*, Vol. 25 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, Orlando, FL, 1985, Kap. 1, siehe speziell S. 75ff.
- Siehe Lit. [1] und auch: a) M. J. Luzzio, J. M. Besterman, D. L. Emerson, M. G. Evans, K. Lackey, P. L. Leitner, G. McIntyre, B. Morton, P. L. Myers, M. Peel, J. M. Sisco, D. D. Sternbach, W. Q. Tong, A. Truesdale, D. E. Uehling, A. Vuong, J. Yates, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 395; b) D. E. Uehling, S. S. Nanthakumar, D. Croom, D. L. Emerson, P. L. Leitner, M. J. Luzzio, G. McIntyre, B. Morton, S. Profeta, J. M. Sisco, D. D. Sternbach, W. Q. Tong, A. Vuong, J. Yates, J. M. Besterman, *ibid.* **1995**, 38, 1106.
- a) D. P. Curran, *J. Chin. Chem. Soc. (Peking)* **1993**, 40, 1; b) M. Potmesil, *Cancer Res.* **1994**, 54, 1431.

Einfluß von Ankerlipiden auf die Homogenität und Mobilität von Lipiddoppelschichten auf trägerfixierten Polymerfilmen

Dierk Beyer, Gunther Elender, Wolfgang Knoll, Martin Kühner, Steffen Maus, Helmut Ringsdorf* und Erich Sackmann

Trägergestützte Doppelschichten von Phospholipiden, erstmals von McConnell et al.^[1] beschrieben, gelten als geeignete Systeme zur Untersuchung inkorporierter Membranproteine und als Basis zum Aufbau von Biosensoren^[2]. Sie ermöglichen die Anwendung einer Vielzahl von Untersuchungsmethoden, die planare Oberflächen erfordern^[3] und meist auf die bisher bekannten Modellmembranen nicht anwendbar sind.

Eine Reihe von Techniken, wie Vesikelfusion, Langmuir-Blodgett-Übertragung und Self-Assembly können auf verschiedensten Oberflächen angewendet werden, um derartige planare Modellmembranen aufzubauen^[4–9]. Dennoch sind solche Systeme keine optimalen Modellmembranen, weil häufig starke Wechselwirkungen der Lipiddoppelschicht mit dem Substrat auftreten^[1, 10–14].

Für den Aufbau von Lipiddoppelschichten auf festen Substraten ist somit ein ausreichender Abstand der Membran vom Substrat wünschenswert. Dies könnte mit einer in Wasser quellbaren kovalent angebundenen Polymerschicht erreicht werden, die – ähnlich dem Cytoskelett von Zellen vergleichbar – unterhalb der Lipiddoppelschicht liegt^[15]. Der schematische Aufbau einer derartigen trägergestützten Doppelschicht als Modell einer Biomembran ist in Abbildung 1 dargestellt.

Der Aufbau derartiger Systeme wirft noch einige Probleme auf. So ist es nach wie vor sehr schwierig, über einen längeren Zeitraum stabile, homogene und dennoch fluide Doppelschichten auf einem Polymerfilm zu erhalten. Wir berichten hier über einen Ansatz, homogene, fluide Lipiddoppelschichten auf hy-

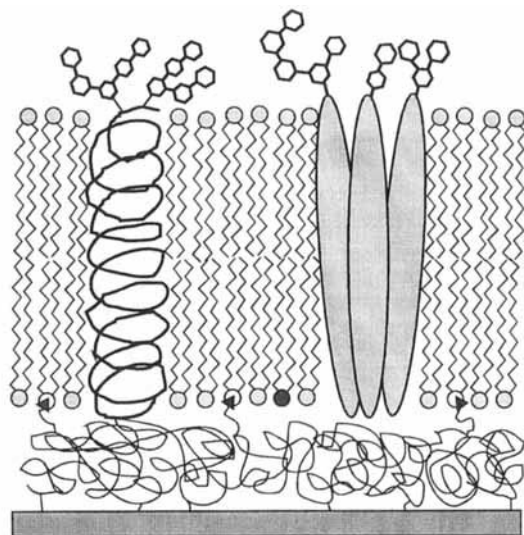


Abb. 1. Schematische Darstellung einer polymerunterstützten Biomembran mit membrandurchspannenden Proteinen.

[*] Prof. Dr. H. Ringsdorf, Dipl.-Chem. D. Beyer
Institut für Organische Chemie der Universität
J.-J.-Becher-Weg 18–22, D-55099 Mainz
Telefax: Int. + 6131/393145

Prof. Dr. W. Knoll, Dipl.-Chem. S. Maus

Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz

Dipl.-Phys. G. Elender, Dipl.-Phys. M. Kühner, Prof. Dr. E. Sackmann

Institut für Biophysik der Technischen Universität München

- [4] Die Aktivität von 1 auf molekularer Ebene beruht sehr wahrscheinlich auf einer Hemmung der Topoisomerase I, siehe z.B. bei: a) W. D. Kingsbury, J. C. Boehm, D. R. Jackas, K. G. Holden, S. M. Hecht, G. Gallagher, M. J. Caranfa, F. L. McCabe, L. F. Faucette, R. K. Johnson, R. P. Hertzberg, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 98; b) E. Kjeldsen, J. Q. Svejstrup, I. I. Gromova, J. Alsner, O. Westergaard, *J. Mol. Biol.* **1992**, 228, 1025; c) F. Jakob, J. Seufert, C. Sarrazin, D. Schneider, J. Kohrlz, H. P. Tony, *Bioch. Biophys. Res. Commun.* **1994**, 199, 531; d) I. Husain, J. L. Mohler, H. F. Seigler, J. M. Besterman, *Cancer Res.* **1994**, 54, 539, zit. Lit.
- [5] Antiretrovirale Aktivität: a) E. Priel, S. D. Showalter, D. G. Blair, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **1991**, 7, 65; b) I. Pendrak, R. Whittrock, W. D. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2912. Regulierung der Proteinsynthese: c) J. L. Janavs, J. C. Florez, M. E. Pierce, J. S. Takahashi, *J. Neurosci.* **1995**, 15 (1), 298.
- [6] Ausführliche Übersichtsartikel zu früheren Synthesen finden sich in Lit. [1]. Neuere Synthesen von (±)-1: a) D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5863; b) S. Wang, C. A. Coburn, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 611; c) A. V. Rama Rao, J. S. Yadav, M. Valluri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3613; d) D. L. Comins, H. Hong, J. K. Saha, J. H. Gao, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5120. Neuere Synthesen oder formale Synthesen von (+)-1: e) D. L. Comins, M. F. Baevsky, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10971; f) F. G. Fang, S. P. Xie, M. W. Lowery, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6142; g) S. S. Jew, K. D. Oh, H. J. Kim, J. M. Kim, J. M. Hah, Y. S. Cho, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 1245; h) D. P. Curran, S. B. Ko, H. Josien, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2948, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2683.
- [7] R. Jain, F. Roschangar, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3307.
- [8] Aus äquimolaren Mengen 6 und 1bOK.
- [9] Das Michael-Addukt wurde als Diastereomerenmischung von Ring- und Ketentautomeren erhalten.
- [10] Zur Verwendung von adsorbiertem SeO₂: a) T. Ohtsuka, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1981**, 1703. Ähnliche Oxidationen mit stöchiometrischen Mengen SeO₂ oder auch SeO₂ im Überschuß sind unter anderem beschrieben bei: b) H. H. Otto, O. Rinus, *Arch. Pharm.* **1979**, 312, 548; c) M. Wojcik, Dissertation, Harvard University, 1970.
- [11] A. G. Schultz, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 385.
- [12] J. L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 601. Getestete Reduktionsmittel: LiAlH₄ (zerstört das Substrat), DIBAL oder LiBH₄ in THF oder NaBH₄ in ethanolischer Lösung (konkurrierende Reduktion des Chinolinsystems), NaBH₄ in siedendem THF (45% Ausbeute an 11 und überreduzierte Produkte), KBH₄ mit oder ohne [18]Krone-6 sowie Zn(BH₄)₂, jeweils in Gegenwart von oder ohne zugesetztes EtOH (keine Reaktion), LiEt₃BH (Demethoxylierung wahrscheinlich durch Ein-Elektronen-Transfer (SET)).
- [13] Proben von natürlichem 1 wurden von Aldrich bezogen oder uns von Dr. Monroe E. Wall, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, North Carolina, überlassen.
- [14] Die Bildung des Ring-E-Lactons verläuft schnell, das resultierende Zwischenprodukt cyclisiert dagegen langsamer zu 1.
- [15] In einer Stufe aus Propionanilid durch die Meth-Cohn-Chinolin-Synthese: O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1981**, 1537.
- [16] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742.
- [17] Die Methanolyse wird am besten unter sauren Bedingungen durchgeführt.
- [18] E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5654.
- [19] Siehe bei Z. Cohen, H. Varkony, E. Keinan, Y. Mazur in *Organic Syntheses Collective Volume VI*, Wiley, New York, **1988**, S. 43. Wie es scheint, sind bislang keine Hydroxylierungen von Malonaten mit Ozon beschrieben worden.
- [20] Eine MOM-Schutzgruppe fördert eine hohe Enantioselektivität und eine hohe Hydrolysegeschwindigkeit, siehe auch bei: M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1250.
- [21] Siehe bei a) R. Azerad, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 17; b) E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1071; c) M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.* **1989**, 37, 1. Maximale Enantioselektivität erreicht man bei Durchführung der Reaktion in 25proz. wäßriger DMSO-Lösung bei 35°C; d) M. A. C. Andrade, F. A. C. Andrade, R. S. Phillips, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 373.
- [22] Bestimmt durch den Vergleich der ¹H-NMR-Spektren der Amide aus racemischem und scalemischem 17 und (S)-(-)-α-Methylbenzylamin. Die Bildung der Amide erfolgt am besten mit dem Mukaiyama-Reagens [23].
- [23] T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1975**, 1045. Das DCC-Verfahren liefert hier nur schlechte Resultate.
- [24] ent-5 ist leicht aus 17 durch Reaktion mit Et₃NLi im Überschuß (Methylester-Diethylamid-Austausch), Veresterung (CH₃N₂, 63% über zwei Stufen) und DIBAL-Reduktion (100%) zugänglich. Aus ent-5 wurde biologisch inaktives ent-1 wie im Text beschrieben erhalten, wodurch auch die absolute Konfiguration von 5 bestätigt wurde.