

ben. Soll diese Wechselwirkung mit 30 bis 40 dieser Kationen erfolgen, müßte jedes Elektron, falls es auf einen einzelnen Kanal beschränkt ist, effektiv über eine Strecke delokalisiert sein, die sechs bis acht Elementarzellen umfaßt, also 4.5 bis 6.0 nm. Durch Feinabstimmung der Elektronenkonzentration in den eindimensionalen Kanälen von Zeolith L sollte es also möglich sein, einen Ladungstransport entlang der Kanäle zu bewerkstelligen und eine einzigartige Verbindung herzustellen, die exakt angeordnete, ultrafeine, leitende Drähte enthält, die in der Größenordnung von Atomen liegen.

### Experimentelles

$K_1/K_9$ -L wurde durch Reaktion von dehydratisiertem Kalium-Zeolith LTL ( $K_9$ -L) (bezogen von Laporte) mit Kaliumdampf in abgeschmolzenen Quarzgefäßen hergestellt; die eingesetzte Kaliummenge entsprach dabei einem Kaliumatom pro Zeolith-Elementarzelle (ausführliche, allgemeine Arbeitsvorschrift siehe Lit. [5]). Das ESR-Spektrum des entstandenen blaßblauen Pulvers wurde mit einem Varian-E-109-Spektrometer im X-Band bei einer Frequenz von 9.3 GHz und einer Feldmodulation von 100 kHz aufgenommen. Die Mikrowellenfrequenz wurde mit einem Hewlett-Packard-5342-Frequenzzähler bis auf  $\pm 1$  kHz genau bestimmt, und die  $g$ -Werte wurden durch Vergleich des Resonanzfeldes mit dem des 1,1-Diphenyl-2-picryl(DPPH)-Radikals ermittelt ( $g = 2.0036$ ).

Die Neutronenbeugungsuntersuchungen wurden bei Raumtemperatur mit dem PO-LARIS-Diffraktometer an der gepulsten Strahlungsquelle ISIS des Rutherford Appleton Laboratory durchgeführt. Da die Alkalimetall-beladenen Zeolithe sehr luftempfindlich sind, und dehydratisierte Zeolithe leicht Wasser absorbieren, wurden die Materialien in ihren ursprünglichen Quarz-Reaktionsgefäßen untersucht. Zur Eliminierung der Hintergrundsignale des amorphen Siliciumdioxids wurden auch die Daten eines leeren Reaktionsgefäßes gesammelt. Diese Daten wurden dann geglättet, skaliert und vom Diffraktogramm des Zeolithen subtrahiert, was einen fast rauschfreien Hintergrund ergab. Die Rietveld-Verfeinerung der Struktur wurde mit dem Programm TF14LS, das auf der Cambridge Crystallographic Subroutine Library [10] basiert, nach der Methode der Kleinsten Fehlerquadrate durchgeführt. Als Streulängen für K, Si, Al und O wurden 0.367, 0.41534, 0.3449 bzw.  $0.5803 \times 10^{-12}$  cm eingesetzt [11]. Die Struktur wurde in der Raumgruppe  $P6/mmm$  verfeinert, wie von Barrer und Villiger [7] und Newsam [12] beschrieben. Die Positionen der Gerüstatome wurden vor der Einführung der Kalium-Kationen verfeinert. Newsam hat zwar berichtet [12 b], daß Silicium und Aluminium unterschiedliche Lagen bevorzugen, wir haben jedoch wegen der ähnlichen Streulängen beider Atomsorten während der Strukturbestimmung das theoretische Si:Al-Verhältnis von 3.0 für beide Positionen beibehalten. Die zusätzlichen Kaliumpositionen in  $K_1/K_9$ -L wurden mit Differenz-Fourier-Analysen ermittelt.

Eingegangen am 2. November 1993 [Z 6471]

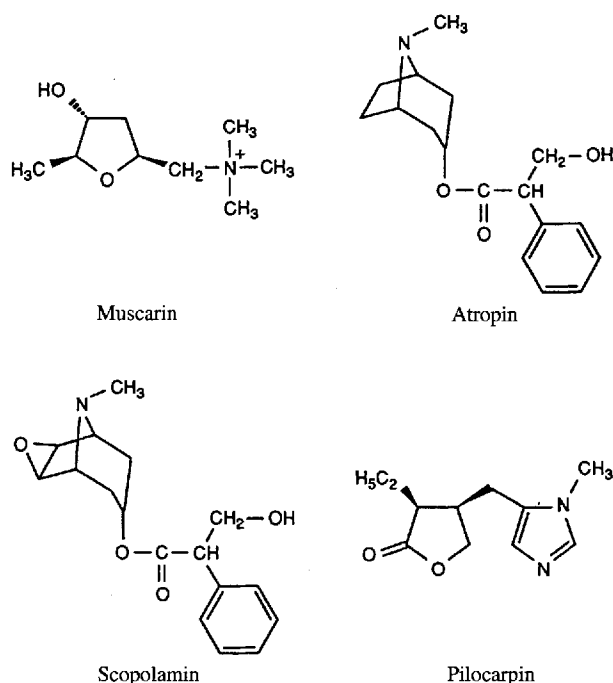
- [1] A. Dyer, *An Introduction to Zeolite Molecular Sieves*, Wiley, New York, 1988, S. 117.
- [2] P. P. Edwards, M. R. Harrison, J. Klinowski, S. Ramdas, J. M. Thomas, D. C. Johnson, C. J. Page, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 982–984; M. R. Harrison, P. P. Edwards, J. Klinowski, J. M. Thomas, D. C. Johnson, C. J. Page, *J. Solid State Chem.* **1984**, *54*, 330–341.
- [3] L. R. M. Martens, P. J. Grobet, W. J. M. Vermeiren, P. A. Jacobs, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1986**, *28*, 935–941; P. J. Grobet, L. R. M. Martens, W. J. M. Vermeiren, D. R. C. Huybrechts, P. A. Jacobs, *Z. Phys. D: At. Mol. Clusters* **1989**, *12*, 37–40; R. E. H. Breuer, E. De Boer, G. Geismar, *Zeolites* **1989**, *9*, 336–340; F. Blatter, K. W. Blazey, A. M. Portis, *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1991**, *44*, 2800–2802.
- [4] K. W. Blazey, K. A. Müller, F. Blatter, E. Schumacher, *Europhys. Lett.* **1987**, *4*, 857–861; Y. Katayama, K. Maruyama, H. Endo, *J. Non-Cryst. Solids* **1990**, *117*, 485–488; B. Xu, L. Kevan, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1991**, *87*, 2843–2847; *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 2642–2645.
- [5] P. A. Anderson, P. P. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10608–10618.
- [6] G. Schäfer, W. W. Warren, P. A. Anderson, P. P. Edwards, *J. Non-Cryst. Solids* **1993**, *156–158*, 803–806.
- [7] R. M. Barrer, H. Villiger, *Z. Kristallogr.* **1969**, *128*, 352–370.
- [8] J. A. Rabo, C. L. Angell, P. H. Kasai, V. Schomaker, *Discuss. Faraday Soc.* **1966**, *41*, 328–349; P. A. Anderson, P. P. Edwards, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 915–917; P. A. Anderson, D. Barr, P. P. Edwards, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1511–1512; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1501–1502.
- [9] P. A. Anderson, R. J. Singer, P. P. Edwards, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 914–915.
- [10] J. C. Matthewman, P. Thompson, P. J. Brown, *J. Appl. Crystallogr.* **1982**, *15*, 167–173; P. J. Brown, J. C. Matthewman, Rutherford Appleton Laboratory Report, RAL-87-010, 1987.
- [11] V. F. Sears, *Neutron News* **1992**, *3* (3), 26.
- [12] a) J. M. Newsam, *Mater. Res. Bull.* **1986**, *21*, 661–672; b) J. M. Newsam, *J.*

## Abbildung elektrostatischer Potentiale muscarinischer und nicotinischer Agonisten mit künstlichen neuronalen Netzen\*\*

Johann Gasteiger\* und Xinzhi Li

In biologischen neuronalen Netzen werden die Signale zwischen den Neuronen durch chemische Stoffe übertragen. Diese Neurotransmitter werden am Axonende eines Neurons ausgeschüttet, überqueren den synaptischen Spalt und binden an Rezeptoren in der postsynaptischen Membran des Dendriten eines zweiten Neurons, wodurch sie dort ein elektrisches Signal verursachen. Acetylcholin ist solch ein Neurotransmitter und kommt in einer Reihe von Neuronen des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems vor. Es bindet an mindestens zwei verschiedene Rezeptortypen, an den muscarinischen und an den nicotinischen Rezeptor.

Muscarin dagegen ist wegen seines Ringsystems ziemlich starr und kann nur an den Rezeptor binden, dem es den Namen gegeben hat. Schema 1 zeigt Muscarin und drei weitere Moleküle, die als Agonisten von Muscarin wirken und ebenfalls nur an den muscarinischen Rezeptor binden.



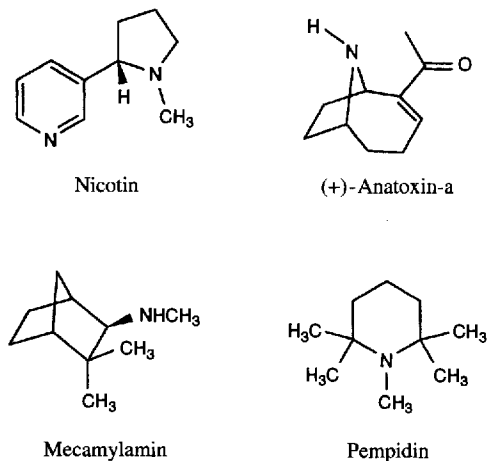
Schema 1. Muscarin und drei seiner Agonisten: Atropin, Scopolamin, Pilocarpin.

Nicotin mit einer ebenfalls relativ starren Struktur wiederum bindet nur an den nicotinischen Rezeptor. Dies gilt auch für die anderen drei Verbindungen in Schema 2. Wir berichten hier, wie Ähnlichkeiten und Unterschiede in den Verbindungen, die je-

[\*] Prof. Dr. J. Gasteiger<sup>(+)</sup>, Dr. X. Li  
Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie gefördert. Wir danken Prof. J. Zupan, Nationales Chemie-Institut, Ljubljana, Slowenien, für hilfreiche Diskussionen und Dr. J. Sadowski für seine Beiträge zur Berechnung molekularer Oberflächen und elektrostatischer Potentiale.

[+] Neue Adresse:  
Computer-Chemie-Centrum der Universität Erlangen-Nürnberg  
Nägelsbachstraße 25, D-91052 Erlangen  
Telefax: Int. + 9131/85-6566



Schema 2. Vier Moleküle, die an den nicotinischen Rezeptor binden: Nicotin, Anatoxin-a, Mecamylamin und Pempidin.

weils nur an den muscarinischen oder an den nicotinischen Rezeptor binden, erkannt werden können.

Die Untersuchung molekularer elektrostatischer Potentiale (MEPs) spielt eine zentrale Rolle bei dem Versuch, die biologische Aktivität von Verbindungen zu verstehen. Dies gilt insbesondere für das MEP, das sich auf der Moleküloberfläche ermitteln läßt und das dann als Projektion auf einem Bildschirm gezeigt wird. Diese Projektionen sind lineare Abbildungen und können daher jeweils nur Einblick in einen Teil der molekularen Oberfläche bieten. Um ein vollständiges Bild des gesamten MEP zu gewinnen, müssen eine Reihe von Beobachtungspunkten und den daraus einzusehenden Projektionen gewählt werden. Wir zeigen hier, daß Karten der mit Kohonen-Netzen erhaltenen MEPs von muscarinischen bzw. nicotinischen Agonisten gemeinsame Charakteristika aufweisen. Kohonen<sup>[1, 2]</sup> hat ein Modell für neuronale Netze entwickelt, das eine wichtige Eigenschaft des menschlichen Gehirns wiedergibt: die Erzeugung von Karten der sensorischen Umgebung im Cortex des Gehirns. Das Kohonen-Netz basiert auf einem kompetitiven Lernprozeß, der einen Punkt eines Raumes (Körper, Maßraum) auf ein Neuron eines zweidimensionalen Netzes abbildet, wobei die Topologie der Information, also die Nachbarschaftsbeziehungen der Punkte des Raumes, erhalten bleibt.

Die selbstorganisierende Bildung topologischer Karten durch ein Kohonen-Netz kann zur nichtlinearen Projektion eines mehrdimensionalen Raumes auf ein zweidimensionales Netz herangezogen werden<sup>[3, 4]</sup>. In unserer Anwendung werden Punkte der dreidimensionalen van-der-Waals-Oberfläche eines Moleküls auf einen zweidimensionalen Raum abgebildet. Um eine Fläche zu erhalten, in der jedes Neuron die gleiche Zahl an Nachbarneuronen hat, wurde als Projektionsebene eine Fläche ohne Ränder gewählt, die Oberfläche eines Torus. Zur besseren Visualisierung wird der Torus entlang zweier zueinander senkrechter Linien aufgeschnitten und die Oberfläche des Torus dann in einer Ebene ausgebreitet, so daß eine rechteckige Anordnung der Neuronen erhalten wird (Abb. 1)<sup>[3, 4]</sup>.

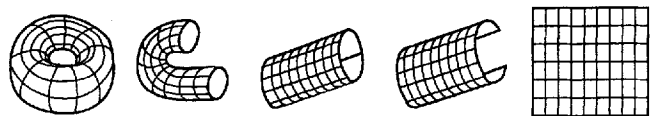


Abb. 1. Die Oberfläche eines Torus wird entlang zweier zueinander senkrechter Linien aufgeschnitten und in einer Ebene ausgebreitet. Die Kästchen des Rechtecks symbolisieren die Neuronen des Netzes.

Das Lernen in einem Kohonen-Netz erfolgt ohne Überwachung, d. h. die Eigenschaft an einem Punkt des Raumes wird während des Lernens nicht berücksichtigt. In unserem Fall werden also nur die drei kartesischen Koordinaten der Punkte auf der van-der-Waals-Oberfläche, nicht aber die dort vorhandene Eigenschaft (z.B. das MEP) in den Lernprozeß des Kohonen-Netzes eingegeben. Jeder Punkt  $x_s = (x_{s1}, x_{s2}, x_{s3})$  auf der Oberfläche wird auf dasjenige zentrale Neuron  $c_s$  abgebildet, das Gewichte  $w_{c_s} = (w_{c_s1}, w_{c_s2}, w_{c_s3})$  hat, die den eingegebenen Koordinaten am ähnlichsten sind [Gl. (1)]. Dieses Neuron,  $c_s$  wird

$$\|x_s - w_{c_s}\| = \min_j \|x_s - w_j\| \quad (1)$$

als das bei der Eingabe von  $x_s$  siegreiche Neuron genannt. Die Gewichte aller Neuronen werden während des Lernverfahrens iterativ, und zwar bei Eingabe jedes einzelnen, willkürlich ausgewählten Punktes  $x_s$  der Moleküloberfläche, verändert.

Um Kohonen-Karten des molekularen elektrostatischen Potentials der Moleküle in den Schemata 1 und 2 zu erhalten wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. Die dreidimensionalen Atomkoordinaten wurden mit dem automatischen 3D-Strukturgenerator CORINA<sup>[5, 6]</sup> berechnet.
2. Die partiellen Atomladungen wurden mit der empirischen PEOE-Methode<sup>[7, 8]</sup> ermittelt.
3. Das elektrostatische Potential an den Punkten der van-der-Waals-Oberfläche wurde als klassisches Coulomb-Potential berechnet (selbstverständlich können auch quantenmechanische Verfahren eingesetzt und auch andere Moleküloberflächen, z.B. die einem Lösungsmittel zugängliche Oberfläche<sup>[9]</sup> berücksichtigt werden).
4. 20 000 Punkte der van-der-Waals-Oberfläche, die mit 100 Punkten pro  $\text{Å}^2$  gerastert war, wurden willkürlich ausgewählt und damit ein Kohonen-Netz mit  $100 \times 100$  Neuronen trainiert. Während der Selbstorganisation der Kohonen-Karte werden Punkte, die sich auf der van-der-Waals-Oberfläche nahe sind, auf das gleiche oder auf nahe benachbarte Neuronen abgebildet.

Die Abbildung einer Moleküloberfläche läßt sich auf zwei Arten visualisieren. Bei der einen wird ein Neuron des zweidimensionalen Kohonen-Netzes nach der Größe des elektrostatischen Potentials eingefärbt, das an den Punkten herrschte, die auf dieses Neuron abgebildet wurden. Stark negative Werte des Potentials werden durch rote Farbe wiedergegeben; gelb, grün, blau und violett zeigen zunehmend positivere Werte des MEP an. Auf diese Weise werden Karten des MEP der gesamten Moleküloberfläche erhalten.

Im zweiten Verfahren wird die van-der-Waals-Oberfläche in Teile zerlegt, die den einzelnen Atomen des Moleküls zugeordnet werden. Jene Teile der Moleküloberfläche, die zu einem bestimmten Atom oder zu einer bestimmten Gruppe von Atomen gehören, werden jeweils durch die gleiche Farbe gekennzeichnet. Ein Neuron des Kohonen-Netzes wird dann so eingefärbt, daß die Atomzuordnung der Moleküloberfläche des auf dieses Neuron abgebildeten Punktes angezeigt wird. Auf diese Weise können die nichtlinearen Abbildungen der einzelnen Teile der Moleküloberfläche identifiziert werden.

Abbildung 2a zeigt eine Kohonen-Karte des MEP auf der van-der-Waals-Oberfläche von Muscarin. Mit dieser Karte kann das gesamte MEP in einem *einzigem* Bild dargestellt werden, während die üblichen Abbildungen des MEP eine ganze Reihe von Bildern erfordern, um einen Gesamteindruck zu erhalten. Die Karte in Abbildung 2a wurde durch Aufschneiden der Oberfläche eines Torus an zwei zueinander senkrechten Linien erhalten (vgl. Abb. 1). Da diese Schnitte an beliebigen Stellen

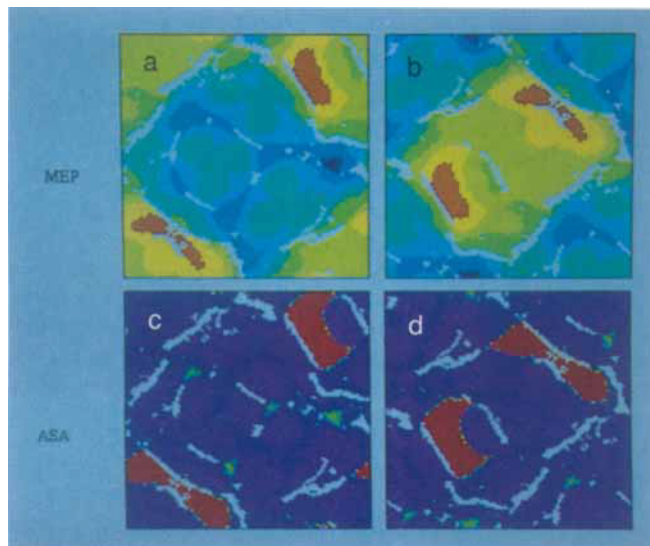


Abb. 2. Karten der van-der-Waals-Oberfläche von Muscarin. Für Einzelheiten siehe Text.

len des Torus gemacht werden können, kann die Karte in beliebige Richtungen verschoben werden. Die Karte in Abbildung 2a wurde durch Zentrieren auf den positiven Teil des MEP von Muscarin erhalten, so daß das quaternäre Stickstoffatom in die Mitte der Karte zu liegen kommt. Abbildung 2b zeigt die gleiche Kohonen-Karte, nun aber zentriert auf den negativen Teil des MEP. Um den geschlossenen Charakter der Oberfläche eines Torus und damit dieser Kohonen-Karte zu demonstrieren, können mehrere identische Karten wie Fliesen zusammengelegt werden. Dies wird mit Abbildung 3 gezeigt, die durch das Aneinanderlegen von vier Karten der Abbildung 2a erhalten wurde. Sowohl Abbildung 2a als auch Abbildung 2b können als Teile der Abbildung 3 erkannt werden.

In den Kohonen-Karte der Abbildungen 2a und 2b wurden die Neuronen nach der Größe des MEP an den entsprechenden Punkten der van-der-Waals-Oberfläche gekennzeichnet. Im Grunde kann aber auch jede andere Moleküloberflächeneigenschaft zur Charakterisierung der Karten verwendet werden. Abbildung 2c und 2d zeigen die Karten von Abbildung 2a bzw. 2b noch einmal, nun aber gefärbt nach der Zuordnung von Ober-

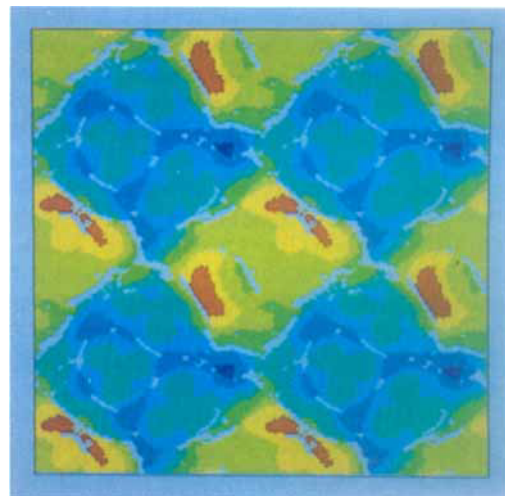


Abb. 3. Vier identische Karten des MEP von Muscarin, die wie Fliesen zusammengefügt wurden.

flächenteilen zu einzelnen Atomen und Atomgruppen (atomic surface assignment, ASA).

Diese ASA-Karten zeigen noch deutlicher, wie die nicht-lineare Projektion der Moleküloberfläche erfolgt. Die Moleküloberfläche wurde dabei so gefärbt, daß die Oberflächenteile, die Wasserstoffatomen zugeordnet sind, violett, die zu Kohlenstoffatomen dunkelblau sind. Der Beitrag des Stickstoffatoms zur Oberfläche erscheint in grün und der der beiden Sauerstoffatome in rot. Es ist klar zu erkennen, daß die Moleküloberfläche hauptsächlich von Wasserstoffatomen eingenommen wird. Die Kohlenstoffatome und vor allem das Stickstoffatom liegen tiefer im Molekül und treten damit mehr in den Hintergrund. Hingegen lassen sich die beiden Sauerstoffatome klar erkennen.

Die Kohonen-Karten der MEPs auf den van-der-Waals-Oberflächen der acht Verbindungen der Schemata 1 und 2 werden in Abbildung 4 zusammen gezeigt. Damit ein korrekter Vergleich möglich ist, wurden die neutralen Moleküle an der basischsten Stelle protoniert, denn dies geschieht auch am Rezeptor<sup>[10, 11]</sup>. Das stark positive MEP, das durch das quaternäre Stickstoffatom verursacht wird, hat natürlich einen starken Einfluß auf die Bindung dieser Substrate an ihre jeweiligen Rezeptoren. Die Karten der MEPs dieser acht Moleküle wurden so

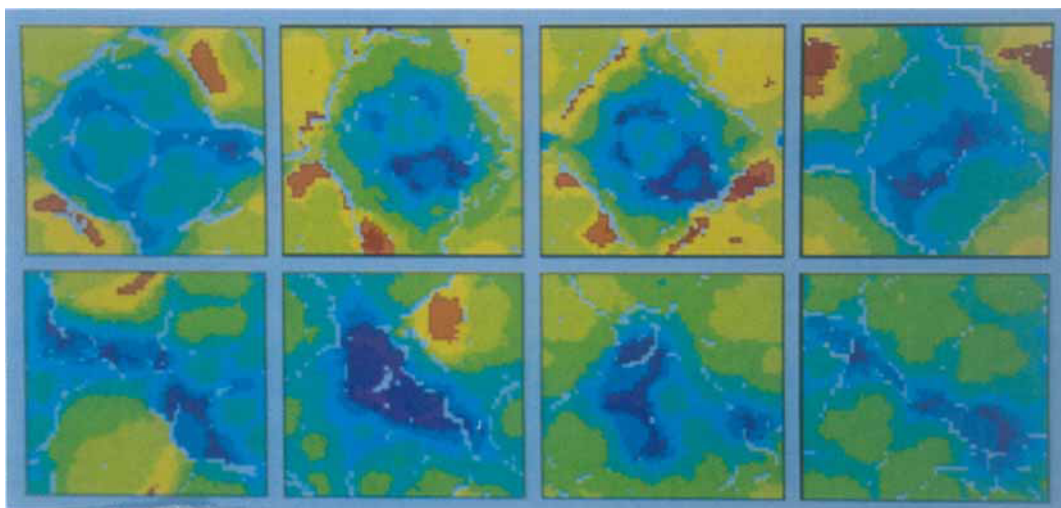


Abb. 4. Kohonen-Karten von (obere Reihe) Muscarin und den protonierten Formen von Atropin, Scopolamin und Pilocarpin sowie (untere Reihe) den protonierten Formen von Nicotin, Anatoxin-a, Mecamylamin und Pempidin.

angeordnet, daß das positive MEP im Zentrum der Bilder liegt, um Änderungen an dieser Bindungsstelle direkt zu erkennen.

Eine detaillierte Diskussion dieser Kohonen-Karten würde den Rahmen dieser Zuschrift sprengen. Es ist aber erkennbar, daß die Karten der vier muscarinischen Verbindungen, die in der oberen Reihe gezeigt werden, deutliche gemeinsame Merkmale aufweisen. So liegt ein rautenförmiges Muster weißer Linien, die leere Neuronen anzeigen, im Zentrum der Bilder. Diese leeren Neuronen spiegeln Topologiestörungen wider, die durch die Projektion einer molekularen Oberfläche auf die topologisch unterschiedliche Oberfläche eines Torus verursacht werden<sup>[12]</sup>. Das Rautenmuster der leeren Neuronen in den Karten der muscarinischen Verbindungen umschließt in regelmäßiger Form die blaue Fläche des positiven MEP.

Die Karten der vier nicotinischen Verbindungen in der unteren Reihe von Abbildung 4 zeigen ziemlich unregelmäßige Muster leerer Neuronen (weiße Kästchen). Die Topologiestörungen, die durch diese leeren Neuronen angezeigt werden, liegen direkt an den Stellen mit den größten positiven MEPs auf der Moleküloberfläche: Die weißen Linien der leeren Neuronen schneiden durch die blauen und violetten Flächen. Die blauen Flächen sind außerdem viel stärker in die Länge gezogen als bei den muscarinischen Verbindungen, in einigen Fällen ziehen sie sich sogar über die gesamte Fläche der Karten hin.

Die Ähnlichkeiten innerhalb der Kohonen-Karte der MEPs der muscarinischen bzw. der nicotinischen Verbindungen sowie die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen von Verbindungen zeigen:

1. Das MEP ist für die Bindung dieser Moleküle an ihre Rezeptoren wesentlich.

2. Die Kohonen-Karten spiegeln wesentliche Merkmale der MEPs wider und können daher zur Suche nach biologisch aktiven Verbindungen eingesetzt werden.

Die Selbstorganisation der Kohonen-Netze kann zur Projektion von Eigenschaften auf molekularen Oberflächen eingesetzt werden. Diese Abbildungen können wichtige Einblicke in die Ähnlichkeit von Molekülen geben, Ähnlichkeiten, die Bedeutung für die biologische Aktivität haben. Die hier vorgestellte Untersuchung zeigt, daß künstliche neuronale Netze Licht auf wesentliche Mechanismen der Informationsübertragung in biologischen neuronalen Netzen werfen können.

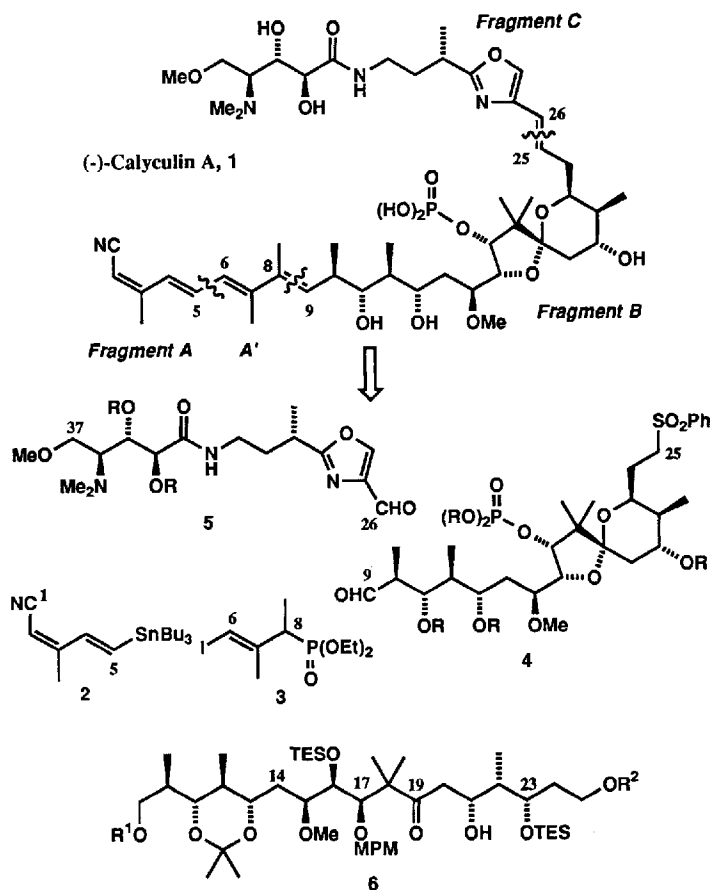
Eingegangen am 16. November 1993 [Z 6504]

- [1] T. Kohonen, *Biol. Cybernetics* **1982**, *43*, 59–69.
- [2] T. Kohonen, *Proc. IEEE* **1990**, *78*, 1464–1480.
- [3] J. Gasteiger, J. Zupan, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 510–536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 503–527.
- [4] J. Zupan, J. Gasteiger, *Neural Networks for Chemists: An Introduction*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [5] J. Gasteiger, C. Rudolph, J. Sadowski, *Tetrahedron Comput. Methodol.* **1990**, *3*, 537–547.
- [6] J. Sadowski, C. Rudolph, J. Gasteiger, *Anal. Chim. Acta* **1992**, *265*, 233–241.
- [7] J. Gasteiger, M. Marsili, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3219–3228.
- [8] J. Gasteiger, H. Saller, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 699–701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 687–689.
- [9] M. J. Connolly, *Science* **1983**, *221*, 709–713.
- [10] A. Maelicke, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 193–219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 195–221.
- [11] C. E. Spivak, J. A. Waters, R. S. Aronstam, *Mol. Pharmacol.* **1989**, *36*, 177–184.
- [12] X. Li, J. Gasteiger, J. Zupan, *Biol. Cybernetics* **1993**, *70*, 189–198.

## Synthese von natürlich vorkommendem (-)-Calyculin A\*\*

Norihiko Tanimoto, Samuel W. Gerritz, Akiyoshi Sawabe, Takeshi Noda, Sandra A. Filla und Satoru Masamune\*

Calyculin A **1**, das 1986 aus dem Meeresschwamm *Discodermia calyx* isoliert wurde<sup>[1]</sup>, hat aus zwei Gründen großes Interesse bei Synthetikern geweckt: Erstens weist diese Substanz eine außergewöhnliche biologische Aktivität auf, die sich z.B. in der Inaktivierung der Serin/Threonin-Protein-Phosphatasen 1 und 2A zeigt<sup>[2]</sup>, und zweitens ist die Verbindung hinsichtlich der Anordnung der funktionellen Gruppen und der Stereochemie einmalig, wie eine Röntgenstrukturanalyse ergab (durch die die relative Konfiguration ermittelt werden konnte)<sup>[1]</sup>. Die absolute Konfiguration der Stereozentren dieses Moleküls – so wie die Formel **1** zeigt – wurde erst 1991 durch zwei Untersuchungen<sup>[3]</sup> aufgeklärt. Im Originalbericht von 1986 war Calyculin A noch die Formel *ent-1* zugeschrieben worden. Während bisher alle Synthesen *ent-1* zum Ziel hatten<sup>[4]</sup>, haben wir auf diese neuen Erkenntnisse hin sofort unseren Synthesepfad verändert und **1** als Zielmolekül gewählt. Hier beschreiben wir die Synthese von natürlich vorkommendem Calyculin A **1**.



[\*] Prof. S. Masamune, Dr. N. Tanimoto, Dr. S. W. Gerritz, Dr. A. Sawabe, Dr. T. Noda, S. A. Filla  
Department of Chemistry  
Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, MA 02139 (USA)  
Telefax: Int. + 617/253-1340

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (CA 48175) gefördert. Dr. H. A. Vaccaro, Dr. T. Jaetsch, Dr. D. E. Levy, Dr. E. Parmee und Dr. L.-Y. Chen danken wir für wertvolle Beiträge im Frühstadium der Synthese, Prof. N. Fusctani für eine Probe des natürlichen (-)-Calyculins.