

fraktometer, Mo_K-Strahlung, Graphitmonochromator, $\theta/2\theta$ -Scan, $2\theta \leq 46^\circ$. Bei $T = 140$ K wurden 6740 unabhängige Reflexe gemessen; zur Strukturanalyse wurden 3111 beobachtete Reflexe ($I \geq 2\sigma(I)$) herangezogen. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden verfeinert, die Lagen der Atome Na, V, O wurden mit anisotropen, die der C-Atome sowie der H-Atome aus den OH-Gruppen mit isotropen Temperaturfaktoren nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate bestimmt. Die H-Atome der Me-Gruppen und der Phenylringe wurden in berechneten Positionen mit konstanten Temperaturfaktoren $U_{iso} = 0.08 \text{ \AA}^2$ in die Verfeinerung miteinbezogen; es wurden 369 Parameter verfeinert. $R = 0.064$, $R_w = 0.053$, GOF = 1.92. Sämtliche Berechnungen erfolgten an einem PC/AT-Rechner mit SHELLXTL PLUS. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

- [5] M. Yu. Antipin, L. P. Didenko, L. M. Kachapina, A. K. Shilova, A. E. Shilov, Yu. T. Struchkov, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1469–1468.
- [6] S. A. Isaeva, L. A. Nikanova, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1977**, 1968–1971.
- [7] S. R. Cooper, Yu. B. Koh, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5092–5102.

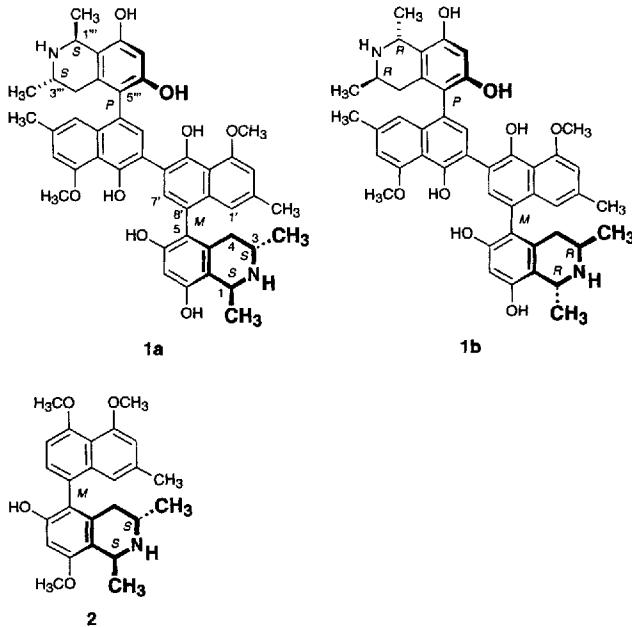
Die absolute Konfiguration von Michellamin B, einem „dimeren“, anti-HIV-aktiven Naphthylisochinolin-Alkaloid**

Von Gerhard Bringmann*, Rainer Zagst, Manuela Schäffer, Yali F. Hallock, John H. Cardellina II und Michael R. Boyd

Professor Wolfgang Steglich zum 60. Geburtstag gewidmet

Michellamine sind eine faszinierende neue Klasse natürlich vorkommender „dimerer“ Naphthylisochinolin-Alkalide, isoliert aus einer westafrikanischen *Ancistrocladus*-Art^[1]. Von diesen zeichnet sich insbesondere Michellamin B durch eine hohe anticytopathische Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2 aus^[1]. Auch aus chemischer Sicht sind diese natürlich vorkommenden Quaternaryls in jederlei Hinsicht bemerkenswert: Abgesehen von der bislang beispiellosen „dimeren“ Naphthylisochinolin-Struktur sind sogar die „Molekülhälften“ einzigartig hinsichtlich ihrer hohen Polarität aufgrund der Gegenwart von drei phenolischen OH-Gruppen. Darüber hinaus liegt ihnen ein ungewöhnlicher 5,8'-Kupplungstyp^[2] zugrunde, wie er sonst nur in dem „monomeren“ Naphthylisochinolin-Alkaloid Ancistrobrevin B **2** realisiert ist^[3,4]. Die Konstitution von Michellamin B wurde durch ausgedehnte ¹H- und ¹³C-NMR-Experimente aufgeklärt^[1]. Die relative Konfiguration an den beiden Stereozentren C-1 und C-3 konnte für beide Isochinolin-Teile als *trans* bestimmt werden. Hinsichtlich der Konstitution identisch, erwiesen sich die Molekülhälften als zueinander diastereomorph, erkennbar z.B. an der Nichtäquivalenz im ¹³C-NMR-Spektrum, das 46 Signale für Michellamin B zeigt. Wie zeitgleich auch für Ancistrobrevin B **2**^[3,4], ließen sich die relativen Konfigurationen an den Biarylachsen im Vergleich zu den Stereozentren durch spezifische NOE-Wechselwirkungen der Protonen an C-1' und C-7' mit den entsprechenden diastereotopen Protonen an C-4 festle-

gen^[1]. Danach haben die beiden Molekülhälften unterschiedliche Konfigurationen an den Zentren relativ zu den Achsen. Keine Information lag jedoch bislang hinsichtlich der *absoluten* Konfiguration von Michellamin B vor, dem willkürlich die Struktur **1a** (1S,3S) zugeordnet wurde^[1], in Einklang mit den meisten anderen *Ancistrocladus*-Alkaloiden^[5], z.B. **2**. Hier beschreiben wir die Aufklärung der absoluten Konfiguration von Michellamin B als **1b** durch Anwendung eines oxidativen Abbauverfahrens, das wir kürzlich für „normale“, d.h. „monomere“ Naphthylisoquinolin-Alkalioide entwickelt haben^[6].



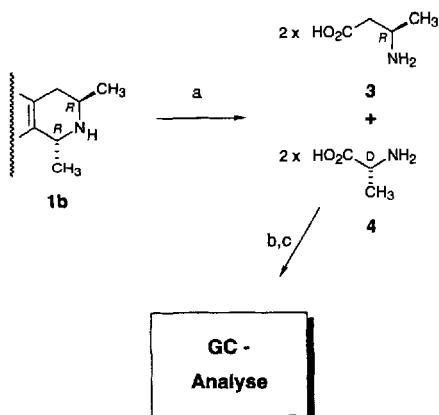
Nach den NMR-Befunden^[1] konnte Michellamin B tatsächlich durch die Struktur **1a** repräsentiert sein, d.h. mit (S)-Konfiguration an allen Stereozentren und gleicher absoluter Konfiguration an den Achsen, aber auch durch deren Enantiomer **1b**. Die diastereomorphe Beziehung der beiden Molekülhälften wäre jedoch auch in Einklang mit einem heterochiralen Charakter bezüglich der Stereozentren (d.h. 1*R*,3*R*,1''*S*,3''*S*), bei gleicher Konfiguration der beiden Achsen (d.h. 5*M*,5''*M* oder 5*P*,5''*P*). Diese beiden zusätzlichen Stereoisomere wären ebenfalls mit den experimentellen Ergebnissen in Einklang und schienen auch nicht unwahrscheinlich, da westafrikanische *Ancistrocladus*-Pflanzen durchaus Paare verwandter Alkalioide produzieren, die stereochemisch identisch an den Achsen sind, jedoch unterschiedlich z.B. an C-3^[7–9].

Daher sollte sich die absolute Konfiguration an C-1 und C-3 bei beiden Hälften von Michellamin B am besten durch einen Ruthenium-vermittelten Abbau zu den Aminosäuren Alanin und 3-Aminobuttersäure aufklären lassen, einfachen chiralen Substanzen, die leicht stereochemisch analysierbar sind. Der oxidative Abbau von Michellamin B (9.3 mg) wurde, wie zuvor für „monomere“ Naphthylisoquinoline entwickelt^[6], durch Umsetzung des Alkaloids mit NaO₄ (99 mg) und katalytischen Mengen RuCl₃ (0.1 mg) in MeCN/CCl₄/wärbr. Phosphatpuffer bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema 1). Die gebildeten Aminosäuren wurden mit MeOH/HCl in ihre Methylester umgewandelt und mit (S)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure über deren Säurechlorid („R-MTPA-Cl“) in die Mosher-Derivate übergeführt. Die gaschromatographische (GC-) Analyse („fused silica“-Kapillarsäule, 30 m \times 0.33 mm Innen-durchmesser, überzogen mit DB1) ergab zwei Peaks, die ein-

[*] Prof. Dr. G. Bringmann, Dipl.-Chem. R. Zagst, M. Schäffer
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-97074 Würzburg
Telefax: Int. + 931/888-4606

Dr. Y. F. Hallock, Dr. J. H. Cardellina II, Prof. Dr. M. R. Boyd
Laboratory of Drug Discovery Research and Development
National Cancer Institute, Building 1052, Room 121
Frederick, MD 21702-1201 (USA)

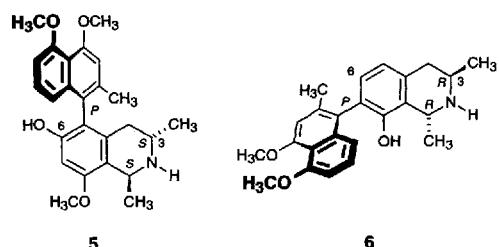
[**] Acetogenine Isochinolin-Alkalioide, 51. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 50. Mitteilung: G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, im Druck.



Schema 1. Oxidativer Abbau von Michellamin B 1. Reaktionsbedingungen:
a) RuCl_3 , NaIO_4 , 1 h; b) MeOH , HCl , 5 h; c) MTPA-Cl , NEt_3 , 1 h.

deutig als (*R*)-3-Aminobuttersäure **3** ($t_{\text{R}} = 21.2$ min) und D-Alanin **4** ($t_{\text{R}} = 15.6$ min) zugeordnet werden konnten, durch Koinjektion mit racemischen sowie enantiomerenreinen Standardproben.

Zur weiteren Bestätigung dieses Befundes wurden auch die konfigurativ bekannten^[10,11] Naphthylisoquinolin-Alkalioide Ancistrocladin **5** (*1S,3S*) und Dioncophyllin A **6** (*1R,3R*) den gleichen Abbaubedingungen unterworfen. Die



5

6

ausschließliche Bildung der Aminosäuren (*R*)-**3** und D-**4** in praktisch enantiomerenreiner Form (> 95:5) zeigt klar, daß beide Tetrahydroisoquinolin-Teile stereochemisch identisch sind. Dies schließt die obengenannten Stereoisomeren mit gleichen Konfigurationen an den Achsen, aber enantiomerenprophen Tetrahydroisoquinolin-Strukturen aus. Ferner widerlegt die Identifizierung beider Aminosäuren in ihrer (*R*)-konfigurierten Form klar das Stereoisomer **1a** und zeigt damit eindeutig, daß Michellamin B die Stereostruktur **1b** besitzt, d.h. mit (*1R,3R,5M,1''R,5''P*)-Konfiguration. Und natürlich bestätigt dieses Ergebnis erneut und unabhängig die relativen *trans*-Konfigurationen in beiden heterocyclischen Systemen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse vervollständigen die Aufklärung der kompletten Struktur eines „dimeren“ Naphthylisoquinolin-Alkaloids. Danach ist Michellamin B **1b** ein konstitutionell symmetrisches, aber heterochirales Kupplungsprodukt zweier zueinander atrop-diastereomerer Biaryl-Alkalioide. Diese beiden Naphthylisoquinolin-„Hälften“ sind formal weder charakteristische Ancistrocladaceae-artige Alkalioide (d.h. mit (*S*)-Konfiguration an C-3 und einer Sauerstoff-Funktion an C-6, wie z.B. in **2** und **5**) noch typische Dioncophyllaceae-Alkalioide (d.h. mit (*3R*)-Konfiguration und ohne Sauerstoff-Funktion an C-6, wie in **6**), sondern weitere „gemischte“ Ancistrocladaceae/Dioncophyllaceae-artige Hybride^[17,12], da sie mit ihrer (*3R*)-Konfiguration und einer Sauerstoff-Funktion an C-6 beide Eigenschaften miteinander verbinden.

Eingegangen am 20. März 1993 [Z 5941]

- [1] K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405.
- [2] Zur leichteren Vergleichbarkeit von Naphthylisoquinolin-Alkaloiden unterschiedlichen Kupplungstypen wird der Naphthalin-Teil, wie bereits früher eingeführt [13] und angewendet [1, 3, 4], so nummeriert, daß (im Gegensatz zu den IUPAC-Regeln) immer ein 2-Methyl-4,5-dioxy-Substitutionsmuster zugrunde gelegt wird, unabhängig von der Kupplungsposition.
- [3] G. Bringmann, R. Zagst, L. Aké Assi, *Planta Med.* **1991**, *57* (Suppl. 2), 96–97.
- [4] G. Bringmann, R. Zagst, H. Reuscher, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4011–4014.
- [5] G. Bringmann in *The Alkaloids*, Vol. 29 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1986**, S. 141–184.
- [6] G. Bringmann, T. Geuder, M. Rübenacker, R. Zagst, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 2067–2070.
- [7] G. Bringmann, F. Pokorny, M. Stäblein, L. Aké Assi, *Planta Med.* **1991**, *57* (Suppl. 2), 97.
- [8] G. Bringmann, F. Pokorny, M. Stäblein, M. Schäffer, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1993**, im Druck.
- [9] G. Bringmann, R. Weirich, D. Lisch, L. Aké Assi, *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 703–704.
- [10] T. R. Govindachari, K. Nagarajan, P. C. Parthasarathy, T. G. Rajagopalan, H. K. Desai, G. Kartha, S. Lai Chen, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1413–1417.
- [11] G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H. G. von Schnerring, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643–646.
- [12] G. Bringmann, R. Zagst, D. Lisch, L. Aké Assi, *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 702–703.
- [13] G. Bringmann, M. Rübenacker, T. Geuder, L. Aké Assi, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3845–3847.

Eine katalytische enantioselektive Michael-Addition eines Malonats an prochirale α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone**

Von *Masahiko Yamaguchi**, *Tai Shiraishi* und *Masahiro Hirama*

Auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Michael-Addition prochiraler Enolate an Aczeptoren sind in letzter Zeit Fortschritte erzielt worden, beispielsweise die enantioselektive Addition von Indan-1-on-2-carboxylat an Methylvinylketon^[11]. Diese Reaktionen beruhen auf der Unterscheidung der beiden Seiten der enantiotopen Ebene des Michael-Donors durch chirale Katalysatoren. Dagegen waren bislang bei enantioselektiven Michael-Enolatadditionen an prochirale Aczeptoren nur wenige Erfolge zu verzeichnen, obwohl gerade diese Reaktion ein großes Potential zum Aufbau chiraler Kohlenstoffzentren hat^[21]. Die herkömmlichen Methoden zeichnen sich durch eine hohe Substratspezifität aus; die erzielten Enantiomerenüberschüsse sind jedoch im allgemeinen nicht sehr hoch. Wir beschreiben hier die erste katalytische asymmetrische Michael-Addition eines einfachen Malonat-Ions an prochirale α,β -ungesättigte Aldehyde und Ketone mit Hilfe des leicht zugänglichen Rubidiumsalzes von L-Prolin **2**^[31]. Die erzielten optischen Ausbeuten sind für diesen Reaktionstyp bemerkenswert hoch, und die Methode kann mit einer ganzen Reihe von Aczeptoren durchgeführt werden, wobei Addukte mit vorhersagbarer absoluter Konfiguration erhalten werden.

Kürzlich^[4] berichteten wir über die durch das Lithiumsalz von L-Prolin katalysierte Michael-Addition von Dimethyl-

[*] Prof. Dr. M. Yamaguchi, T. Shiraishi, Prof. Dr. M. Hirama
Department of Chemistry, Faculty of Science
Tohoku University
Aoba, Sendai 980 (Japan)
Telefax: Int. + 22/263-9207

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert (Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas Nr. 01649515).