

- [14] Mit der MeOTf-Methode verlief auch die Präcorphin-Cyclisierung bei der Synthese des Modellchromophors effektiver: 55 % (MeOTf) gegenüber 40 % (Et_3OBF_4).^[3]
- [15] Allgemeines über die Reaktivität von MeOTf findet man in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, 1995, S. 3617 ff., zit. Lit.
- [16] Mit Dimedon wurde auch die Effektivität der doppelten Retroaldol-Reaktion bei der Synthese des Modellchromophors erhöht: 60 % (mit Dimedon) gegenüber 30–40 % (ohne Dimedon).^[3]
- [17] M. Node, K. Nishide, K. Sai, K. Ichikawa, K. Fuji, E. Fujita, *Chem. Lett.* **1979**, 97.
- [18] T. G. Minehan, L. Cook-Blumberg, Y. Kishi, M. R. Prinsep, R. E. Moore, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 926.
- [19] Für frühere Synthesen von Dioxobacteriochlorin/Dioxoisobacteriochlorin siehe: a) R. K. Pandey, M. Isaac, I. MacDonald, C. J. Medforth, M. O. Senge, T. J. Dougherty, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1463; b) C. J. Aucken, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2099; J. Micklefield, M. Beckmann, R. L. Mackman, M. H. Block, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2123; c) F.-P. Montforts, F. Romanowski, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 471; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 480.
- [20] E. J. Corey, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4499; W. G. Salmond, M. A. Barta, J. L. Havens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057.
- [21] Wir danken Dr. Michèle Prinsep, University of Waikato, Neuseeland, für die großzügig bereitgestellte Probe von natürlichem Tolyporphin A. Es ist bekannt, daß bei der Acetylierung von Tolyporphin A das Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat entsteht.^[2a]
- [22] Zur weiteren Absicherung wurde **1b** in das entsprechende Tetraol überführt (K_2CO_3 , MeOH, RT; 70 %) und mit (+)-Tolyporphin D, das aus natürlichem Tolyporphin A hergestellt wurde, verglichen. Aus dem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren folgte wiederum, daß das synthetische Material nicht mit der authentischen Probe übereinstimmt.

Revision der Struktur von Tolyporphin A**

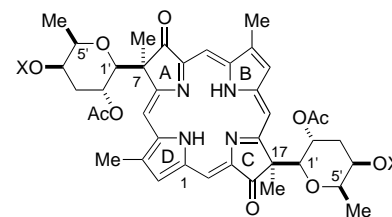
Thomas G. Minehan, Laura Cook-Blumberg,
Yoshito Kishi,* Michèle R. Prinsep und
Richard E. Moore

Wie im vorhergehenden Beitrag berichtet,^[1] haben wir die Totalsynthese von **1b**, der Struktur, die für (+)-Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat vorgeschlagen worden war, zum Abschluß

[*] Prof. Dr. Y. Kishi, T. G. Minehan, L. Cook-Blumberg
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-5150
E-mail: kishi@chemistry.harvard.edu
Dr. M. R. Prinsep
Department of Chemistry, University of Waikato
Private Bag 3105, Hamilton (Neuseeland)
Prof. Dr. R. E. Moore
Department of Chemistry
University of Hawaii, Honolulu, HI (USA)

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Y.K.: CA 22215; R.E.M.: CA 12623 und 64983), durch ein New Zealand Lotteries Science Grant (M.R.P.) und durch ein Eli-Lilly-Doktorandenstipendium (L.C.-B.) unterstützt. Wir danken Dr. Greg Patterson von der University of Hawaii für die Züchtung des Cyanobakteriums, aus dem Tolyporphin A isoliert wurde.

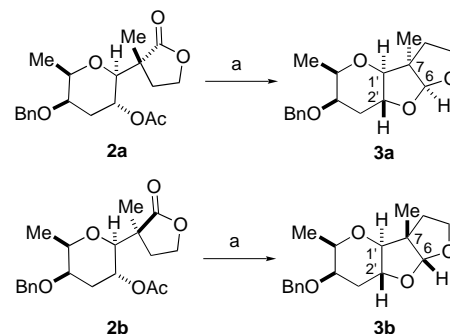
gebracht, mußten aber feststellen, daß die synthetisierte Verbindung und das aus natürlichem (+)-Tolyporphin A hergestellte *O,O*-Diacetat^[2] verschieden waren. Für den



1a (X=H) : „Tolyporphin A“
1b (X=Ac) : „Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat“

Naturstoff war ursprünglich die Struktur **1a** auf der Basis von ^1H - ^{13}C -HMBC- und ^1H - ^1H -ROESY-Experimenten vorgeschlagen worden.^[3] Dabei war die Konfiguration der quartären Zentren C7 und C17 anhand der NOEs abgeleitet worden, die zwischen den C1'-Protonen der Kohlenhydratreste und den *meso*-Porphyrinprotonen an C5 und C15 sowie zwischen den C2'-Acetyl-Methylprotonen der Kohlenhydratreste und den *meso*-Porphyrinprotonen an C10 und C20 registriert wurden.^[4] Hier berichten wir über spektroskopische Untersuchungen sowohl des synthetischen als auch des natürlichen Produkts und schlagen eine revidierte Struktur für Tolyporphin A vor, der für die Naturstoffklasse der Tolyporphine repräsentativen Verbindung.^[5]

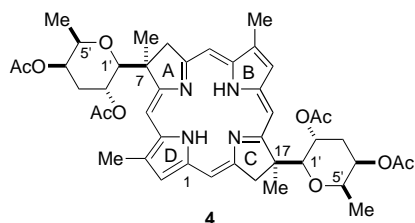
Da die Ringe A und C der synthetisierten Verbindung aus dem Vorläufer **2a** erhalten wurden, wurde zuerst die stereochemische Zuordnung der quartären Zentren auf der Stufe des Monocyclus durchgeführt. **2a**^[1] und sein Diastereomer **2b**^[1] wurden in die konformativ starren, tricyclischen Acetale **3a** bzw. **3b** überführt (Schema 1) und NOE-Experimenten



Schema 1. Synthese von **3a** und **3b**: a) 1. DIBAL-H, Toluol, -78°C ; 2. Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS), DMF, RT.

unterworfen. Einstrahlung in das Signal der Methylgruppe am quartären C7 von **3a** verstärkte sowohl das Signal des C6-Acetalprotons als auch das des axialen anomeren C1'-Kohlenhydratprotons. Bei **3b** führte die gleiche Einstrahlung zur Verstärkung der Signale des C6-Acetalprotons und des axialen C2'-Kohlenhydratprotons. Basierend auf diesem Experiment wurde den quartären Zentren C7 von **2a** und **2b** die Konfiguration (*R*) bzw. (*S*) zugeordnet, und das Diastereomer **2a** wurde anschließend für den Aufbau des Tetrahydroporphyrinrings verwendet.

In Anbetracht der Syntheseroute und der vollständigen Charakterisierung aller Zwischenstufen waren wir von der Struktur des synthetisch hergestellten Tetrahydroporphyrin-tetraacetats **4** überzeugt. Dennoch führten wir gründliche



spektroskopische Untersuchungen durch, um die Struktur zu bestätigen. Insbesondere ermöglichte uns ein ^1H - ^1H -NOESY-Experiment^[6] in C_6D_6 , die Konnektivität des Porphyringerüsts eindeutig nachzuweisen. Wie wir erwartet hatten, zeigte **4** einen geschlossenen Kreis von NOEs rund um den Porphyrinring (Tabelle 1). Außerdem wurden starke Kreuz-

Tabelle 1. NOE-Signale von **4**.

$H2 \leftrightarrow CH_3(C3)$	$H8 \leftrightarrow H10$	$H15 \leftrightarrow CH_3(C17)$
$CH_3(C3) \leftrightarrow H5$	$H10 \leftrightarrow CH_3(C12)$	$CH_3(C17) \leftrightarrow H18$
$H5 \leftrightarrow CH_3(C7)$	$CH_3(C12) \leftrightarrow H13$	$H18 \leftrightarrow H20$
$CH_3(C7) \leftrightarrow H8$	$H13 \leftrightarrow H15$	$H20 \leftrightarrow H2$

peaks registriert, die NOEs von den C5- und C15-*meso*-Protonen zu den C1'-Kohlenhydratprotonen sowie von den C8- und C18-Protonen zu den C2'-Kohlenhydratprotonen repräsentieren; des weiteren wurden NOEs zwischen den C2'-Acetyl-Methylgruppen der Kohlenhydrateile und den Porphyrin-NHs gemessen (Abbildung 1). Diese NOEs bestätigten die Konfigurationen der quartären Zentren C7 und C17 und ließen auf eine eingeschränkte Rotation um die C-Glycosidbindungen schließen.

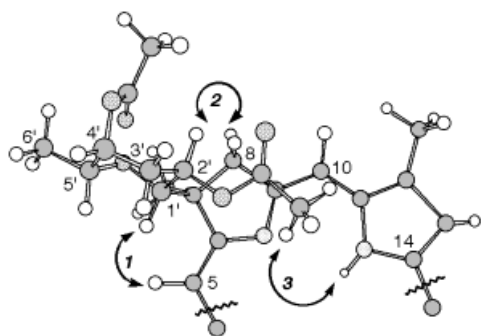


Abbildung 1. Partialstruktur von **4** mit Angabe der nachgewiesenen NOEs (Doppelpfeile): **1** = H1' \leftrightarrow H5, **2** = H2' \leftrightarrow H8 und **3** = H2'Ac \leftrightarrow HN.

Das Tetrahydroporphyrintetraacetat **4** wurde dann in das synthetische *O,O*-Diacetat **1b** überführt. Dessen Struktur war vollständig in Einklang mit den spektroskopischen Daten, einschließlich der in CD₃COCD₃ gesammelten ¹H-¹H-NOESY-Werte (Tabelle 2). Weil in **1b** die C8- und C18-Methylen-

Tabelle 2. NOE-Signale von synthetischem **1b**.

H20 \leftrightarrow H2	H10 \leftrightarrow CH ₃ (C12)
H2 \leftrightarrow CH ₃ (C3)	CH ₃ (C12) \leftrightarrow H13
CH ₃ (C3) \leftrightarrow H5	H13 \leftrightarrow H15
H5 \leftrightarrow CH ₃ (C7)	H15 \leftrightarrow CH ₃ (C17)

gruppen zu den entsprechenden Carbonylgruppen oxidiert waren, war der für **4** registrierte vollständige NOE-Cyclus bei C8 und C18 unterbrochen, wodurch die beiden in Tabelle 2 aufgelisteten NOE-Sequenzen entstanden. Der zweite wichtige Unterschied zwischen **1b** und **4** bestand in den NOE-Mustern zwischen Kohlenhydrateilen und Porphyrinring; die C5- und C15-*meso*-Protonen von **1b** wiesen NOEs zu beiden Kohlenhydratprotonen C1' und C2' auf, während die gleichen *meso*-Protonen von **4** nur NOEs zu den C1'-Protonen erkennen ließen. Diese Beobachtungen wiesen darauf hin, daß **1b**, anders als **4**, infolge einer niedrigeren Energiebarriere für die Rotation als ein Gemisch von Rotameren um die C-Glycosidbindung vorliegt (**1b-A** und **1b-B**, Abbildung 2). Die unterschiedliche Flexibilität der Konformationen von **4** und **1b** könnte auf den unterschiedlichen sterischen Effekten von C8- und C18-Methylengruppen einerseits und C8- und C18-Carbonylgruppen andererseits beruhen. NOEs zwischen den Kohlenhydrat-C2'-Acetylgruppen und dem Porphyrinring wurden nicht registriert.

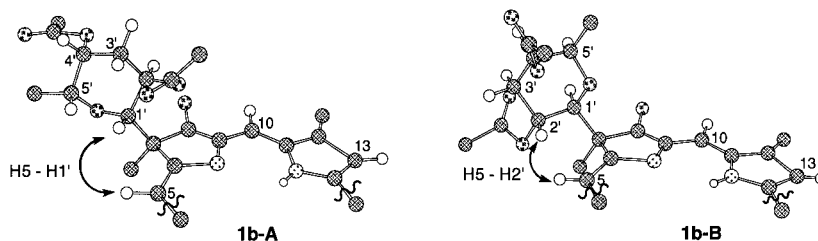


Abbildung 2. Partialstrukturen von **1b-A** und **1b-B** mit Angabe der nachgewiesenen NOEs (Doppelpfeile).

Nach den hier vorgelegten Beweisen gibt es keinen Zweifel hinsichtlich der Struktur des synthetischen Diacetats **1b**. Sein ¹H-NMR-Spektrum stimmt jedoch nicht mit dem des *O,O*-Diacetats überein, das aus natürlichem (+)-Tolyporphin A hergestellt wurde^[2] (Abbildung 3^[7]). Wir setzten uns deshalb

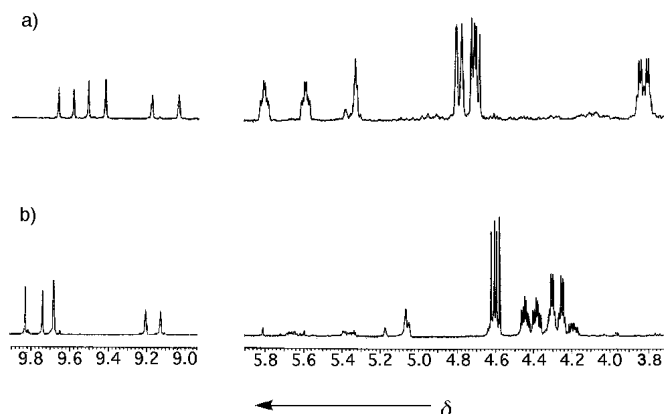


Abbildung 3. ^1H -NMR-Spektren (600 MHz, CD_3COCD_3) von synthetischem (a) und natürlichem Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat (b). Abgebildet sind die Signale der Kohlenhydrat- ($\delta = 3.7\text{--}5.9$) und Porphyrinring-Regionen ($\delta = 8.9\text{--}9.9$).

zum Ziel, die Struktur von (+)-Tolyporphin A aufzuklären.

Dazu sammelten wir die ^1H - ^1H -NOESY-Daten von natürlichem (+)-Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat in CD_3COCD_3 und verglichen sie mit den Werten der synthetisierten Verbindung. Die Konnektivität des Porphyringerüsts (Tabelle 3) erwies

Tabelle 3. NOE-Signale von natürlichem Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat.

$\text{H2} \leftrightarrow \text{H2}$	$\text{H10} \leftrightarrow \text{CH}_3(\text{C12})$
$\text{H2} \leftrightarrow \text{CH}_3(\text{C3})$	$\text{CH}_3(\text{C12}) \leftrightarrow \text{H13}$
$\text{CH}_3(\text{C3}) \leftrightarrow \text{H5}$	$\text{H13} \leftrightarrow \text{H15}$
$\text{H5} \leftrightarrow \text{CH}_3(\text{C7})$	$\text{H15} \leftrightarrow \text{CH}_3(\text{C17})$

sich als identisch mit der des synthetisierten Materials. Wie beim synthetischen Produkt wurden auch beim natürlichen Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat NOEs zwischen den C1'- und C2'-Kohlenhydratprotonen und den C5- und C15-*meso*-Porphyrinprotonen registriert. Dies deutet wiederum auf Rotationsfreiheit um die C-Glycosidbindungen hin. Diese Befunde führten uns zu dem Schluß, daß sich synthetisches und natürliches Produkt nur in der Konfiguration ihrer quartären Zentren unterscheiden, womit es vier Möglichkeiten für die Struktur von natürlichem (+)-Tolyporphin A gibt (Abbildung 4). Struktur **A** repräsentiert unser synthetisches Produkt, das nicht mit dem natürlichen Produkt übereinstimmt.

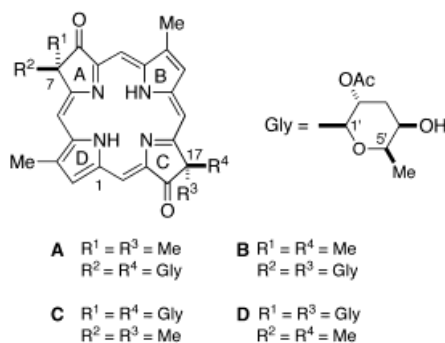


Abbildung 4. Die vier nach den hier vorgestellten Befunden möglichen Strukturen von Tolyporphin A.

Unter der Voraussetzung, daß die Ringe A und C in der Natur aus dem gleichen Vorläufer über den gleichen Biosyntheseweg gebildet werden, ist es unwahrscheinlich, daß Struktur **B** oder Struktur **C** dem natürlichen Produkt entspricht, da die absoluten Konfigurationen ihrer quartären Zentren C7 und C17 entgegengesetzt sind. Deshalb schlagen wir Struktur **D** als die wahrscheinlichste Struktur von (+)-Tolyporphin A vor. Diese revidierte Struktur ist mit allen spektroskopischen Daten, die vom natürlichen Produkt erhalten wurden, vereinbar und kann durch die Synthese von **D** ausgehend vom monocyclischen Vorläufer **2b** eindeutig bestätigt werden.

Eingegangen am 1. Oktober 1998 [Z12478]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 926–928

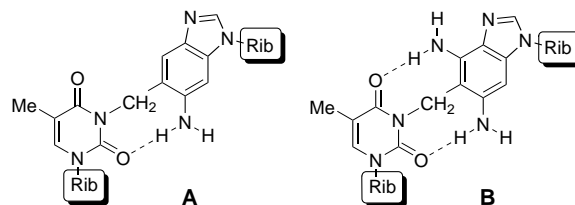
Stichwörter: Naturstoffe • NMR-Spektroskopie • Porphyrinoide • Strukturaufklärung

- [1] T. G. Minehan, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 923.
- [2] Synthese mit Ac_2O und Pyridin bei Raumtemperatur (RT).^[3]
- [3] M. R. Prinsep, F. R. Caplan, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 385.
- [4] Die Bezifferung gemäß der vorgeschlagenen Struktur **1a** wurde hier übernommen.
- [5] Acht weitere Tolyporphine wurden inzwischen aus der cyanophyten Mikroalge isoliert: M. R. Prinsep, G. M. L. Patterson, L. K. Larsen, C. D. Smith, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10523.
- [6] Die ^1H - ^1H -NOESY- und ^1H - ^1H -ROESY-Daten waren für jede der untersuchten Verbindungen identisch. Wegen des besseren Signal/Rausch-Verhältnisses haben wir uns auf die ^1H - ^1H -NOESY-Daten konzentriert.
- [7] Die ^1H -NMR-Spektren von synthetischem und natürlichem Tolyporphin-A-*O,O*-diacetat erwiesen sich in C_6D_6 als konzentrationsunabhängig.

Modelle für kovalent verknüpfte Watson-Crick-Basenpaare**

Xiaoxin Qiao und Yoshito Kishi*

Mitte der achtziger Jahre wurde von Leonard das Konzept kovalent verknüpfter Sequenzabschnitte eingeführt, deren Struktur der H-verbrückter Watson-Crick-Basenpaare ähnelt.^[1] Seither sind mehrere kovalent verknüpfte Systeme entwickelt und für unterschiedliche Zwecke genutzt worden.^[2] Unserer Meinung nach könnten Basenpaare, die wie in **A** oder **B** über eine Methylenbrücke verknüpft sind, neue



Aspekte in die chemischen Eigenschaften kovalent verknüpfter Nucleoside und Nucleotide einführen. Dazu gehören, daß bei diesen Modellen nur Watson-Crick- und umgekehrte Watson-Crick-Basenpaarungen möglich sind^[15] und daß die konformative Beweglichkeit entlang der Methylenbrücke erhalten bleibt, wobei zugleich eine höhere chemische Stabilität zu erwarten ist. Die Bedenken bei dieser Art von Modellen liegen auf der Hand: Wegen der Methylenbrücke können sich die beiden Basen nicht in der gleichen Ebene befinden, so daß **A** und **B** möglicherweise keine korrekten Modelle für Watson-Crick-Basenpaare sind. Nach Molekül-

[*] Prof. Dr. Y. Kishi, Dr. X. Qiao
 Department of Chemistry and Chemical Biology
 Harvard University, Cambridge, MA 02138 (USA)
 Fax: (+1) 617-495-5150
 E-mail: kishi@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NS 12108) unterstützt. Wir danken Dr. Richard Staples, Michael Grogan und George Topalov für die Kristallstrukturanalysen.