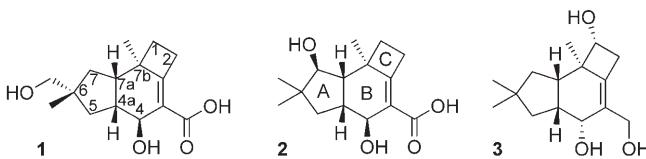


Totalsynthese und Strukturaufklärung von Pasteurestin A und B**

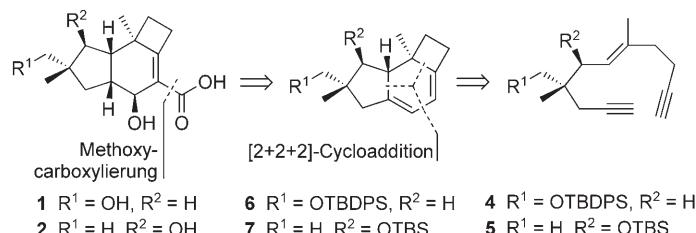
Marion Kögl, Lothar Brecker, Ralf Warrass und Johann Mulzer*

Die Isolierung und biologische Aktivität zweier Sesquiterpene, Pasteurestin A (**1**) und Pasteurestin B (**2**), wurden 2002 in einem japanischen Patent beschrieben.^[1] Beide Verbindungen wurden durch Fermentation des Basidiomyceten *Agrocybe aegerita* erhalten und sind in der Veterinärmedizin von besonderem Interesse, da sie starke selektive Aktivität gegen *Mannheimia haemolytica* zeigten. Dieser pathogene Erreger löst bei Rindern Entzündungen im Atmungstrakt inklusive der Lunge aus (bovine respiratory disease, BRD).^[2]



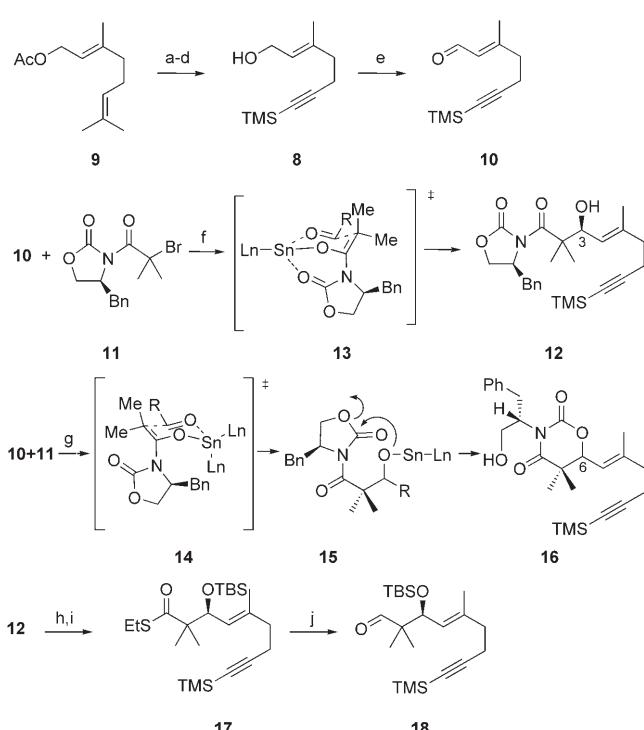
Die Absolut- und Relativkonfigurationen dieser Verbindungen waren bisher unbekannt, da im Patent nur ¹H-NMR-, ¹³C-NMR-, IR- und Massenspektren sowie Drehwerte angegeben wurden. Wir gingen davon aus, dass – in Analogie zu verwandten Verbindungen der Familie der Protoilludane,^[3,4] z.B. Illudol (**3**) – an C-4a, C-7a und C-7b die Konfiguration in den hier gezeigten Strukturformeln vorliegt, während die Konfigurationen an C-4 und C-6 in **1** sowie an C-4 und C-7 in **2** über eine Totalsynthese aufgeklärt werden sollten. Ein weiteres Motiv für die Totalsynthese von **1** und **2** war die Tatsache, dass kein weiteres Probenmaterial zur biologischen Testung mehr erhältlich war.

Wir entwickelten eine Retrosynthese, nach der das tricyclische Kohlenstoffgerüst der Intermediate **6** und **7** durch eine [2+2+2]-Cycloaddition nach Vollhardt^[4c,5] der Endiine **4** und **5** aufgebaut werden sollte (Schema 1). Dabei war unklar, inwieweit die Stereozentren der Endiine **4** und **5** den stereochemischen Verlauf der Ringbildung beeinflussen würden.



Schema 1. Retrosynthese von Pasteurestin A (**1**) und B (**2**); TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Zur Synthese von Pasteurestin B (**2**) gingen wir von Alkohol **8** aus, der aus Geranylacetat (**9**; Schema 2)^[6] in vier Syntheseschritten zugänglich ist. Eine Swern-Oxidation lieferte den Aldehyd **10**, der in einer Sn^{II}-Reformatsky-Addition



Schema 2. Reagenzien und Bedingungen: a) *m*CPBA, NaOAc, CH₂Cl₂, -21 °C, 98%; b) HIO₄·2 H₂O, THF/Et₂O, 0 °C, 82%; c) K₂CO₃, Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat, MeOH, 23 °C, 90%; d) 1) *n*BuLi, TMSCl, THF, -78 °C, 2) 2 *n* HCl, 23 °C, 95%; e) (COCl)₂, DMSO, DIPEA, CH₂Cl₂, -78 °C, 89%; f) SnCl₂, LiAlH₄, THF, 23 °C, dann **11**, dann -78 °C, dann **10**, 78%; g) SnCl₂, LiAlH₄, THF, 23 °C, dann **11**, dann **10**, 82%; h) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 95%; i) *n*BuLi, EtSH, THF, 0 °C, 89%; j) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 75% (+15 % Alcohol). Bn = Benzyl, Ln = Ligand, *m*CPBA = meta-Chlorperbenzoësäure, TMS = Trimethylsilyl, DIPEA = Diisopropylethylamin, Tf = Trifluormethansulfonat, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.

[*] M. Kögl, Dr. L. Brecker, Prof. J. Mulzer
Institut für Organische Chemie
Universität Wien
Währingerstraße 38, 1090 Wien (Österreich)
Fax: (+43) 1-4277-9521
E-Mail: johann.mulzer@univie.ac.at

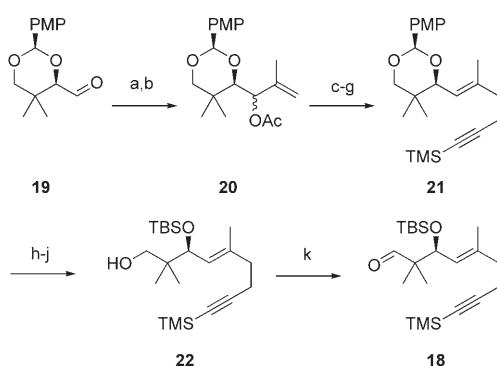
Dr. R. Warrass
Intervet Innovation GmbH
Zur Propstei, 55270 Schwabenheim (Deutschland)

[**] M.K. dankt der Intervet Innovation GmbH für finanzielle Unterstützung. Wir danken S. Felsing für die Aufnahme der NMR-Spektren, M. Zinke für HPLC-Analysen und C. Wilhelm für die Bestimmung der MIC-Daten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

mit dem Bromid **11**,^[7,8c] SnCl₂ und LiAlH₄ umgesetzt wurde.^[8] Bei -78°C wurde das gewünschte 3S-Addukt **12** unter vollständiger Retention der E-Doppelbindungskonfiguration mit *de* > 99% erhalten. Dieses Resultat war überraschend, da ähnliche Aldolreaktionen mit 3R-Selektivität verlaufen.^[8b,c] Grund für diese Diskrepanz dürfte die Reaktionstemperatur von -78°C sein, während sonst bei Raumtemperatur gearbeitet wurde.^[8] Dieser bemerkenswerte Effekt kann so verstanden werden, dass die Addition bei tiefen Temperaturen über den vollständig komplexierten Übergangszustand **13** (Nerz-Stormes-Thornton-Modell),^[9] bei Raumtemperatur hingegen unkomplexiert (Pridgen-Modell)^[10] (**14**) abläuft. Bei Raumtemperatur war das Aldolhauptprodukt **15** instabil und isomerisierte zu **16**,^[11] möglicherweise aufgrund eines *gem*-Dialkyl-Effekts. Die freie Hydroxygruppe des 3S-Addukts **12** wurde als Silylether geschützt, die Abspaltung des chiralen Auxiliars erfolgte über den Thioester **17**^[12] und dessen Reduktion zum Aldehyd **18**.

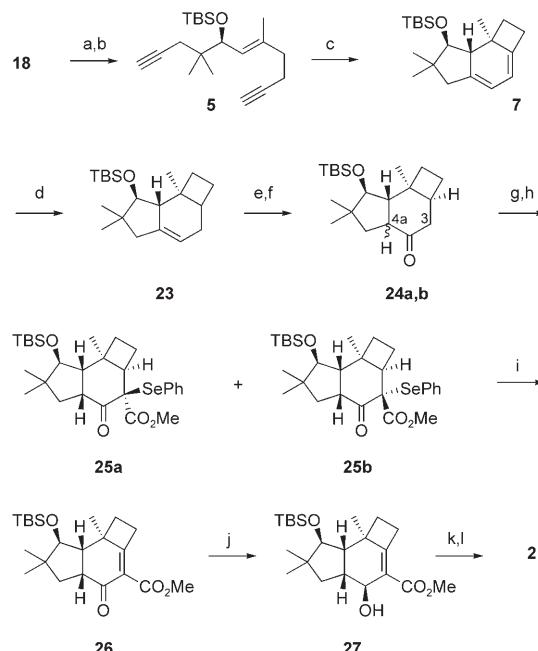
Die 3S-Konfiguration des Aldehyds **18** wurde durch eine eindeutige Alternativsynthese (Schema 3) abgesichert. Aldehyd **19** ist in drei Schritten aus (*R*)-Pantolacton^[13] zugänglich.



Schema 3. Reagentien und Bedingungen: a) IsopropenylMgBr, THF, 0°C, 92%; b) Ac₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 23 °C, 87%; c) LDA, TMSCl, -78–23 °C, 69%; d) DIC, NEt₃, MeHNOMe-HCl, CH₂Cl₂, 23 °C, 98%; e) DIBAL-H, THF, -78 °C, 95%; f) K₂CO₃, Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat, nBuLi, TMSCl, THF, -78 °C, 95%; g) LDA, HMPA, THF, -78 °C, dann CO₂, -58 °C, dann 1 N HCl, 23 °C, dann TMSCHN₂, 0 °C, 45%, 75% (bzsm); h) LDA, PhSeCl, THF, -78 °C, 63%; i) NH₄Cl, H₂O₂, H₂O/CH₂Cl₂, 0 °C, 72%; j) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 23 °C, 90%; k) HF-Py, THF, 23 °C; l) LiOH, H₂O/THF, 23 °C, 59%. PMP = *para*-Methoxyphenyl, DMAP = 4-N,N'-Dimethylaminopyridin, LDA = Lithiumdiisopropylamide, DIC = *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid, Py = Pyridin, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

lich. Schlüsselschritt zum Aufbau der Allyleinheit in **21** war eine Claisen-Ireland-Umlagerung^[14] des Epimerengemisches **20**. Der in vier Stufen^[15] aus **21** gewonnene Aldehyd **18** ist mit dem Material aus der oben beschriebenen Reformatsky-Synthese identisch.

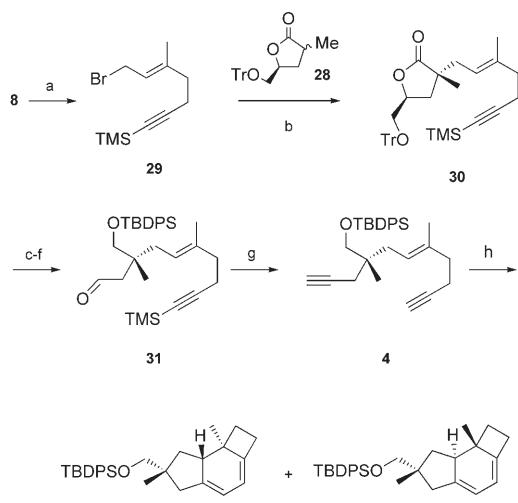
18 wurde durch Wittig-Olefinition und nachfolgende Hydrolyse zum Aldehyd homologisiert (Schema 4), aus dem mit dem Bestmann-Ohira-Reagens^[16] das Endiin **5** entstand. Die durch [CoCp(CO)₂] (Cp = Cyclopentadienyl) induzierte Cycloaddition ergab hoch diastereoselektiv das Dien **7**. Eine regioselektive Birch-Reduktion der C2a-C3- π -Bindung unter Entstehung des *cis*-Bicyclo[4.2.0]octans **23**, Hydroborierung/Oxidation der verbleibenden Doppelbindung und Dess-Martin-Oxidation des neu gebildeten Alkohols ergaben eine



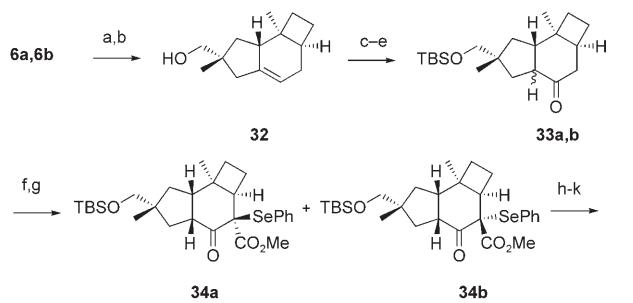
Schema 4. Reagentien und Bedingungen: a) MeOCHPPh₃Cl, *n*BuLi, 0°C, dann 2 M HCl, 23 °C, 60%; b) K₂CO₃, Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat, MeOH, 23 °C, 93%; c) [CoCp(CO)₂], Toluol, *hν*, Rückfluss, dann CuCl₂·2H₂O, DME, 23 °C, 40%; d) Li, NH₃, *t*BuOH, THF, -78 °C, 85%; e) BH₃, THF, 23 °C, dann K₂CO₃, H₂O₂, THF/H₂O, Rückfluss, 78%; f) DMP, CH₂Cl₂, 23 °C, 95%; g) LDA, HMPA, THF, -78 °C, dann CO₂, -58 °C, dann 1 N HCl, 23 °C, dann TMSCHN₂, 0 °C, 45%, 75% (bzsm); h) LDA, PhSeCl, THF, -78 °C, 63%; i) NH₄Cl, H₂O₂, H₂O/CH₂Cl₂, 0 °C, 72%; j) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 23 °C, 90%; k) HF-Py, THF, 23 °C; l) LiOH, H₂O/THF, 23 °C, 59%. Cp = Cyclopentadienyl, DME = 1,2-Dimethoxyethan, HMPA = Hexamethylphosphor-amid, bzsm = basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial.

2:1-Mischung der *syn/anti*-Isomere **24a,b**. Die erforderliche Funktionalisierung an der C-3-Position von **24** erfolgte durch Carboxylierung des kinetisch kontrolliert gebildeten Enolats mit CO₂ und folgender Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan. Der β -Ketoester wurde mit 2.5 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid und Phenylselencylchlorid umgesetzt. Unter diesen Bedingungen äquilibrierten die beiden Diastereomere **25a** und **25b** jeweils ausschließlich zum *cis*-Epimer bezüglich der 5-6-Ringverknüpfung. Die Oxidation zu **26** mit nachfolgender diastereoselektiver Reduktion unter Luche-Bedingungen^[17] ergab den Alkohol **27**, aus dessen Entschüttung Pasteurestin B (**2**) hervorging. Die analytischen Daten von **2** stimmten mit denen des Naturstoffs überein.^[1]

Zur Synthese von Pasteurestin A (**1**) wurde (*R*)-Glycidol ins Butyrolacton **28** überführt.^[18] Eine α -Allylierung mit Bromid **29** ergab Lacton **30** (d.r. 98:2),^[19] das zum Aldehyd **31** umgesetzt wurde. C₁-Kettenverlängerung und Entschüttung führten zum Endiin **4**, das zu einer 4:3-Mischung aus **6a** und **6b** cyclisiert wurde (Schema 5). Birch-Reduktion und Desilylierung ergaben nach HPLC-Trennung der Diastereomere das diastereomerenreine **32**. Die letzten Stufen erfolgten analog zur Synthese zu Pasteurestin B (**2**). Diesmal führte die Funktionalisierung des Epimerengemisches **33a,b** zu einem 1:3-Gemisch von **34a** und **34b** (Schema 6). Das daraus in drei



Schema 5. Reagentien und Bedingungen: a) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 85%; b) **28**, LDA, HMPA, THF, -78°C , dann **29**, 90%; c) DIBAL-H, THF, -78°C , 95%; d) TBDPSCl, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 23°C , 90%; e) Et_2AlCl , CH_2Cl_2 , -78°C , 87%; f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 23°C , 95%; g) K_2CO_3 , MeOH , Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat, 23°C , 71%; h) $[\text{CoCp}(\text{CO})_2]$, Toluol, $h\nu$, Rückfluss, dann $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DME, 23°C , 46%. Tr = Triphenylmethyl.



Schema 6. Reagentien und Bedingungen a) Li, NH_3 , $t\text{BuOH}$, THF, -78°C , 85%; b) TBAF, THF, 23°C , 95%; HPLC-Trennung; c) TBSCl , Imidazol, DMF, 23°C , 90%; d) BH_3 , THF, 23°C , dann K_2CO_3 , H_2O_2 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluss, 78%; e) DMP, CH_2Cl_2 , 23°C , 95%; f) LDA, HMPA, THF, -78°C , dann CO_2 , -58°C , dann 1 n HCl , 23°C , dann TMSCHN_2 , 0°C , 55%, 75% (bzsm); g) LDA, PhSeCl , THF, -78°C , 55%; h) NH_4Cl , H_2O_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , 72%; i) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , 87%; j) HF-Py, THF, 23°C ; k) LiOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, 23°C , 55% über zwei Schritte. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

weiteren Stufen erhaltene Pasteurestin A (**1**) war gemäß seinen analytischen Daten mit dem Naturstoff identisch.^[1]

Pasteurestin A (**1**) wurde in 22 linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 0.5% synthetisiert, während die Synthese von Pasteurestin B (**2**) 20 Stufen erforderte und eine Ausbeute von 0.8% ergab. Die [2+2+2]-Cycloaddition wird bei **2** durch das benachbarte Stereozentrum gesteuert und verläuft diastereoselektiv, während das quartäre Stereozentrum in **1** für eine Stereoinduktion offensichtlich zu weit entfernt ist.

Bei ersten biologischen Tests zeigte **1** eine mikromolare Aktivität und hohe Selektivität gegen einige pathogene Stämme von *Pasteurella multocida*.^[20] Gegen andere Bakte-

rien wie *Escherichia coli* und *Mannheimia haemolytica* war keine Aktivität zu beobachten.^[21] Diese Resultate ermutigen uns zur Fortführung der biologischen Tests und zur Synthese von Derivaten.

Eingegangen am 31. Juli 2007
Online veröffentlicht am 2. Oktober 2007

Stichwörter: Antibakterielle Aktivität · Asymmetrische Synthesen · Cycloadditionen · Sesquiterpenoide · Totalsynthesen

- [1] T. Takeuchi, H. Iinuma, I. Momose, S. Matsui (Jpn. Kokai Tokkyo Koho), JP 2001-9452 20010117, **2002**.
- [2] G. C. Duff, M. L. Galyean, *J. Anim. Sci.* **2006**, 85, 823.
- [3] a) K. Yoshikawa, A. Kaneko, Y. Matsumoto, H. Hama, S. Arihara, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1267; b) A. Arnone G. Candiani, G. Nasini, R. Sinisi, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5033; c) T. C. McMorris, A. Kashinatham, R. Lira, H. Rundgren, P. K. Gantzel, M. J. Kelner, R. Dawe, *Phytochemistry* **2002**, 61, 395; d) M. Clericuzio, M. Mella, L. Toma, P. Vita-Finzi, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 988; e) G. Vidari, L. Garlaschelli, A. Rossi, P. Vita-Finzi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1957; f) W. A. Ayer, L. M. Browne, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2199.
- [4] Totalsynthesen von Illudol: a) T. Matsumoto, K. Miyano, S. Kagawa, S. Yu, J.-I. Ogawa, A. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3521; b) M. F. Semmelhack, S. Tomoda, H. Nagaoka, S. Böttger, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 747; c) E. P. Johnson, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 381.
- [5] Allgemeiner Übersichtsartikel zu [2+2+2]-Cycloadditionen: S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741.
- [6] M. Rychlet Elliott, A. L. Dhimane, L. Hamon, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 155, zit. Lit.
- [7] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- [8] a) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 161; b) A. S. Kende, K. Kawamura, R. J. DeVita, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4070; c) A. S. Kende, K. Kawamura, M. J. Orwat, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5821.
- [9] a) S. Fukuzawa, H. Matsuzawa, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702; b) S. Fukuzawa, M. Tatsuzawa, K. Hirano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6899; c) M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489.
- [10] A. Abdel-Magid, L. N. Pridgen, D. S. Eggleston, I. Lantos, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4595.
- [11] Die Konfiguration von C-6 wurde nicht bestimmt.
- [12] R. E. Damon, G. M. Coppola, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2849.
- [13] P. Lavallée, R. Ruel, L. Grenier, M. Bissonnette, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 679.
- [14] Y. Chai, S.-P. Hong, H. A. Lindsay, C. McFarland, M. C. McInosh, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2905.
- [15] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434.
- [16] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 59.
- [17] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226.
- [18] Zur Synthese von **28**: R. M. Hanson, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 437.
- [19] a) K. Tomioka, Y.-S. Cho, F. Sato, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4094; b) S. Takano, M. Yonaga, M. Morimoto, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 305.
- [20] M. Harper, J. D. Boyce, B. Adler, *FEMS Microbiol. Lett.* **2006**, 265, 1.
- [21] Die Werte für die MICs sind in den Hintergrundinformationen zu finden.