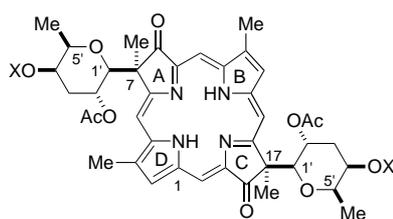


- K. Noguchi, K. Okuyama, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1997**, *300*, 31–43; c) K. Vongbupnimit, K. Noguchi, K. Okuyama, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1997**, *300*, 191–200; d) K. Okuyama, T. Ishii, K. Vongbupnimit, K. Noguchi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1998**, *312*, 101–115.
- [7] a) W. Harbich, R. M. Survuss, W. Helfrich, *Phys. Lett.* **1976**, *57A*, 294; b) E. Boroske, M. Elwenspoek, W. Helfrich, *Biophys. J.* **1981**, *34*, 95; c) P. Yager, J. P. Sheridan, W. L. Peticolas, *Biochim. Biophys. Acta* **1982**, *693*, 485–491; K.-C. Lin, R. M. Weis, H. M. McConnell, *Nature* **1982**, *296*, 164–165; d) H. Hotani, *J. Mol. Biol.* **1984**, *178*, 113–120; e) I. Sakurai, Y. Kawamura, T. Sakurai, A. Ikegami, T. Seto, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1985**, *130*, 203–222.
- [8] N. Nakashima, T. Kunitake, H. Hotani, *Chem. Lett.* **1984**, 227–230.
- [9] a) T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3860–3861; b) T. Kunitake, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 692–710; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 709–726.
- [10] E. W. Kaler, A. K. Murthy, B. E. Rodriguez, T. A. N. Zasadinski, *Science* **1989**, *245*, 1371.
- [11] a) K. Okuyama, M. Shimomura, *New Developments in Construction and Function of Organic Thin Films* (Hrsg.: T. Kajiyama, M. Aizawa), Elsevier, Amsterdam (Niederlande), **1996**; b) N. Yamada, K. Okuyama, T. Serizawa, M. Kawasaki, S. Oshima, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 2707–2713.

Totalsynthese des (+)-Tolyporphin-A-O,O-diacetats mit der vorgeschlagenen Struktur**

Thomas G. Minehan und Yoshito Kishi*

1992 berichteten Moore und Mitarbeiter, daß der lipophile Extrakt der cyanophyten Mikroalge *Tolypothrix nodosa* die Mehrfachresistenz (multi-drug resistance, MDR)^[1] einer Vinblastin-resistenten Unterlinie einer humanen Eierstock-Adenokarzinomlinie umkehrt und daß diese Aktivität größtenteils auf ein ungewöhnliches Porphyrin, das Tolyporphin A, zurückzuführen ist.^[2a] Aufgrund umfassender spektroskopischer Untersuchungen wurde für Tolyporphin A die Struktur **1a** vorgeschlagen.^[2a] Anschließend wurden noch acht weitere Tolyporphyrine (B–I) isoliert, die unterschiedlich starke



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

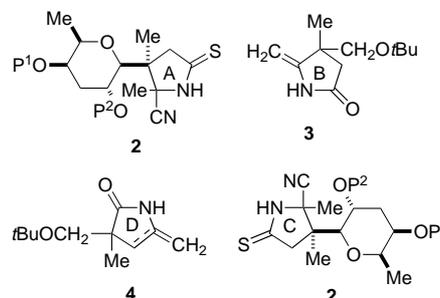
Anti-MDR-Aktivität aufwiesen.^[2b] Die Struktur von Tolyporphin A, der für diese Naturstoffklasse repräsentativen Verbindung, besteht aus einem unsymmetrischen Dioxobac-

[*] Prof. Dr. Y. Kishi, T. G. Minehan
 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 (CA 22215) unterstützt.

teriochlorin-Kern mit C7 und C17 als quartären Zentren, die β -verknüpft C-Glycoside tragen.

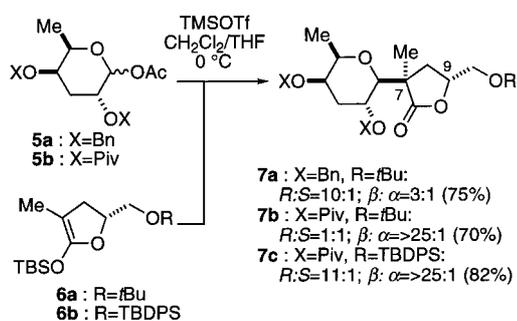
Fasziniert von den einzigartigen Strukturen und der biologischen Aktivität der Tolyporphine führten wir Studien zu ihrer Synthese durch. Insbesondere interessierten wir uns für den Aufbau des Tolyporphin-Gerüsts aus den vier monocyclischen Vorläufern **2–4**. Dieser Zugang hat den offensichtlichen Vorteil, daß der Vorläufer des C-Rings identisch mit



dem des A-Rings ist (**2**). Die Durchführbarkeit der Methode wurde anhand der Synthese des Modellchromophors^[3] demonstriert: Mit der Sulfidkontraktions/Iminoestercyclisierungs-Methode von Eschenmoser und Mitarbeitern^[4] wurde ein Octahydroporphyrin-Vorläufer aufgebaut, der dann in einer doppelten Retroaldol/Oxidationssequenz zum Chromophor der Tolyporphine weiterreagierte. Hier berichten wir über eine Erweiterung dieser Route zur erfolgreichen Totalsynthese der vorgeschlagenen Struktur **1b** von (+)-Tolyporphin-A-O,O-diacetat, woraus sich die Notwendigkeit einer neuen Festlegung der Struktur für diese Naturstoffklasse ergibt.

Da die Tolyporphine C-Glycosid-Unterstrukturen enthalten, wollten wir den A-Ring-Vorläufer **2** aus einem geeigneten Kohlenhydrat wie 3,6-Didesoxy-D-xylose herstellen. Dabei muß man zwei Strukturcharakteristika von **2** beachten: die β -C-Glycosidbindung und das dem anomeren Zentrum benachbarte quartäre Kohlenstoffatom. Wir haben kürzlich die Synthese sterisch gehinderter β -C-Glycoside durch Lewis-Säure-unterstützte Addition von Silylketenacetalen an Kohlenhydrat-1-O-acetate beschrieben.^[5] Damit blieb noch die Frage, wie die Konfiguration des quartären Kohlenstoffatoms bei der C-Glycosidierung kontrolliert werden kann. Vorstellbar war, daß ein weiteres Chiralitätszentrum im Nucleophil die faciale Selektivität der Reaktion beeinflussen würde. Aus zwei Gründen interessierten wir uns besonders für Silylketenacetale mit einer geschützten Hydroxymethylgruppe an C9: 1) Zur Optimierung der Stereoselektivität in der C-Glycosidierung könnte der Raumbedarf der Schutzgruppe variiert werden; 2) die Hydroxymethylgruppe könnte nach der Glycosidierung durch eine oxidative Diol-Spaltung entfernt werden. Unter der Annahme, daß sich ein Kohlenhydrat einem Lacton bevorzugt von der Seite nähert, die der dirigierenden chiralen Gruppe abgewandt ist, wurde erwartet, daß ein (*R*)-Silylketenacetal wie **6**^[6] (siehe Schema 1) ein C-Glycosid-Produkt mit der korrekten Konfiguration an C7 liefern würde.^[7]

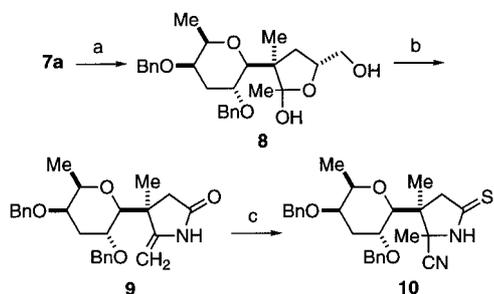
Die Reaktion des Bisbenzylethers **5a** mit dem *tert*-butylsubstituierten **6a** in Gegenwart von TMSOTf in CH₂Cl₂/THF



Schema 1. Reaktion von **5** mit **6** zu **7**. Bn=Benzyl, Piv=Pivaloyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TBS = *tert*-Butylsilyl, TMSOTf = Trimethylsilyltrifluormethansulfonyl.

(10/1) bei 0 °C führte zu einem Produktgemisch mit einer (*R*):(*S*)-Selektivität von 10:1 am quartären Zentrum; dagegen betrug die β:α-Selektivität an der anomeren Position nur 3:1.^[8] Es gibt Berichte, daß durch eine Acylschutzgruppe wie den Acetatrest am C2-Atom eines Kohlenhydrats die β-Selektivität drastisch gesteigert werden kann; dabei verschlechtern sich die Ausbeuten jedoch oft wegen der Bildung von Nebenprodukten, die durch Glycosidierung am Carbonyl-Kohlenstoffatom der Acylgruppe entstehen.^[5] Wir hofften, daß mit einem quartären α-Kohlenstoffatom in der Acylschutzgruppe die unerwünschte Nebenreaktion aus sterischen Gründen unterdrückt wird.^[9] Dies wurde mit dem 2,4-Bis-*O*-pivalat **5b** getestet; dessen Glycosidierung mit **6a** lieferte das β-substituierte C-Glycosid in hoher Ausbeute, verlief aber ohne Diastereoselektivität am quartären Zentrum. Erfreulicherweise ergab die Glycosidierung von **5b** mit dem TBDPS-geschützten Silylketenacetal **6b** das C-Glycosid **7c** in 82 % Ausbeute mit nahezu ausschließlicher β-Selektivität und einer (*R*):(*S*)-Selektivität von 11:1 an C7.

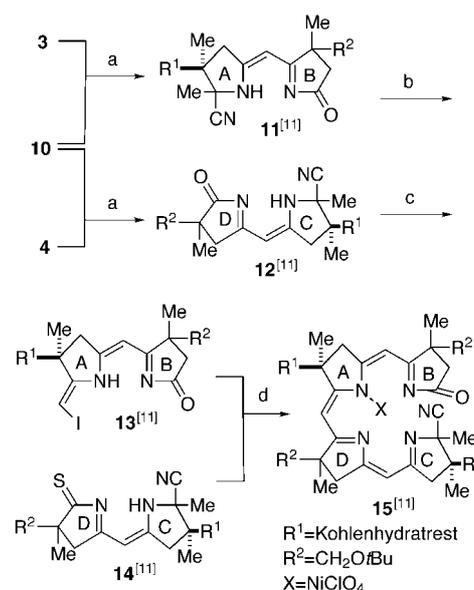
Wir prüften nun die Verträglichkeit der unterschiedlichen Schutzgruppen mit den Reagentien/Reaktionsbedingungen der verbleibenden Syntheschritte und stellten fest, daß Benzylether die optimalen Schutzgruppen für den Kohlenhydratteil sind (d. h. P¹ = P² = Bn in **2**). Versuche, die Pivalat-estereinheiten von **7c** in die entsprechenden Benzylethereinheiten umzuwandeln, hatten jedoch nur begrenzten Erfolg.^[10] Daher war der Stoffdurchsatz, trotz der geringeren β-Selektivität bei der C-Glycosidierung, am effektivsten bei Verwendung des C-Glycosids **7a** (Schema 2). Die zur Steuerung der



Schema 2. Synthese des Thiolactams **10**. a) 1. Trifluoressigsäure (TFA), CH₂Cl₂, Raumtemperatur (RT); 2. MeLi, THF, -78 °C (92 %); b) 1. Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, NaHCO₃, RT; 2. NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, *t*BuOH, H₂O, RT; 3. Et₂O, Et₃N, THF, RT; NH₃, RT; 4. Xylol, Rückfluß (70 % bezogen auf **8**); c) 1. KCN, MeOH, 60 °C (70 %); 2. Lawessons Reagens, Toluol, 80 °C (98 %).

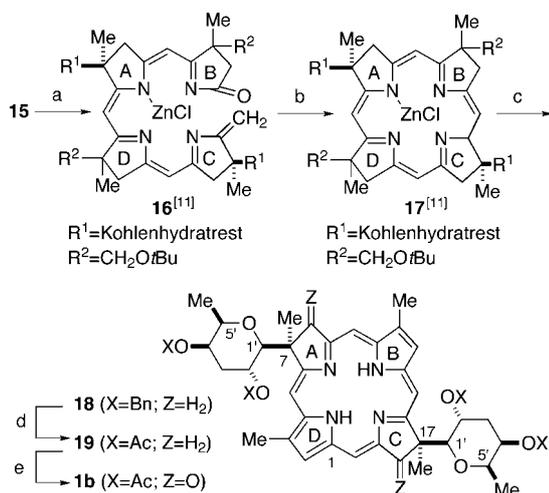
Konfiguration an C7 benötigte Hydroxymethylgruppe ließ sich aus **8** mit Pb(OAc)₄ leicht entfernen. Oxidation, Amidbildung und Wasserabspaltung lieferten dann das Enamid **9**. Die Acylenamineinheit in **9** wurde als HCN-Addukt geschützt und mit Lawessons Reagens (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid) zum Thiolactam **10** umgesetzt.

Der Aufbau des Präcorphin-Metall-Komplexes **15**^[11, 12] aus **3**,^[3] **4**^[3] und **10** gelang effizient durch sequentielle Eschenmoser-Reaktionen wie bei der Modellreihe (Schema 3). Die



Schema 3. Synthese von **15**. a) 1. *N*-Iodsuccinimid (NIS), *t*BuOK, *t*BuOH, C₆H₆, RT; 2. (EtO)₃P, Xylol, 125 °C (65 % über zwei Stufen); b) 1. *t*BuOK, *t*BuOH, 85 °C; 2. I₂, K₂CO₃, CH₂Cl₂, 0 °C (80 % über zwei Stufen); c) Lawessons Reagens, Toluol, 80 °C (89 %); d) 1. Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (4 Äquiv.), CH₃CN, RT; 2. Ni(ClO₄)₂, PPh₃, CH₃CN, RT (50 % über zwei Stufen).

Umwandlung von **15** in den *exo*-Enamid-Zink-Komplex **16** verlief glatt durch Demetallierung, Cyanid-Eliminierung und Remetallierung im Eintopfverfahren (Schema 4). Diese luft-, feuchtigkeits- und lichtempfindliche Zwischenstufe wurde sofort den am Modellchromophor optimierten Iminoester-Cyclisierungs-Bedingungen^[3] unterworfen. Die zweitägige Behandlung von **16** mit Et₃OBF₄ oder Et₃OPF₆ im Überschuß (10 Äquiv.) in Gegenwart der Hünig-Base (Ethyl-diisopropylamin, 5 Äquiv.) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur sowie Zugabe von Methanol (1.7 Äquiv.) nach dem ersten Tag lieferten das gewünschte cyclische Corphin **17**^[13] in etwa 20 % Ausbeute. Die extreme Empfindlichkeit der Reaktionsmischung gegenüber Luft und Feuchtigkeit erschwerte die reproduzierbare Bildung des Produkts; die Ausbeuten lagen entsprechend zwischen 20 und 0 %. Wurde jedoch das Meerwein-Salz durch MeOTf ersetzt, so führte dies zur deutlichen Verbesserung sowohl der Ausbeute (50–60 %) als auch der Reproduzierbarkeit.^[14] Dieses Experiment belegt, daß MeOTf^[15] nicht nur das Lactam-Sauerstoffatom effektiv methyliert, sondern auch mit den anderen vorhandenen funktionellen Gruppen verträglich ist.



Schema 4. Synthese von **1b**. a) 1. KCN, MeOH, RT; 2. *t*BuOK, *t*BuOH, RT; Zn(ClO₄)₂, MeOH, RT; b) MeOTf (6.8 Äquiv.), Pentamethylpiperidin (4.6 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 20 h; MeOH (1.75 Äquiv.), RT, 20 h (50 % bezogen auf **15**); c) TFA, Anisol, Dimedon, RT; MeOH, RT; *t*BuOK, *t*BuOH; 20proz. HCl, RT (55 %); d) 1. ZnCl₂, EtSH, CH₂Cl₂, RT; 2. Ac₂O, Pyridin, RT (98 %); e) CrO₃ · Dimethylpyrazol, CH₂Cl₂, 0 °C (30–40 %).

Das Corphin **17** wurde in einer moderaten Gesamtausbeute von 30 % in das Tetrahydroporphyrin **18** überführt. Diese dreistufige Umwandlung im Eintopfverfahren umfaßte *tert*-Butylether-Entschützung, doppelte Retroaldol-Reaktion/Autoxidation und Demetallierung. Die spektroskopische Analyse des rohen Reaktionsgemischs ließ erkennen, daß der in der Retroaldol-Reaktion gebildete Formaldehyd vom Chlorin eingefangen wurde, wodurch einige der beobachteten Nebenprodukte entstanden. Daher wurde vermutet, daß ein Formaldehyd-Fänger sowohl die Ausbeute als auch die Reproduzierbarkeit der Reaktion verbessern könnte; tatsächlich erhöhte die Zugabe von Dimedon im Überschuß die Ausbeute auf 55 % bei ausgezeichneter Reproduzierbarkeit.^[16] Die Benzylethereinheiten von **18** wurden unter Fujita-Bedingungen^[17] entfernt und das entstandene Tetraol direkt zum Tetraacetat **19** acetyliert. Die Struktur von **19** ist durch spektroskopische Daten belegt (hochauflösende Massenspektrometrie (HR-MS), UV, ¹H-NMR); besonders ¹H-¹H-COSY- und ¹H-¹H-NOESY-Experimente bestätigten eindeutig die Protonenzuordnungen und Konnektivitäten.^[18]

Die abschließende doppelte Oxidation der Allylpositionen^[3] zum Dioxobacteriochlorin **1b** wurde stufenweise durchgeführt.^[19] Beim Titrieren einer CH₂Cl₂-Lösung von **19** mit 0.05 M CrO₃ · Dimethylpyrazol in CH₂Cl₂^[20] ließ sich die glatte Bildung eines ca. 1:1-Gemisches aus A- und C-Ring-Monoketonen nachweisen (Dünnschichtchromatographie und ¹H-NMR-Spektroskopie); bei weiterem Titrieren kam es jedoch zur vollständigen Zersetzung der Substrate. Wurden die Monoketone isoliert, gereinigt und dann den gleichen Oxidationsbedingungen wieder ausgesetzt, so wurde merkwürdigerweise das gewünschte **1b** in 30–40 % Gesamtausbeute (bezogen auf **19**) isoliert. Die Struktur von **1b** wurde durch die spektroskopischen Daten (HR-MS, UV, ¹H-NMR) vollkommen bestätigt. Beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren wurde jedoch offensichtlich, daß sich das synthetische Material von der aus natürlichem (+)-Tolyporphin A erhaltenen

authentischen Probe unterschied.^[21, 22] Im folgenden Beitrag^[18] zeigen wir, daß (+)-Tolyporphin A am wahrscheinlichsten durch die Struktur beschrieben wird, in der die Konfigurationen der beiden quartären Zentren C7 und C17 umgekehrt sind wie in der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur **1a**.

Eingegangen am 1. Oktober 1998 [Z12477]

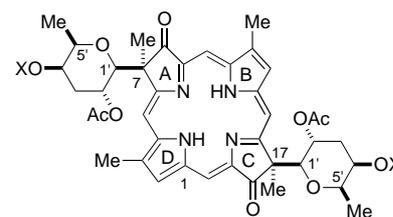
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 923–925

Stichwörter: Glycoside · Naturstoffe · Porphyrinoide · Totalsynthesen

- [1] Neuere Übersichtsartikel über MDR: a) I. Pastan, M. M. Gottesman, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 385; b) S. M. Simon, M. Schindler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 3497.
- [2] a) M. R. Prinsep, F. R. Caplan, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 385; b) M. R. Prinsep, G. M. L. Patterson, L. K. Larsen, C. D. Smith, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10523.
- [3] T. G. Minehan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6811.
- [4] Zu Eschenmosers grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet siehe folgende Übersichten: a) A. Eschenmoser, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1970**, *24*, 366; b) M. Roth, E. Dobs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710; sowie folgende Veröffentlichungen: c) A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 623; d) E. Götschi, W. Hunkeler, H.-J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 950; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 910; e) P. M. Müller, S. Farooq, B. Hardegger, W. S. Salmond, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 954; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 914.
- [5] T. G. Minehan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6815.
- [6] Die (*R*)-Silylketenacetale **6a, b** wurden in vier Stufen aus (*R*)-5-Oxotetrahydrofuran-carbonsäure hergestellt (U. Ravid, R. M. Silverstein, L. R. Smith, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1449): 1) BH₃ · Me₂S, THF, RT; 2) TBDPS-Cl, Imidazol, CH₂Cl₂ oder *t*BuOH, H₂SO₄, MgSO₄, CH₂Cl₂; 3) Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF, –78 °C; MeI, Hexamethylphosphorsäureamid (HMPA); 4) LDA, THF, –78 °C; TBS-Cl, HMPA.
- [7] Zur Bestimmung der Konfiguration quartärer Zentren siehe Lit. [18].
- [8] Für alle neuen Verbindungen wurden zufriedenstellende spektroskopische Daten erhalten; siehe: T. G. Minehan, Dissertation, Harvard University, **1998**.
- [9] Es wurde auch die Glycosidierung von Substraten getestet, die weniger reaktive Acylcarbonylgruppen enthalten, wie die zu **5** analogen Bis-*O*-benzoate und Bis-*O*-*para*-methoxybenzoate; dabei war das Hauptprodukt aber in jedem Fall durch C-C-Bindungsbildung am Carbonylkohlenstoffatom der C2-Acylgruppe entstanden.
- [10] Die basische Hydrolyse mit anschließender saurer Aufarbeitung lieferte drei Lactone. Mit Methylolithium oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) entstand ein Ketal oder Acetal unter Einbeziehung der Alkoholfunktionen an C9 und C2; Versuche, diese Produkte zu hydrolysieren, scheiterten unter einer Vielzahl saurer Bedingungen. Bemühungen, „entfernbar“ α-quartäre Acylschutzgruppen wie die α,α-Dimethylävinolylgruppe einzuführen, hatten ebenfalls wenig Erfolg.
- [11] Das Produkt lag auf dieser Stufe wegen der Chiralitätszentren C3, C6, C12 und/oder C16 als Diastereomergemisch vor.
- [12] Wegen seiner extremen Lichtempfindlichkeit bereitete die Reinigung und Handhabung des zu **15** analogen Cadmiumkomplexes technische Schwierigkeiten; entsprechend gering waren die Gesamtausbeuten. Deshalb wurde für die weiteren Untersuchungen der Nickelkomplex **15** verwendet.
- [13] Nach Eschenmoser^[4] umfaßt diese Cyclisierung drei Stufen: 1) eine langsame Reaktion der Lactam-Carbonylgruppe mit dem Alkylierungsreagens, 2) eine protonenkatalysierte Isomerisierung der Doppelbindungen in der Präcorphin-Struktur und 3) einen electrocyclischen Ringschluß. Mit der Zugabe von Methanol werden dem Reaktionsmedium kontrolliert „katalytische Protonen“ zugesetzt.

- [14] Mit der MeOTf-Methode verlief auch die Präcorphin-Cyclisierung bei der Synthese des Modellchromophors effektiver: 55 % (MeOTf) gegenüber 40 % (Et₃OBF₄).^[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. Fujii, 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 (K₂CO₃, 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.

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“

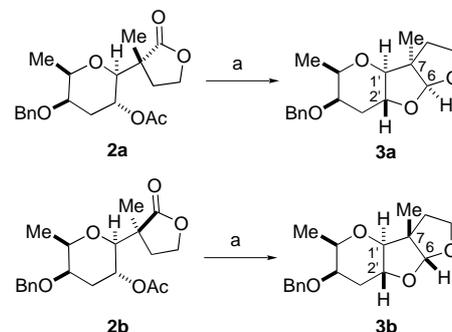
Naturstoff war ursprünglich die Struktur **1a** auf der Basis von ¹H-¹³C-HMBC- und ¹H-¹H-ROESY-Experimenten vorgeschlagen worden.^[3] Dabei war die Konfiguration der quartären Zentren C7 und C17 anhand der NOEs abgeleitet worden, die zwischen den C1'-Protonen der Kohlenhydratreste und den meso-Porphyrinprotonen 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

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



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.

[*] 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.