

Zur Struktur des Maitotoxins**

K. C. Nicolaou* und Michael O. Frederick

Stichwörter:

Biosynthese · Dichtefunktionalrechnungen ·
NMR-Spektroskopie · Stereochemie ·
Strukturaufklärung

Im Gedenken an Luigi Gomez-Paloma

Die berühmte Giftwirkung des Maitotoxins war Auslöser für zahlreiche Studien zur Isolierung und Strukturbestimmung dieses Naturstoffs.^[1–4] Hierbei erwies sich das Maitotoxin (**1**, Abbildung 1) nicht nur als hoch wirksame Substanz, sondern auch als das größte Naturstoffmolekül außerhalb der Proteinfamilie. Die Maitotoxinstruktur umfasst 32 Ringe und 99 stereochemische Elemente (98 Stereozentren und eine dreifach substituierte Doppelbindung). Eine Absolutkonfiguration wurde in mehreren zwischen 1992 und 1996 publizierten Arbeiten der Gruppen um Yasumoto,^[2] Tachibana^[3] und Kishi^[4] vorgeschlagen.

Im Jahr 2006 äußerten Gallimore und Spencer^[5] Zweifel bezüglich der Konfiguration an der Verknüpfungsstelle der J- und K-Ringe (C51/C52), die ursprünglich entgegen der aus biosynthetischen Überlegungen zu erwartenden Konfiguration zugewiesen worden war. Insbesondere in Vergleichen

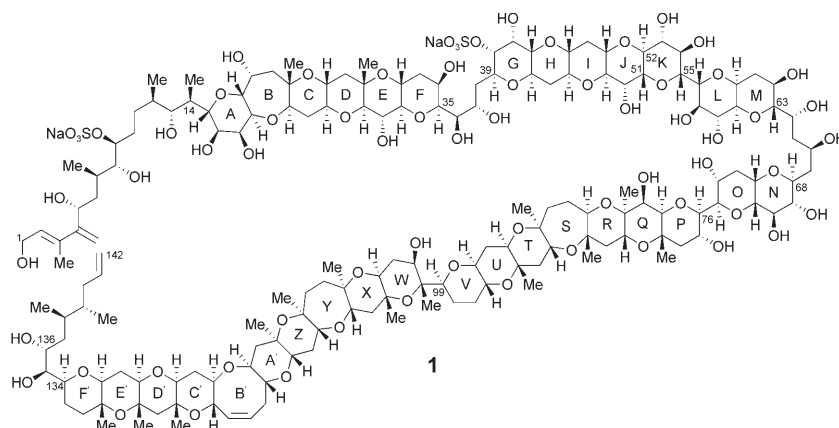


Abbildung 1. Ursprünglicher Strukturvorschlag für Maitotoxin (**1**).^[2–4]

mit ähnlichen marinen Biotoxinen erschien das C51/C52-Motiv der Leiterstruktur von **1** ungewöhnlich, denn alle übrigen marinen Polyether mit Leiterstruktur, die bisher isoliert werden konnten, weisen einheitliche stereochemische Verhältnisse auf – mit der Ausnahme eben dieser einen Position im Maitotoxin. Gallimore und Spencer schlossen daraus, dass C51 und C52 die entgegengesetzte relative Konfiguration wie bisher angenommen haben.

Mit dieser revidierten Struktur wäre Maitotoxin mit den übrigen marinen Polyether-Biotoxinen im Einklang. Gemäß der stereochemischen Hypothese von Gallimore und Spencer, die auf der Grundlage des Biosynthesewegs formuliert wurde, weisen alle internen Etherringe von Naturstoffen mit Leiterstruktur über die Sauerstoffbrücke hinweg eine *syn*-Stellung auf. Die Autoren begründen die übereinstimmende Konfiguration dieser Strukturen mit einem gemeinsamen Biosyntheseweg, der die enzymatische Epoxidierung hoch ungesättigter Vorstufen (von derselben Seite) und anschließende enzymatische Epoxidöffnungsschritte mit vorhersag-

barem stereochemischem Verlauf vorsieht.^[5] Anzumerken ist, dass die Konfigurationszuordnung für die J/K-Region von **1** außerordentlich schwierig ist. Da die Signale in den ¹H-NOESY-NMR-Spektren überlappen, waren fortschrittliche dreidimensionale NMR-Techniken nötig, um die Stereochemie dieses Molekülteils aufzuklären.^[2] Dieser Umstand, zusammen mit der generellen Bedeutung der marinen Neurotoxine, verlangt nach einer erneuten Untersuchung der Maitotoxin-Struktur. In diesem Essay diskutieren wir einige alternative Strukturen des Maitotoxins und werden zu dem Schluss kommen, dass der ursprüngliche Strukturvorschlag höchstwahrscheinlich richtig ist.^[2–4]

Für den ursprünglichen Strukturvorschlag beschrieben Yasumoto et al. die NOEs zwischen den Protonen im GHIJK-Ringsystem des Maitotoxins (H39–H55; siehe Strukturausschnitt **1p** in Abbildung 2A).^[2c,d] Eine entgegengesetzte Konfiguration an der Verknüpfungsstelle von J- und K-Ring (H51/H52) führt zum Strukturausschnitt **2p** (Abbildung 2B), mit dem sich die

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, M. O. Frederick
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla,
CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-Mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemis-
try, University of California, San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093
(USA)

[**] Wir danken Prof. D. A. Case für Ratschläge
zu den Computerprogrammen Spartan'06
und Gaussian 03. Diese Arbeit wurde
durch die National Institutes of Health
(USA), das Skaggs Institute of Chemical
Biology und die National Science Foun-
dation (Stipendium für M.O.F.) finanziell
gefördert.

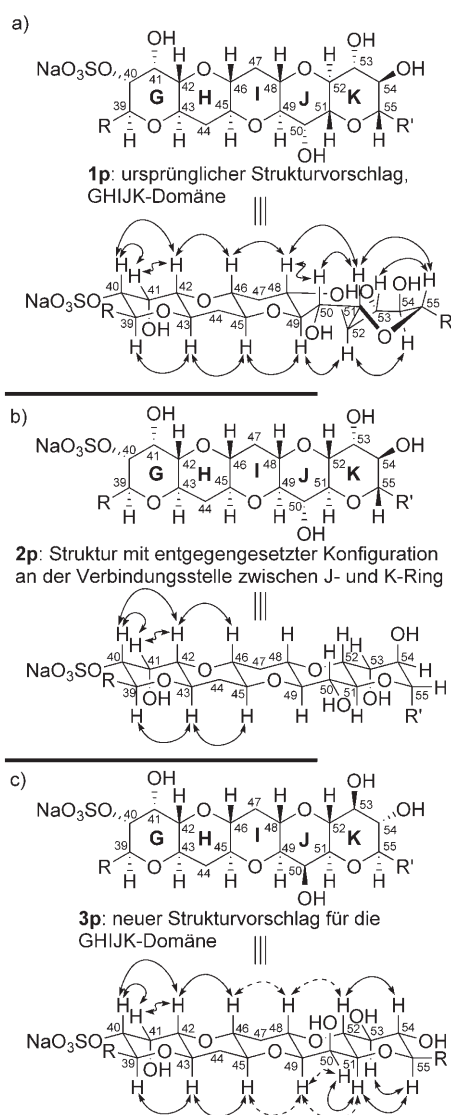


Abbildung 2. a) Die GHIJK-Domäne **1p** im ursprünglichen Strukturvorschlag für Maitotoxin; b) revidierte GHIJK-Domäne **2p** mit umgekehrten Konfigurationen an C51 und C52; c) revidierte GHIJK-Domäne **3p** mit umgekehrten Konfigurationen an C50–C55. Durchgezogene Pfeile markieren die beobachteten NOEs; gestrichelte Pfeile in **3p** markieren beobachtete NOEs, die erklärbar werden, wenn man die Zuordnung für H48 und H49 umkehrt.

beobachteten NOEs jedoch schwerlich erklären lassen. Die revidierte Struktur **2p** ist mit den biosynthetischen Überlegungen von Gallimore und Spencer in Einklang,^[5] wird aber von den NMR-Daten nicht zufriedenstellend gestützt. Kehrt man auch die Konfigurationen der Stereozentren C50, C53, C54 und C55 um – zusätzlich zu C51 und C52 – so gelangt man zu Struktur **3p** (Abbildung 2C), die die beobachteten NOEs

wiederum erklären könnte.^[2] Dieses Szenario besäße dann Gültigkeit, wenn H48 und H49 verwechselt worden wären; diese Möglichkeit könnte bestehen, weil die Signale für H45 und H46 (beide bei $\delta = 2.98$ ppm),^[2] deren NOEs bei der Zuordnung von H48 und H49 berücksichtigt worden sein müssen, überlappen. Diese Hypothese würde dem Strukturvorschlag **3p** Vorrang gegenüber **2p** einräumen und als die wahrscheinlichere Alternative zu **1p** erscheinen lassen. Zu bemerken ist aber, dass auch die Struktur **3p** nicht in Einklang mit allen für diesen Molekülteil ermittelten NMR-Daten ist. Wie wir weiter unten ausführen werden, haben letztlich beide Änderungen am ursprünglichen Strukturvorschlag^[2–4] zur Folge, dass weitere Revisionen am Molekülrückgrat vorzunehmen sind.

Die Absolutkonfiguration des Maitotoxins wurde aus der absoluten Konfiguration der C136–C142-Domäne abgeleitet, die durch Vergleich mit Fragmenten aus Zersetzungs- und Synthesestudien ermittelt wurde.^[3e] Aus der Absolutkonfiguration der C136–C142-Domäne ergab sich zunächst die Absolutkonfiguration der F'E'D'C'B'A'/ZYXW-Domäne, die wiederum zur Absolutkonfiguration der VUTSRQP-Domäne führte; aus dieser ergab sich die Absolutkonfiguration der ONML-Domäne, die als Grundlage für die Zuordnung der Absolutkonfiguration der GHIJK-Domäne diente. Falls die alternative Struktur **3p** (Abbildung 2C) die Verhältnisse in der GHIJK-Domäne richtig wiedergibt, sollte die relative

Konfiguration im K- und L-Ring nun umgekehrt sein, da das Stereozentrum C55 invertiert wurde. Die GHIJK-Domäne sollte daher enantiomer zur Teilstruktur **3p** sein, und da die Absolutkonfiguration der C1–C14- und der ABCDEF-Domäne relativ zur GHIJK-Domäne zugewiesen wurde, sollten auch diese Molekülteile enantiomer sein. Falls die Hypothese von Gallimore und Spencer mit all ihren Konsequenzen richtig ist, resultiert letztlich die Struktur **4** (Abbildung 3) als die logische Alternative zum ursprünglichen Strukturvorschlag für Maitotoxin (**1**).

Um näheren Einblick zu erhalten, untersuchten wir die Strukturen **1p**, **3p** und **2p** (in der gegenüber **1p** nur die Konfiguration an C51 und C52 umgekehrt wurde, Abbildung 2) mithilfe einer Methode, die Rychnovsky erfolgreich zur Vorhersage der korrekten Struktur des Hexacyclins angewendet hatte.^[6,7] Mit dem Programm Spartan'06^[8] wurden die ¹³C-NMR-Verschiebungen für die drei repräsentativen Strukturausschnitte **1t**, **2t** und **3t** (siehe Abbildung 5) berechnet. Ziel war es, die berechneten mit den experimentellen Werten zu vergleichen und daraus Rückschlüsse bezüglich der Maitotoxin-Struktur zu gewinnen. In einem Probe-lauf wendeten wir diese Strategie auf Brevetoxin B (**2**) an, dessen Struktur bereits spektroskopisch und röntgenkristallographisch abgesichert^[9] sowie durch chemische Synthese bestätigt wurde.^[10] Abbildung 4 belegt die ausgezeichnete Übereinstimmung der berechneten und experimentellen ¹³C-

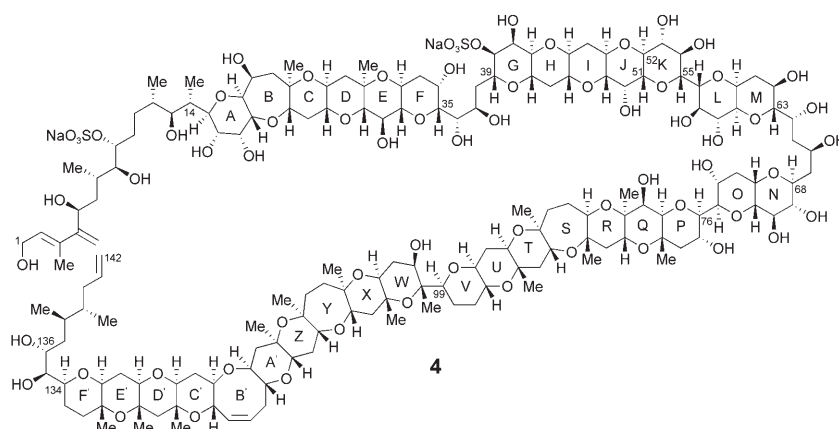


Abbildung 3. Alternative Struktur des Maitotoxins, in der die Konfigurationen an der Verknüpfungsstelle von J- und K-Ring gegenüber dem ursprünglichen Strukturvorschlag umgekehrt wurden.

NMR-Verschiebungen (durchschnittliche Abweichung $\Delta\delta = 1.24$ ppm). Damit war verlässlich belegt, dass die Rechenmethode auch zur Strukturaufklärung der Maitotoxine geeignet ist.

Die Resultate für die Strukturausschnitte **1t**, **2t** und **3t** (Abbildung 5) zeigen, dass die berechneten Werte für Struktur **1t** am besten mit den experimentellen chemischen Verschiebungen übereinstimmen (durchschnittliche Abweichung $\Delta\delta = 2.01$ ppm; **2t**: $\Delta\delta = 2.85$ ppm und **3t**: $\Delta\delta = 2.42$ ppm). Für die entscheidende C48–C55-Domäne sind die Werte sogar noch aussagekräftiger: Struktur **1t** hat hier nur eine durchschnittliche Abweichung von $\Delta\delta = 0.78$ ppm bei einer maximalen Abweichung von 2.1 ppm (C55). Für **2t** betragen die entsprechenden Abweichungen $\Delta\delta = 3.03$ ppm (durchschnittlich) und 7.5 ppm (C48), für **3t** erhält man $\Delta\delta = 2.89$ ppm (durchschnittlich) und 5.0 ppm (C52). Interessanterweise stützen diese Rechnungen den ursprünglichen Strukturvorschlag für Maitotoxin, seine Richtigkeit beweisen sie allerdings nicht. Die Tatsache, dass die für **3t** berechneten Werte besser mit den experimentellen ^{13}C -NMR-Daten übereinstimmen als die Rechnungen für **2t**, weist darauf hin, dass die Konfigurationen an C51 und C52 nicht einfach umgekehrt werden können, ohne weitere Änderungen am Moleküllückgrat vorzunehmen. Durch die komplexe Struktur des Maitotoxins sind Fehler in den Rechnungen und/oder bei der Interpretation der NMR-spektroskopischen

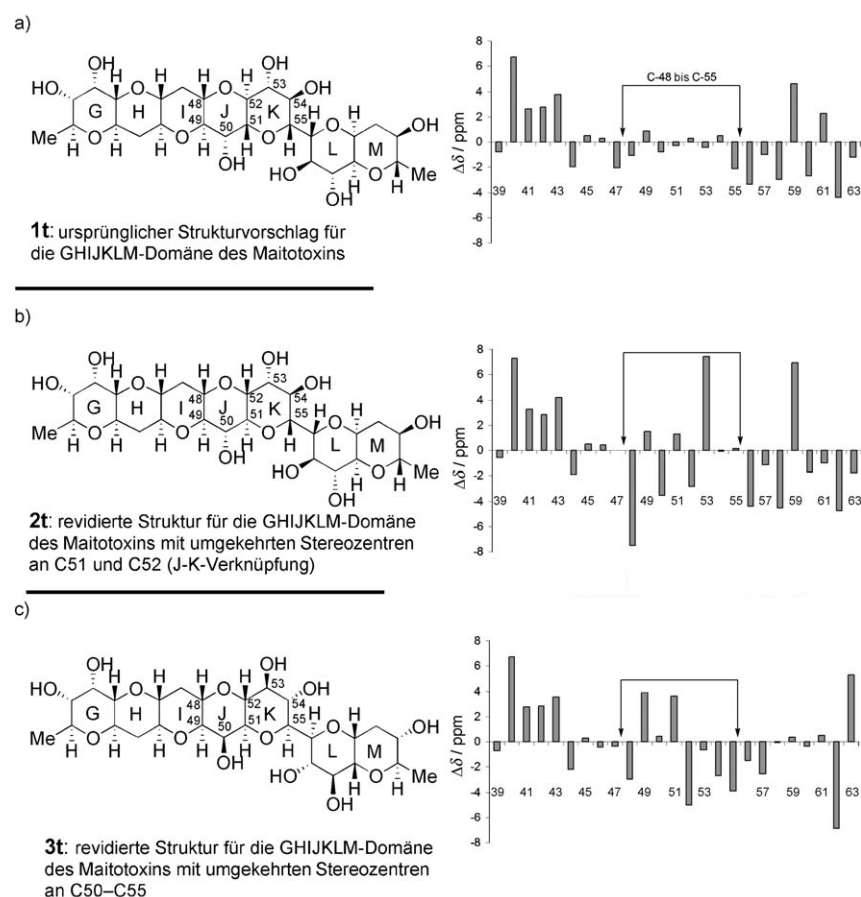


Abbildung 5. Abweichungen der berechneten und experimentellen chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR-Spektren von a) **1t**, b) **2t** und c) **3t**. Die durchschnittlichen Abweichungen für die wichtigsten Kohlenstoffatome (C48–C55) betragen 0.78, 3.03 und 2.98 ppm für **1t**, **2t** bzw. **3t** bei maximalen Abweichungen von 2.1, 7.5 bzw. 5.0 ppm.

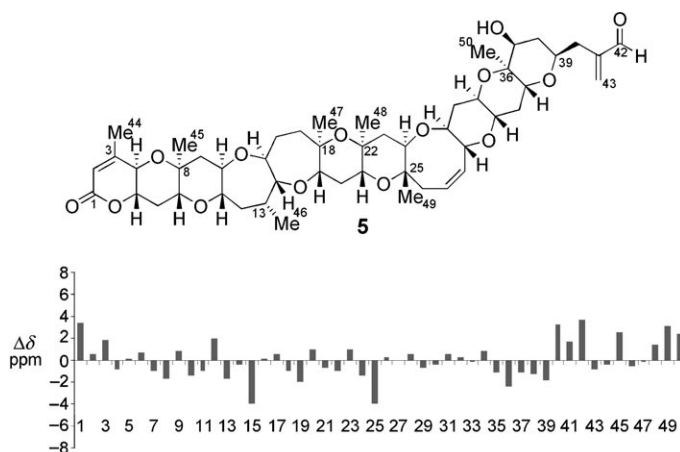
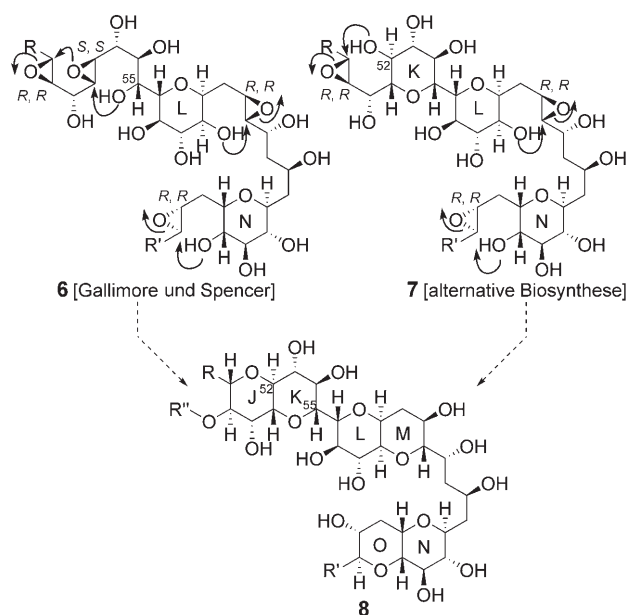


Abbildung 4. Abweichungen der berechneten und experimentellen chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum von Brevetoxin B (**5**). Die durchschnittliche Abweichung beträgt 1.24 ppm bei einer maximalen Abweichung von 3.74 ppm (C15).

daten aber nicht auszuschließen. Angesichts der stimmigen Hypothese von Gallimore und Spencer scheinen die oben beschriebenen Ergebnisse ein

großes Rätsel aufzugeben,^[5] sodass sich ein weiterer Blick auf die Biosynthese lohnt.

Ein alternativer Biosyntheseweg für den Aufbau des JK-Ringsystems (der die LM- und NO-Ringsysteme einbeziehen könnte) ist in Schema 1 gezeigt. Anstelle einer doppelten Epoxidöffnung, die ein ungewöhnliches *S,S*-Epoxid voraussetzt und durch die Hydroxygruppe an C55 ausgelöst würde (**6**, Schema 1), könnte auch die Beteiligung entsprechend positionierter Hydroxygruppen von C-glykosidischen Strukturmotiven infrage kommen (**7**, Schema 1). Diese alternative Route erzeugt die Verknüpfungsstelle von J- und K-Ring mit der ursprünglich angegebenen Konfiguration (**8**, Schema 1)^[2–4] und gerät nicht mit der Hypothese von Gallimore und Spencer in Konflikt.^[5] Zu klären wäre aber, wie die C-glykosidischen Strukturen zunächst entstehen.^[11] Der Vorteil dieses Modells besteht dar-



Schema 1. Alternative Biosyntheseroute für die JK-Ringdomäne **8** des Maitotoxins.

in, dass es auch die Bildung der LM- und NO-Molekül-domänen erklärt, ohne dass Widersprüche zu postulierten Biosynthesewegen auftreten.

Die vorangehende Diskussion stützt den ursprünglichen Strukturvorschlag **1**^[2–4] für Maitotoxin, auch wenn dieser durch Gallimore und Spencer angezweifelt wurde. Wir mahnen aber zur Vorsicht, denn andere Alternativen sind nicht auszuschließen.

Erneut also hat das Maitotoxin den Fehdehandschuh geworfen. Aufbauend auf der Annahme von Spencer und Gallimore, dass die Konfiguration der Verknüpfungsstelle von J- und K-Ring falsch zugewiesen sein könnte, haben wir eine hypothetische Strukturalternative für Maitotoxin abgeleitet (**4**, Abbildung 3), die mit ihren Änderungen über die JK-Ringverknüpfung hinausgeht. Der Vergleich von experimentellen NMR-spektroskopischen Daten und berechneten Werten wies aber darauf hin, dass der ursprüngliche Strukturvorschlag^[2–4] für Maitotoxin (**1**) auch weiterhin der wahrscheinlichste ist. Dieses Ergebnis muss aber nicht zwangsläufig im Widerspruch zur biosynthetischen Hypothese von Gallimore und Spencer sein, da alternative Biogenesewege vorstellbar sind. Solange keine Röntgenstrukturanalyse für Maitotoxin vorliegt, kann man sich diesem imposanten Molekül nur durch chemische Synthese nähern. Ein erster Schritt

in diese Richtung könnte der Aufbau von Teilstrukturen wie den beiden vereinfachten GHIJK-Domänen **1t** und **3t** (Abbildung 5) sein.

Online veröffentlicht am 27. April 2007

Übersetzt von Dr. Volker Jacob, Mannheim

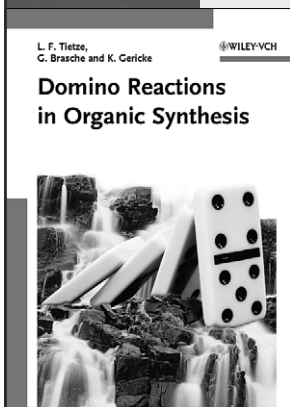
- [1] a) M. Murata, T. Yasumoto, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 293; b) T. Yasumoto, R. Bagnins, J. E. Randal, A. H. Banner, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, *37*, 724; c) T. Yasumoto, R. Bagnins, J. P. Vernoux, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* **1976**, *42*, 359.
- [2] a) M. Murata, T. Iwashita, A. Yokoyama, M. Sasaki, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6594; b) M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, S. Matsunaga, M. Sasaki, A. Yokoyama, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2060; c) M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7098; d) M. Satake, S. Ishida, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7019.
- [3] a) M. Sasaki, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9007; b) M. Sasaki, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9011; c) M. Sasaki, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5023; d) M. Sasaki, N. Matsumori, T. Muruyama, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1672; e) T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1675.
- [4] a) W. Zheng, J. A. DeMattei, J.-P. Wu, J. J.-W. Duan, L. R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7946; b) L. R. Cook, H. Oinuma, M. A. Semones, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7928.
- [5] A. R. Gallimore, J. B. Spencer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4406.
- [6] a) S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2895; siehe auch b) J. A. Porco, Jr., S. Su, X. Lei, S. Bardhan, S. D. Rychnovsky, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5790.
- [7] Weitere computerchemische Vorhersagen von ¹³C-NMR-Verschiebungen: a) D. A. Forsyth, A. B. Sebag, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9483; b) G. Barone, L. Gomez-Paloma, D. Duca, A. Silvestri, R. Riccio, G. Bifulco, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3233; c) G. Barone, D. Duca, A. Silvestri, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, G. Bifulco, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3240; d) G. Bifulco, C. Bassarello, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1025; e) P. Cimino, L. Gomez-Paloma, D. Duca, R. Riccio, G. Bifulco, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, S26.
- [8] Beide Programme, Spartan'06 und Gaussian 03, wurden zur Berechnung der ¹³C-NMR-Verschiebungen eines bekannten bicyclischen LM-Systems eingesetzt^[3c] und führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Aus Zweckmäßigkeitsgründen nutzten wir in dieser Studie nur Spartan'06 für die Energieminimierung und die Berechnung chemischer Verschiebungen mit dem B3LYP/6-31G*-Funktional.
- [9] a) Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773; b) M. S. Lee, D. J. Repeta, K. Nakanishi, M. G. Zagorksi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7855.
- [10] a) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171; b) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173; c) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10239; d) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252; e) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 588.

[11] Dieses Szenario würde höchstwahrscheinlich eine andere Enzymkombination für den Aufbau der Ringe K, L und

N von **7** benötigen (Schema 1). Da über die Biosynthese des Maitotoxins und verwandter Verbindungen nur wenig

bekannt ist, sind jedwede Vorschläge aber spekulativ.

Wiley-VCH BOOK SHOP



L. F. Tietze / G. Brasche / K. Gericke

Domino Reactions in Organic Synthesis

Domino reactions enable you to build complex structures in one-pot reactions - a dream come true. This book provides comprehensive knowledge of this hot field in modern organic chemistry. An approach for an efficient, economically beneficial and ecological benign synthesis.

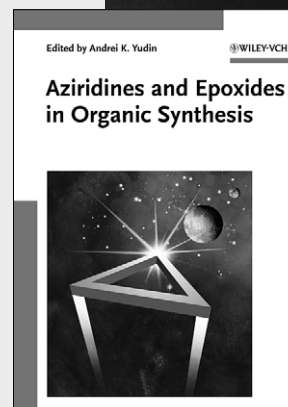
ISBN 10: 3-527-29060-5
ISBN 13: 978-3-527-29060-4
631 pp, cl, € 159.00

A. K. Yudin (ed.)

Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis

This clearly structured book presents the much-needed information about aziridines and epoxides in a compact and concise way. The renowned editor has succeeded in gathering together excellent authors to cover in equal depth synthesis, applications and the biological aspects.

ISBN 10: 3-527-31213-7
ISBN 13: 978-3-527-31213-9
approx. 516 pp, cl, € 149.00



You can order online via <http://www.wiley-vch.de>

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany

Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: service@wiley-vch.de

WILEY-VCH

30221610_8u