

## Totalsynthesen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201510709  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201510709Enantioselektive Totalsynthese der Terreumole A und C aus dem Pilz *Tricholoma terreum*

Alex Frichert, Peter G. Jones und Thomas Lindel\*

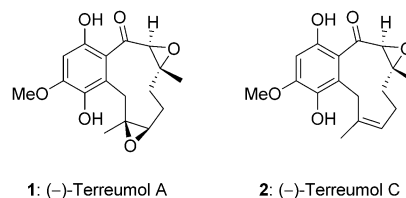
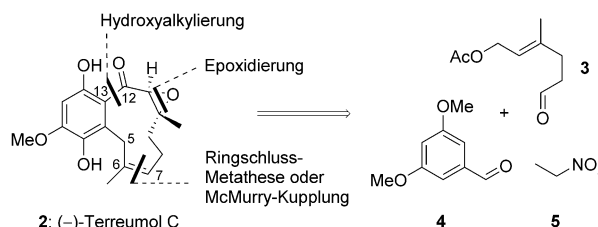
Professor Henning Hopf zum 75. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Erstmals gelang die enantioselektive Totalsynthese der cytotoxischen Meroterpenoide Terreumol A und C aus dem Gemeinen Erd-Ritterling *Tricholoma terreum*. Schlüsselschritt ist der Aufbau des zehngliedrigen Rings durch Olefinmetathese zur trisubstituierten Z-Doppelbindung des [8.4.0]-Bicyclus, die nur in Abwesenheit freier Hydroxygruppen gelang. (–)-Terreumol C wurde vollständig diastereoselektiv in das Bisepoxid (–)-Terreumol A überführt, das somit ausgehend von 2-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd in 14 Stufen und einer Gesamtausbeute von 23 % erhalten wurde. Eine Röntgenstrukturanalyse des *p*-Benzochinon-Analogons von (–)-Terreumol A bestätigt die absolute Konfiguration der Naturstoffe.

Die 2013 von Liu et al. beschriebenen Terreumole aus dem Gemeinen Erd-Ritterling *Tricholoma terreum* gehören zu den Meroterpenoiden und weisen als charakteristisches Strukturelement einen [8.4.0]-Bicyclus mit Methoxy-substituierter Hydrochinon-Teilstruktur auf.<sup>[1]</sup> (–)-Terreumol A (**1**; Abbildung 1) und (–)-Terreumol C (**2**) unterscheiden sich durch den Grad der Epoxidierung.

Zur biologischen Aktivität der Terreumole ist noch wenig bekannt, mit Ausnahme moderater Cytotoxizität mit IC<sub>50</sub>-Werten im niedrigen mikromolaren Bereich, vergleichbar mit der von Cisplatin. Es besteht auch deshalb ein Interesse an den Inhaltsstoffen aus Pilzen der Gattung *Tricholoma*, da diese für Vergiftungen durch Rhabdomyolyse verantwortlich waren.<sup>[2]</sup> Die weitere Erforschung der Terreumole und ihrer Derivate setzt einen Zugang durch Totalsynthese voraus.

Wenige andere Naturstoffe enthalten einen [8.4.0]-Bicyclus.<sup>[3]</sup> Unter diesen haben die Clavilactone aus dem Basidiomyceten *Clitocybe claviceps* die größte Aufmerksamkeit erfahren, und es wurden mehrere Totalsynthesen entwickelt.<sup>[4–7]</sup> Wir konnten zeigen, dass [8.4.0]-Bicyclen mit Benzol-Teilstruktur durch intramolekulare Aldehyd/Keton-McMurry-Kupplung zum zehngliedrigen Ring zugänglich

Abbildung 1. Die Terreumole A und C aus dem Pilz *Tricholoma terreum*.

Schema 1. Retrosynthese. Nummerierung gemäß Lit. [1].

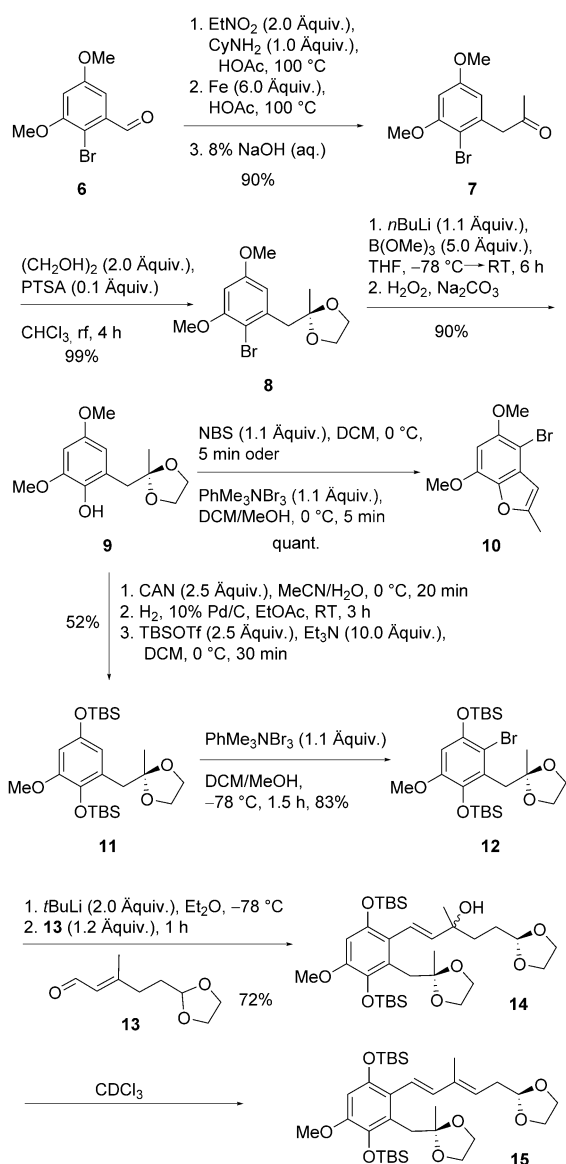
sind.<sup>[8]</sup> Die McMurry-Kupplung wurde deshalb von uns zunächst als gleichwertige Alternative zum Ringschluss durch Olefinmetathese betrachtet (Schema 1), wobei in beiden Fällen unklar war, ob die gewünschte *trans*-Konfiguration des Epoxids in (–)-Terreumol C (**2**) toleriert würde. Beide Routen würden von denselben Vorstufen **3**, **4** und **5** ausgehen.

Kondensation von 2-Brom-3,5-dimethoxybenzaldehyd (**6**)<sup>[9]</sup> mit Nitroethan, nachfolgende Reduktion zum Imin/Enamin (Fe, HOAc) und Hydrolyse lieferten das Phenylpropanon **7** (Schema 2). Nach Schützung des Ketons als 1,3-Dioxolan (**8**) wurde der Bromsubstituent mittels Br/Li-Austausch, Umsetzung zum Boronsäuremethylester und Oxidation/Hydrolyse mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq.) durch eine Hydroxygruppe ersetzt (**9**; 90%). Überraschenderweise lieferten Versuche der Bromierung von **9** mit NBS oder PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub> quantitativ das tetrasubstituierte, unerwünschte Benzofuran **10**. Die Bromierung des Arens verlief zwar schneller als die elektrophile Ringöffnung des 1,3-Dioxolans, war jedoch nicht selektiv erreichbar. Zur Vermeidung der Furanbildung war die Phenol-Hydroxygruppe zu schützen, was durch oxidative, regioselektive Demethylierung von **9** zum *p*-Benzochinon (CAN), Reduktion und zweifache O-Silylierung zu **11** gelang. Regioselektive Bromierung in *p*-Stellung zur verbliebenen Methoxygruppe (PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub>) lieferte das pentasubstituierte Benzolderivat **12**.

Ein unerwartetes Problem trat bei der Hydroxyalkylierung von **12** mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **13**<sup>[10]</sup> auf.

[\*] M. Sc. A. Frichert, Prof. Dr. T. Lindel  
Institut für Organische Chemie  
Technische Universität Braunschweig  
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)  
E-Mail: th.lindel@tu-braunschweig.de  
Prof. Dr. P. G. Jones  
Institut für Anorganische und Analytische Chemie  
Technische Universität Braunschweig  
Hagenring 30, 38106 Braunschweig (Deutschland)

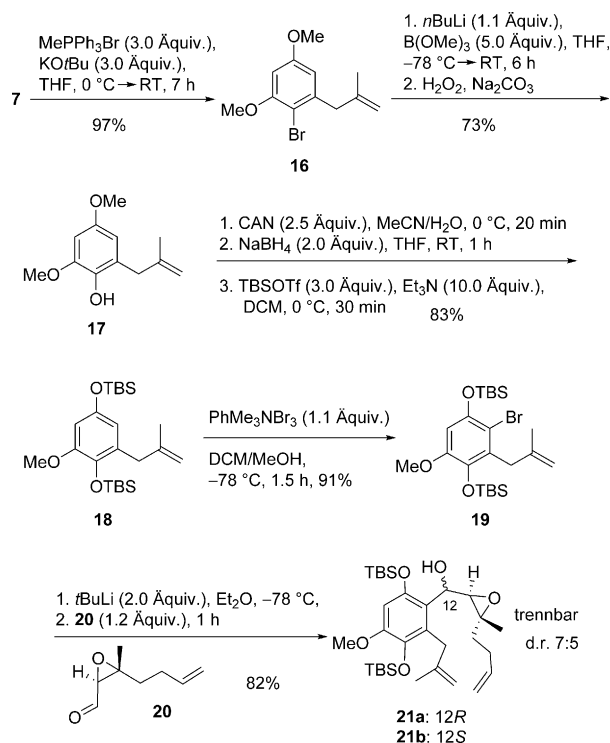
Hintergrundinformationen und ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201510709> zu finden.



**Schema 2.** Synthese und Hydroxyalkylierung des sterisch anspruchsvollen Phenylbromids **12**. CAN = Cerammoniumnitrat, Cy = Cyclohexyl, DCM = Dichlormethan, NBS = *N*-Bromsuccinimid, PTSA = *p*-Toluolsulfonsäure, rf = Rückfluss, TBSOTf = *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

Nach Brom/Lithium-Austausch (*t*BuLi, Et<sub>2</sub>O) und Reaktion mit **13** isolierten wir nur den invertierten tertiären Allylalkohol **14** (72%), der in CDCl<sub>3</sub> eine Eliminierung zum Dien **15** und anderen Produkten einging. Der Aufbau der geforderten Epoxyketoneinheit ausgehend von **15** schien kaum aussichtsreich zu sein, weshalb wir uns dem alternativen Syntheseweg über eine Ringschlussmetathese zuwandten.

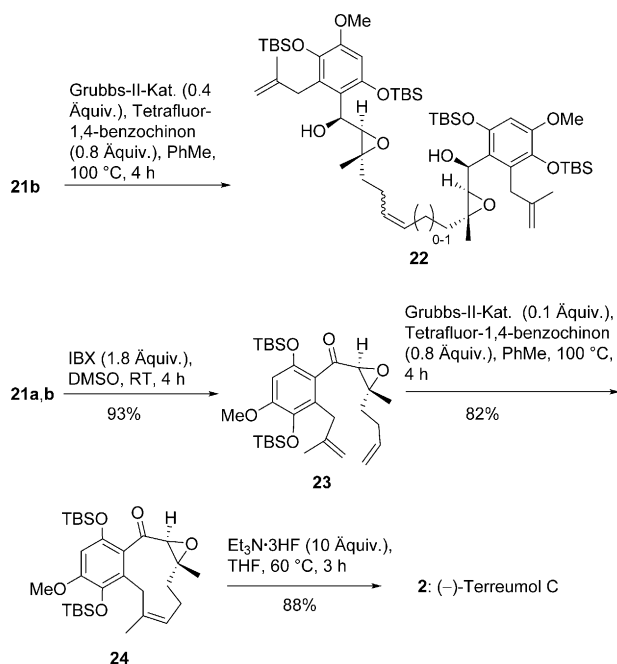
Zur Synthese der Metathesestufen wurde zunächst das Keton **7** zu **16** methyleniert (97%; Schema 3), gefolgt von Br/OH-Tausch, oxidativer Demethylierung, Reduktion zum Hydrochinon und zweifacher Silylierung zu Verbindung **18** (59% über fünf Stufen). Umsetzung mit PhMe<sub>3</sub>NBr<sub>3</sub> (DCM/MeOH, -78 °C) lieferte das Arylbromid **19**, dessen Hydroxyalkylierung mit dem über eine Katsuki-Sharpless-Epoxi-



**Schema 3.** Synthese der Metathesestufen **21a,b**.

dierung erhaltenen Aldehyd **20**<sup>[11]</sup> ein Gemisch der chromatographisch trennbaren, diastereomeren Epoxyallylalkohole **21a,b** ergab (82%, 7:5).<sup>[12]</sup> Umsetzung von **21a** oder **21b** in Gegenwart substöchiometrischer Mengen Grubbs-II-Katalysator (40 Mol-%) und Versetzen mit Tetrafluorbenzochinon (80 Mol-%) für die Oxidation von Rutheniumhydridspezies<sup>[13]</sup> führten jedoch nicht zur Cyclisierung (Schema 4). Ausgehend von **21b** isolierten wir so stattdessen das Kreuzmetatheseprodukt **22** der monosubstituierten Alken-Teilstrukturen als *E/Z*-Gemisch. Auch war das um eine Methyleneinheit verkürzte Produkt gebildet worden, wahrscheinlich nach trotz Versetzen mit Tetrafluorbenzochinon erfolgter Isomerisierung. Derartiges hat man auch bei der Ringschlussmetathese zu Cyclooctenen mit trisubstituierter Doppelbindung beobachtet,<sup>[14]</sup> ebenso in Abwesenheit von Chinonadditiven.<sup>[15,16]</sup>

Die Lage änderte sich nach Oxidation (IBX) von **21a,b** zum Epoxyketon **23**. Nun erhielten wir den [8.4.0]-Bicyclus **24** Z-selektiv in sehr guter Ausbeute (82%) sowie geringe Mengen der chromatographisch abgetrennten, offenkettigen Produkte (Schema 4). Nach Desilylierung von **24** (88%; NEt<sub>3</sub>·3 HF; Schema 4) wurde der Naturstoff (–)-Terreumol C (**2**) als gelber Feststoff erhalten, dessen NMR-Daten mit denen des isolierten Naturstoffs übereinstimmten. Unsere NOESY-Analyse zeigt, dass die Konformation von **2** in [D<sub>6</sub>]Aceton mit der im von Liu et al. erhaltenen Kristall übereinstimmt. Die spezifische optische Rotation des synthetisierten Produkts **2** lag etwa 10% unterhalb des berichteten Werts ( $[\alpha]_D^{21} = -50.0^\circ$  ( $c = 0.17$ , MeOH) gegenüber  $[\alpha]_D^{20} = -55.5^\circ$  ( $c = 0.17$ , MeOH)). Dies ist möglicherweise die Konsequenz aus der Enantioselektivität, die bei der Synthese des Epoxyaldehyds **20** durch die Katsuki-Sharpless-Epoxi-

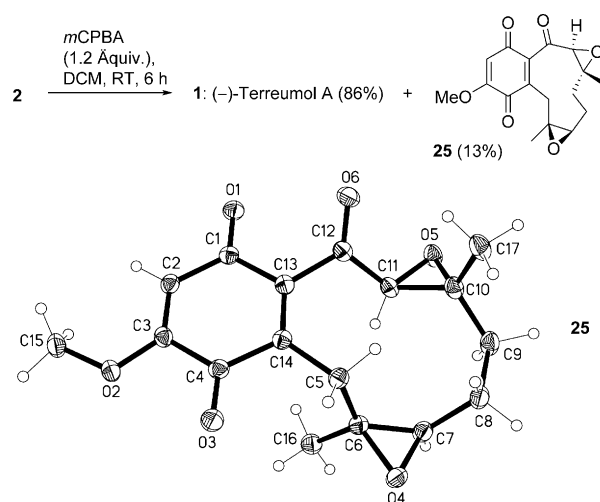


**Schema 4.** Ringschlussmetathese zu (-)-Terreumol C (2). IBX = *o*-Iodoxybenzoesäure.

dierung erreicht wurde. Durch Gaschromatographie an chiraler Säule (Hydrodex- $\beta$ -6TBDM, 25 m  $\times$  0.25 mm) konnten wir einen *ee*-Wert von 89 % bestimmen.

Die Konformation von (-)-Terreumol C (2) legte nahe, dass (-)-Terreumol A (1) durch diastereoselektive Epoxidierung zugänglich sein könnte, da eine Seite der Alken-Teilstruktur in das Innere des zehngliedrigen Rings zeigte. In der Tat lieferte die Umsetzung von 2 mit *m*CPBA in perfekter Diastereoselektivität (-)-Terreumol A (1) als kristallinen gelben Feststoff (86 %;  $\lambda_{\text{max}}$  = 202, 249, 291, 372 nm). Als spezifische optische Rotation konnten wir  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  = -221.7° ( $c$  = 0.29, MeOH) bestimmen, was gut mit dem berichteten Wert übereinstimmt ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -216.1° ( $c$  = 0.29, MeOH)). Als Nebenprodukt isolierten wir das *p*-Benzochinon 25 (13 %; Schema 5), von dem eine Röntgenstrukturanalyse erhalten wurde, die die absolute Konfiguration von (-)-Terreumol A (1; 6*R*,7*S*,10*R*,11*S*) unabhängig bestätigt.<sup>[17]</sup>

Zusammengefasst gelang uns die erste enantioselektive Totalsynthese der Meroterpenoide (-)-Terreumol C (2) und A (1) aus dem Pilz *Tricholoma terreum*. Ausgehend von 2-Brom-3,5-dimethoxybenzaldehyd wurden 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 26 % bzw. 14 Stufen mit 23 % benötigt. Es gibt nur wenige Beispiele der Bildung mittlerer Carbocyclen mit trisubstituierter Doppelbindung durch Ringschlussmetathese: durch Yi und Hale im Rahmen der formalen Totalsynthese des Sesquiterpenoids (+)-Eremantholid A,<sup>[18]</sup> durch Harmata et al. zum elfgliedrigen Ring von Buddledon A<sup>[19]</sup> und durch Nicolaou et al. bei der Totalsynthese der Floresolide, wo auch konkurrierende Kreuzmetathese auftrat.<sup>[20]</sup> Der Einfluss des Abstandes von Hydroxygruppen und Alkenen auf den Verlauf der Ringschlussmetathese wurde für größere Abstände nur exemplarisch untersucht.<sup>[21]</sup> Im Fall von Allylalkoholen beschleunigt die Hy-



**Schema 5.** Oxidation von (-)-Terreumol C (2) zu (-)-Terreumol A (1) und zum *p*-Benzochinon 25 mit Molekülstruktur im Kristall. *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure.

droxygruppe die Ringschlussmetathese, wie zuerst von Hoyer und Zhao analysiert.<sup>[22]</sup> Bereits bei Homoallylalkoholen jedoch wurde von Hoveyda et al. eine Verlangsamung zugunsten der Kreuzmetathese beobachtet und auf die Bildung einer O-H...Cl-[Ru]-Brücke zurückgeführt.<sup>[23]</sup>

## Danksagung

Wir danken der Merck KGaA (Darmstadt) für Chromatographiematerialien sowie der BASF SE (Ludwigshafen) für Lösungsmittel.

**Stichwörter:** Meroterpenoide · Mittlere Ringe · Naturstoffe · Ringschlussmetathese · Totalsynthesen

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2916–2919  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 2969–2972

- [1] X. Yin, T. Feng, Z.-H. Li, Z.-J. Dong, J. K. Liu, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1365–1368.
- [2] X. Yin, T. Feng, J.-H. Shang, Y.-L. Zhao, F. Wang, Z.-H. Li, Z.-J. Dong, X.-D. Luo, J.-K. Liu, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7001–7006.
- [3] a) F. Gómez, L. Quijano, J. S. Calderón, T. Ríos, *Phytochemistry* **1980**, 19, 2202–2203; b) A. Takahashi, G. Kusano, T. Ohta, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 2032–2033; c) A. Arnone, R. Cardillo, S. V. Meille, G. Nasini, M. Tolazzi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2165–2168; d) S. Dettrakul, S. Surerum, S. Rajviroongit, P. Kittakoop, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 861–865.
- [4] I. Larrosa, M. I. Da Silva, P. M. Gómez, P. Hannen, E. Ko, S. R. Lenger, S. R. Linke, A. J. P. White, D. Wilton, A. G. M. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14042–14043.
- [5] K. Takao, R. Nanamiya, Y. Fukushima, A. Namba, K. Yoshida, K. Tadano, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5582–5585.
- [6] L. Lv, B. Shen, Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4164–4167; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 4248–4251.
- [7] H. Suizu, D. Shigeoka, H. Aoyama, T. Yoshimitsu, *Org. Lett.* **2015**, 17, 126–129.
- [8] M. Al Batal, P. G. Jones, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2533–2536.

- [9] Y.-R. Liao, P.-C. Kuo, S. C. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 53, 6202–6204.
- [10] Aldehyd **13** wurde ausgehend vom Alkohol durch Oxidation mit IBX in EtOAc erhalten; siehe Hintergrundinformationen. D.-L. Liang, N. Gao, W. Liu, *Molecules* **2014**, 19, 1238–1249.
- [11] Epoxyaldehyd **20** wurde ausgehend von (*E*)-3-Methylhepta-2,6-dien-1-ylacetat in zwei Stufen erhalten; siehe Hintergrundinformationen. C. W. Plummer, A. Soheili, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2462–2464.
- [12] **21a** und **21b** haben verschiedene Kopplungskonstanten ( $^3J_{12\text{-H},13\text{-H}} = 6.6$  bzw. 9.0 Hz). Wahrscheinlich handelt es sich bei **21a** ( $\delta_{\text{C}12} = 67.6$ ,  $\delta_{12\text{-H}} = 4.69$ ,  $\delta_{13\text{-H}} = 3.26$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) um das 2*R*,13*R*- und bei **21b** ( $\delta_{\text{C}12} = 69.7$ ,  $\delta_{12\text{-H}} = 4.43$ ,  $\delta_{13\text{-H}} = 3.17$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) um das 2*S*,13*R*-Diastereomer.
- [13] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17160–17161.
- [14] G. De Bo, I. E. Markó, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1859–1869.
- [15] K. Tsuna, N. Noguchi, M. Nakada, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5476–5486.
- [16] a) M. Michalak, J. Wicha, *Synlett* **2005**, 2277–2280; b) M. Michalak, J. Wicha, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3439–3446.
- [17] CCDC 1437572 (**25**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [18] Y. Li, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1267–1270.
- [19] Z. Cai, N. Yongpruksa, M. Harmata, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1661–1663.
- [20] K. C. Nicolaou, H. Xu, *Chem. Commun.* **2006**, 600–602.
- [21] a) E. M. Codesido, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1483–1486; b) R. García-Fandiño, M. J. Aldegunde, E. M. Codesido, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8281–8290.
- [22] T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123–1125.
- [23] A. H. Hoveyda, P. J. Lombardi, R. V. O'Brien, A. R. Zhugralin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8378–8379.

Eingegangen am 18. November 2015  
Online veröffentlicht am 14. Januar 2016