

Totalsynthese des marinen Antibiotikums Pestalon und seine einfache Umwandlung in Pestalalacton und Pestalachlorid A**

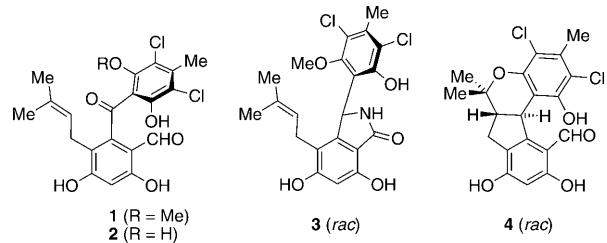
Nikolay Slavov, Ján Cvengroš, Jörg-Martin Neudörfl und Hans-Günther Schmalz*

Im Jahr 2001 berichteten Fenical und Mitarbeiter über die Isolierung und Strukturaufklärung von Pestalon (**1**), einem chlorierten, hoch funktionalisierten Benzophenon, das von einem marinen Pilz der Gattung *Pestalotia* als Antwort auf bakteriellen Stress produziert wird.^[1] Zusätzlich zu einer gewissen In-vitro-Cytotoxizität gegen verschiedene Tumorzelllinien (mittlerer $GI_{50}=6.0 \mu\text{m}$) zeigte **1** auch eine außergewöhnlich starke antibiotische Aktivität gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*- (MIC = 37 ng mL⁻¹) und Vancomycin-resistente *Enterococcus-faecium*-Stämme (MIC = 78 ng mL⁻¹). Dies veranlasste Fenical et al. zur Empfehlung: „*the potency of this agent toward drug-resistant pathogens suggests that pestalone should be evaluated in more advanced, whole animal models of infectious disease.*“^[1] Seitdem gilt Pestalon (**1**) als vielversprechendes Molekül mit antibiotischen Eigenschaften.^[2]

Kürzlich identifizierten Che und Mitarbeiter einige stark antimykotische Metaboliten (z. B. **3** und **4**) aus dem endophytischen Pflanzenpilz *Pestalotiopsis adusta*, die sie Pestalachloride nannten.^[3] Diese Verbindungen sind eng strukturverwandt mit **1** und wurden als Racemate isoliert, was auf eine nichtenzymatische Biosynthese oder einen besonders einfachen Racemisierungsmechanismus schließen lässt.^[3]

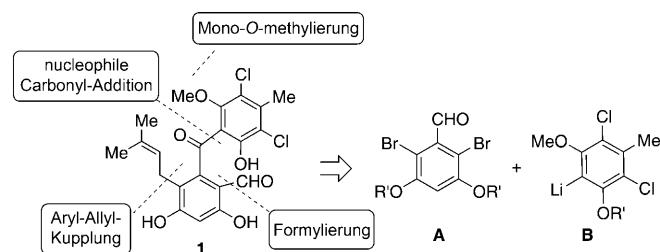
Wegen ihres markanten biologischen Potenzials, der begrenzten Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen und ihrer komplexen Struktur^[4] sind Pestalon (**1**) und die Pestalachloride interessante Zielmoleküle für die chemische Synthese. Unsere erste Studie führte 2003 zur Synthese von Deformylpestalon,^[5] und wenig später beschrieben Nishiyama und Mitarbeiter eine Synthese von **1** und dem demethylierten Derivat **2**.^[6,7] Seitdem wurden allerdings keine neuen biologischen Daten für **1** publiziert.

Wir beschreiben hier nun eine hoch effiziente und praktikable Synthese von **1**, die erstmals die Herstellung ausreichender Mengen dieses Naturstoffes für weiterführende chemische und biologische Untersuchungen ermöglicht. Darüber hinaus berichten wir über einige überraschende



Transformationen (so die direkte Umwandlung von **1** in **3**), die die mögliche „biosynthetische“ Verwandtschaft von **1** mit den Pestalachloriden in einem neuen Licht erscheinen lassen.

Die Strategie unserer Synthese ist in Schema 1 skizziert. Im Zentrum steht der Aufbau des Benzophenon-Gerüstes durch Umsetzung eines 2,6-Dibrombenzaldehyd-Bausteins **A**



Schema 1. Retrosynthese von Pestalon (1).

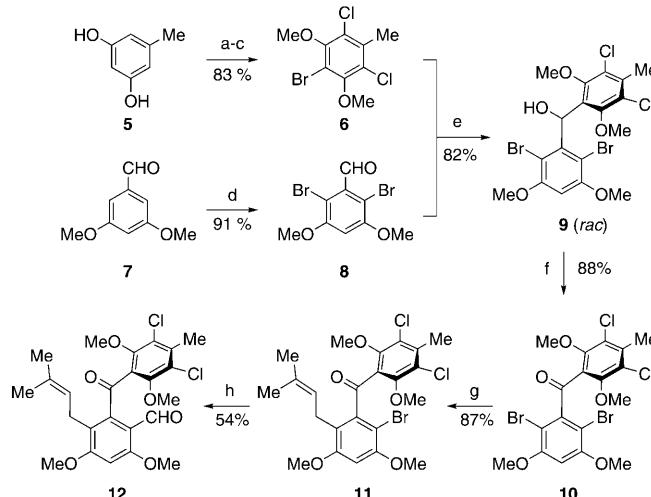
mit einem lithiierten Aren vom Typ **B** und nachfolgender Oxidation. Die Bromsubstituenten sollten die Anbringung der Prenyl- und der Formyl-Seitenketten auf einer späteren Stufe der Synthese ermöglichen. Die selektive Erzeugung des mono-*O*-methylierten Produktes sollte mithilfe geeigneter Schutzgruppen gelingen.^[5,7]

Zum Nachweis der generellen Realisierbarkeit dieses Konzeptes erarbeiteten wir zunächst eine Synthese des Per-*O*-methylpestalons (**12**; Schema 2). Ausgehend von käuflchem 5-Methylresorcin (**5**) wurde der Baustein **6** durch sukzessive Halogenierung^[5] und doppelte *O*-Methylierung erhalten. Als zweiter Baustein wurde der Aldehyd **8** durch Bromierung der käuflichen Verbindung **7** hergestellt. Behandlung des Bromides **6** mit *n*BuLi in 2-Me-THF^[8] und Umsetzung der resultierenden lithiierten Spezies (vom Typ **B**) mit dem Aldehydbaustein **8** lieferte das gewünschte Kupplungsprodukt **9** in hoher Ausbeute, aus dem durch Dess-Martin-Oxidation^[9] das reine kristalline Benzophenon **10** erhalten wurde. Die Einführung der Prenylseitenkette gelang durch eine Sequenz aus Brom-Lithium-Austausch

[*] N. Slavov, Dr. J. Cvengroš, Dr. J.-M. Neudörfl, Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Department für Chemie, Universität zu Köln
Greinstrasse 4, 50939 Köln (Deutschland)
Fax: (+49) 221-470-3064
E-Mail: Schmalz@uni-koeln.de
Homepage: <http://www.schmalz.uni-koeln.de>

[**] Diese Arbeit wurde vom Evangelischen Studienwerk Villigst e.V. unterstützt (Doktorandenstipendium an N.S.). Wir danken Chemetall GmbH und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für großzügige Chemikalienspenden und Prof. Axel Griesbeck für Unterstützung bei photochemischen Experimenten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201003755> zu finden.

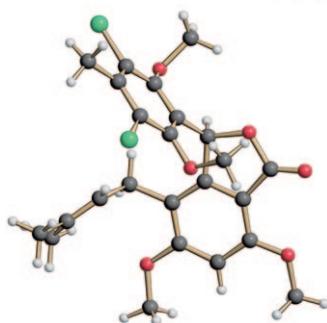
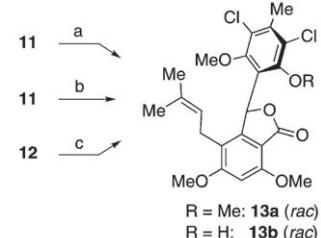


Schema 2. Synthese von Per-O-methylpestalon (**12**). Bedingungen:
a) SO_2Cl_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (5:1), 3 h, RT; b) Br_2 , CH_3CN , RT, 6 h;
c) NaH , Me_2SO_4 , DMF , RT, 12 h; d) NBS , CH_3CN , RT, 6 h; e) $n\text{BuLi}$, 2-Me-THF, -35°C , 30 min, dann Zugabe von **8**, $-35^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h;
f) DMP , CH_2Cl_2 , RT, 15 h; g) PhLi , THF , -78°C , 30 min, dann $\text{CuCN}\text{-2LiCl}$, Prenylbromid; h) $n\text{BuLi}$, $\text{MgBr}_2\text{-OEt}_2$, THF , -78°C , 30 min, dann HCO_2Et , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. 2-Me-THF = 2-Methyltetrahydrofuran, DMP = Dess-Martin-Periodinan, NBS = *N*-Bromsuccinimid.

(unter Verwendung von Phenyllithium),^[10] Zugabe von $\text{CuCN}\text{-2LiCl}$ und Kupplung der resultierenden Cupratzwi-schenstufe mit Prenylbromid. Die Formylierung von **11** erwies sich zunächst als schwierig (siehe unten), gelang jedoch letztlich in befriedigender Ausbeute. Hierfür wurde aus **11** durch Br-Li-Austausch (mit $n\text{BuLi}$) und nachfolgende Transmetallierung (mit MgBr_2) ein Organomagnesium-Intermediat erzeugt, das anschließend mit Ethylformiat abgefangen wurde. Die Struktur von **12** wurde durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse abgesichert (Abbildung 1), wobei die stark verdrillte Konformation des Benzophenongerüstes offenbar wurde. Diese ausgeprägte Verdrillung und die resultierende Abschirmung der zentralen Carbonylgruppe durch die *ortho*-Arylsubstituenten mag auch die bemerkens-

werte Beständigkeit dieser Ketofunktion gegenüber den in den Umsetzungen von **10** und **11** verwendeten Organolithium-Reagentien erklären.

Als eine wichtige Entdeckung werten wir die ausgeprägte Neigung des formylierten Produktes, d.h. des Pestalonderivates **12**, zu Lactonen (Arylphthaliden) vom Typ *rac*-**13** zu isomerisieren (disproportionieren), die dem Pestalachlorid A verwandt sind (Schema 3). In ersten Versuchen zur Formylierung hatten wir die aus **11** erzeugte Grignard-Zwischen-



Schema 3. Oben: Unerwartete Bildung von Lactonen vom Typ *rac*-**13**; unten: Struktur von *rac*-**13a** im Kristall (C dunkelgrau, H hellgrau, Cl grün, O rot).^[19] Bedingungen: a) $n\text{BuLi}$, $\text{MgBr}_2\text{-OEt}_2$, THF , -78°C , 30 min, dann DMF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; die Bildung von *rac*-**13a** wurde NMR-spektroskopisch nachgewiesen; b) CO/H_2 (15 bar), 1.4 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 4 Mol-% [cataCXium A], TMEDA, 100°C , 20 h, 51% *rac*-**13a**; c) LiSEt (4 Äquiv.), DMF , 70°C , 4 h, 37% *rac*-**13b**, 14% *rac*-**13a**. cataCXium A = Di-1-adamantyl-*n*-butylphosphoran, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin.

stufe mit DMF (anstelle von Ethylformiat) umgesetzt und als Hauptprodukt stets das Lacton *rac*-**13a** erhalten, das aus **11** auch unter den von Beller et al. beschriebenen Bedingungen zur Pd-katalysierten Hydrocarbonylierung entsteht.^[11] Die Reaktion von **12** mit LiSEt in DMF führte ebenfalls zur Bildung von *rac*-**13a** und dem mono-demethylierten Derivat *rac*-**13b**.

Diese überraschend einfache Lactonbildung kann durch einen Cannizzaro-Tishchenko-Prozess^[12] interpretiert werden (Schema 4). Wir nehmen an, dass ein Intermediat vom Typ **15** (das entweder durch nucleophile Addition an einen Aldehyd **14** oder als Zwischenstufe bei der Umsetzung einer Grignard-Vorstufe mit einem Formylderivat entsteht) durch intramolekularen Hydridtransfer ein Alkoxid (**16**) liefert, das nachfolgend zum Lacton **17** cyclisiert.

Nachdem uns die Synthese von Per-O-methylpestalon (**12**) gelungen war (Schema 2), versuchten wir dessen Entschützung zum Naturstoff **1**. Während nucleophile Reagenzien wie LiSEt ^[13] aus den oben erwähnten Gründen nicht verwendet werden konnten (Lactonbildung), führte die Um-

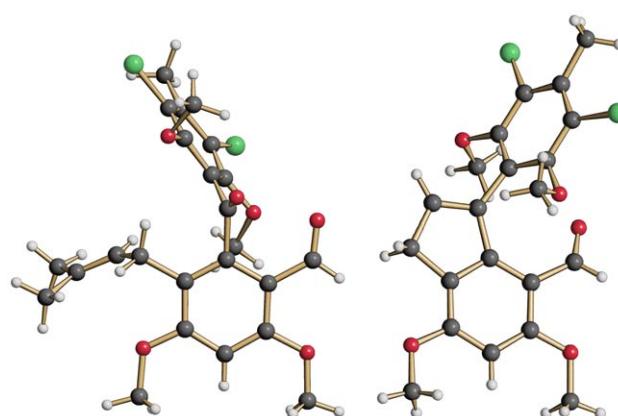
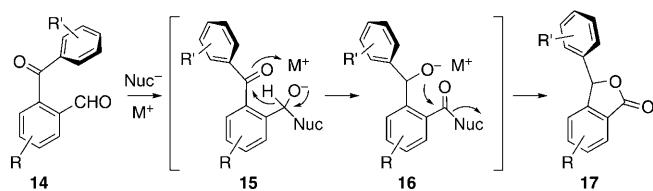
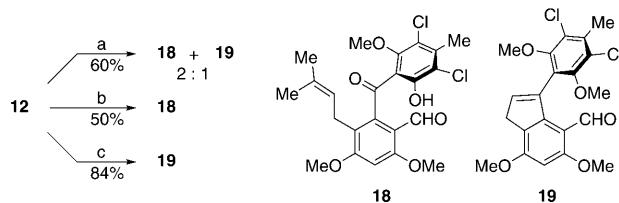


Abbildung 1. Strukturen von Per-O-methylpestalon **12** (links) und dem Arylindene **19** (rechts) im Kristall; C dunkelgrau, H hellgrau, Cl grün, O rot.^[19]



Schema 4. Nucleophil(Nuc^-)-induzierte Umwandlung von *ortho*-Formylbenzophenonen **14** in Arylphthalide **17** durch eine Cannizzaro-Tishchenko-Reaktion.

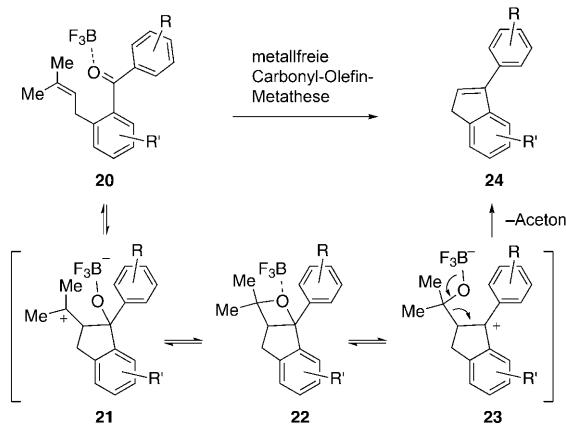
setzung von **12** mit BBr_3 lediglich zu einem komplexen Gemisch (Zersetzung). Mit $\text{BF}_3\text{-SMe}_2$ ^[14] erhielten wir das monodemethylierte Produkt **18** (Schema 5), aber nur wenn das



Schema 5. Mono-Demethylierung versus Arylindane-Bildung bei der Behandlung von Per-O-methyl-pestalon (**12**) mit BF_3 . Bedingungen: a) $\text{BF}_3\text{-SMe}_2$ (1.7 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/SMe}_2$ (1:2), 0°C , 2 h, 40% **18**, 20% **19**; b) $\text{BF}_3\text{-SMe}_2$ (6 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/SMe}_2$ (1:2), -30°C , 75 min; c) $\text{BF}_3\text{-SMe}_2$ (1.7 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 45 min.

Reagens im Überschuss bei -30°C in $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/SMe}_2$ (1:2) eingesetzt wurde. Bei der Umsetzung von **12** mit einem kleineren Überschuss des gleichen Reagens bei 0°C in CH_2Cl_2 entstand hingegen das Arylinden **19** in hoher Ausbeute, dessen Struktur röntgenkristallographisch bestimmt wurde (Abbildung 1).

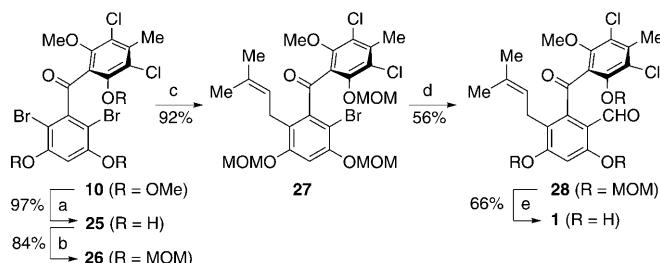
Die unerwartete und glatte Bildung des Indenderivates **19** aus **12** ist ein seltenes und unseres Wissens mit Abstand das effizienteste Beispiel für eine metallfreie Carbonyl-Olefin-Metathese.^[15] Ein plausibler Mechanismus ist in Schema 6 gezeigt. Er umfasst die Cyclisierung von **20** zu einem tertiären Carbeniumion **21**, das über eine Oxetan-Zwischenstufe **22** zu dem benzylischen Kation **23** isomerisiert. Am Ende wird das



Schema 6. Möglicher Mechanismus der BF_3 -katalysierten, metallfreien Carbonyl-Olefin-Metathese von *ortho*-Prenylbenzophenonen.

Produkt **24** zusammen mit Aceton in einem entropisch günstigen Fragmentierungsschritt freigesetzt.

Unter Berücksichtigung der Fallstricke, die mit der Verwendung von sowohl nucleophilen als auch Lewis-aciden Reagentien auf den letzten Synthesestufen verbunden sind, konnten wir die Totalsynthese von Pestalon nach einem Schutzgruppenwechsel auf der Stufe des Dibrombenzophenons **10** vollenden (Schemata 2 und 7). Die Umsetzung von **10** mit einem leichten Überschuss an BBr_3 lieferte zunächst das

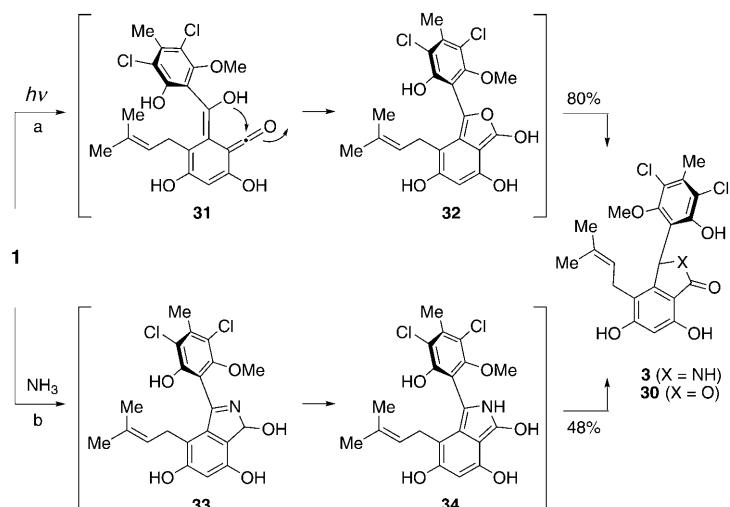


Schema 7. Vollendung der Totalsynthese von Pestalon (**1**). Bedingungen: a) BBr_3 (5.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 3 h; b) Dimethoxymethan, AcCl , kat. ZnBr_2 , CH_2Cl_2 , DIPEA, RT 3 h; c) PhLi , THF , -78°C , 30 min, dann $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$, Prenylbromid; d) $n\text{BuLi}$, LiCl (3 Äquiv.), THF , -78°C , 30 min, dann HCO_2Et , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; e) HCl (6 M), 1,4-Dioxan, 63°C , 100 min. DIPEA = Diisopropylethylamin, MOM = Methoxymethyl.

dreifach demethylierte Derivat **25** in hoher Ausbeute.^[16] Nach erneutem Schützen aller drei Phenolfunktionen als MOM-Ether^[17] gelang sowohl die Prenylierung (von **26**) als auch die nachfolgende Formylierung (von **27**) glatt unter den optimierten Bedingungen. Die abschließende MOM-Entschützung von **28** (mit 6 M wässrigem HCl in Dioxan) lieferte in guter Ausbeute den Naturstoff Pestalon (**1**), dessen Identität durch die analytischen Daten zweifelsfrei belegt wurde.

Die so ausgearbeitete Synthese von **1** benötigt, ausgehend von käuflichem Orcinol (**5**), nur zehn Stufen und verläuft mit einer Gesamtausbeute von 16%. Hervorzuheben ist auch, dass fast alle Zwischenstufen kristalliner Natur sind und eine chromatographische Reinigung nur auf den letzten drei Stufen nötig ist. Daher konnte die Synthese von **1** in einem Multigramm-Maßstab durchgeführt werden, was uns in die Lage versetzte, einige Aspekte der Reaktivität dieses Moleküls unter die Lupe zu nehmen. Bei Bestrahlung einer Lösung von **1** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ mit UV-Licht (350 nm) bildete sich in einem sauberen (wenngleich recht langsamen) Prozess ein neues Produkt. Bei dem Photoprodukt handelte es sich um das Lacton *rac*-**30**, dessen Struktur durch Vergleich seiner NMR-spektroskopischen Daten mit denen des Cannizzaro-Tishchenko-Produktes *rac*-**13b** sicher zugeordnet werden konnte. Ein plausibler Mechanismus dieser bemerkenswerten Transformation (Schema 8) ist die Cyclisierung des primären Photoenols **31** zum Isobenzofuran **32**, dessen Tautomerisierung schließlich das isolierte Product *rac*-**30** liefert, das wir als Pestalalacton bezeichnen möchten.

Die nahezu freiwillige Bildung des Lactons **30** und seine Strukturverwandtschaft mit Pestalachlorid A (**3**) veranlassten uns zu versuchen, Pestalon (**1**) direkt in **3** umzuwandeln. Tatsächlich entstand bei der Umsetzung von **1** mit NH_3 in



Schema 8. Umwandlung von Pestalon (1) in Pestalalacton (30) bzw. Pestalachlorid A (3). Bedingungen: a) $h\nu$ (350 nm), DMSO, RT, 6 d; b) $\text{NH}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, H_2O , 1,4-Dioxan, RT, 80 min.

wässrigem NH_4Cl (pH 8.0) **3** als einziges Hauptprodukt (Schema 8). Wir nehmen an, dass zunächst ein cyclisches Iminohalbaminal **33** entsteht,^[18] das anschließend über das Isoindol **34** zum Produkt *rac*-**3** tautomerisiert.

Fazit: Wir haben eine kurze und effiziente Totalsynthese von Pestalon (1), seinem antifungalen Verwandten Pestalachlorid A (3) und einigen Strukturanaloga ausgearbeitet, die nun für detaillierte biologische Untersuchungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus wurden im Rahmen dieser Arbeit einige verblüffende Reaktivitätsmuster Pestalon-arteriger Verbindungen entdeckt (z.B. Nucleophil- oder photoinduzierte Cannizzaro-Tishchenko-Reaktionen und eine metallfreie Carbonyl-Olefin-Metathese), die der intensiven Wechselwirkung der funktionellen *ortho*-Substituenten am verdrillten Benzophenongerüst von **1** (oder **12**) geschuldet sind. Die überraschend einfache Umwandlung von **1** in *rac*-**3** unter nahezu neutralen Bedingungen mag die Bildung des racemischen Naturstoffes *rac*-**3** in der Natur (unter nichtenzymatischen Bedingungen) erklären und vielleicht sogar für den molekularen Wirkmechanismus von **1** als Antibiotikum eine Rolle spielen.

Eingegangen am 19. Juni 2010
Online veröffentlicht am 31. August 2010

Stichwörter: Antibiotika · Formylierungen · Metathese · Naturstoffe · Photoenolisierung

- [1] M. Cueto, P. R. Jensen, C. Kauffman, W. Fenical, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1444–1446.
- [2] a) H. Rahman, B. Austin, W. J. Mitchell, P. C. Morris, D. J. Jamieson, D. R. Adams, A. M. Spragg, M. Schweizer, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 498–518; b) F. A. Villa, L. Gerwick, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2010**, *32*, 228–237; c) R. K. Pettit, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *83*, 19; d) K. Scherlach, C. Hertweck, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1753–1760; e) M. Donia, M. T. Hamann, *Lancet Infect. Dis.* **2003**, *3*, 338–348.

[3] E. Li, L. Jiang, L. Guo, H. Zhang, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7894–7899. Pestalachlorid A erwies sich laut NMR-Spektrum als Gemisch zweier Atropodiastereomere (gehinderte Rotation); die röntgenographisch untersuchte Probe war racemisch.

- [4] Die Synthese von hoch funktionalisierten tetra-*ortho*-substituierten Benzophenonen ist anspruchsvoll. Ein noch ungelöstes Problem in diesem Zusammenhang ist die Synthese von Mumbaistatin. Siehe: a) L. Vertes, M. Kurz, E. F. Paulus, D. Schummer, P. Hammann, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 354–363; b) F. Kaiser, L. Schwink, J. Velder, H.-G. Schmalz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9248–9256; c) K. Krohn, J. Diederichs, M. Riaz, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1223–1230; d) D. Sucunza, D. Dembkowski, S. Neufeind, J. Velder, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2007**, 2569–2573; e) T. S. Lee, A. Das, C. Khosla, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5207–5218.
- [5] F. Kaiser, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7345–7355.
- [6] **2**, auch als SB87-Cl bezeichnet, ist ein Inhibitor der Testosteron-5 α -Reduktase: Y. Wachi, T. Yamashita, K. Komatsu, S. Yoshida, JP Patent JKXXAF JP 07061950A2 19950307, **1995**.
- [7] D. Iijima, D. Tanaka, M. Hamada, T. Ogamino, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5469–5471.

- [8] D. F. Aycock, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 156–159.
- [9] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [10] G. Wittig, U. Pockels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 89.
- [11] a) S. Klaus, H. Neumann, A. Zapf, D. Strübing, S. Hübner, J. Almena, T. Riermeier, P. Groß, M. Sarich, W.-R. Krahert, K. Rossen, M. Beller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 161–165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 154–158; b) A. Brennführer, H. Neumann, S. Klaus, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6252–6258.
- [12] a) S. Cannizzaro, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, *88*, 129; b) V. E. Tishchenko, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 355; Übersicht: c) O. P. Törmäkangas, A. M. P. Koskinen, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2001**, 225; siehe auch: d) L. Cronin, F. Manoni, C. J. O' Connor, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3109–3112; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3045–3048.
- [13] J. Cvengroš, S. Neufeind, A. Becker, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2008**, 1993–1998.
- [14] M. T. Konieczny, G. Maciejewski, W. Konieczny, *Synthesis* **2005**, 1575–1577.
- [15] Vgl.: a) A. C. Jackson, B. E. Goldman, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3988–3994; b) H. J. Carless, H. S. Trivedi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 382–383.
- [16] Verwendung von BBr_3 zur Spaltung von ArOMe-Ethern:
 - J. F. W. McOmie, D. E. West, *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1973**, 412; die selektive Bildung des dreifach demethylierten Produktes **25** lässt sich durch die wirkungsvolle Abschirmung der intakten Methoxygruppe in einer Zwischenstufe vom Typ **29** erklären.
- [17] M. A. Berliner, K. Belecki, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9618–9621.
- [18] J. W. Bode, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3559–3563; J. W. Bode, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5557.
- [19] CCDC 781109 (*rac*-**13a**), CCDC 781110 (**12**) und CCDC 781111 (**19**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich..

