Total synthesis of leucascandrolide A

Doctoral Thesis**Author(s):**

Fettes, Alec

Publication date:

2003

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004537989>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Diss. ETH No. 15011

Total Synthesis of Leucascandrolide A

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology Zürich (ETH)

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

Alec Fettes

Dipl. Ing. ECPM Strasbourg
born 10. June 1974 in Basel, Switzerland

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Dieter Seebach, co-examiner

Zürich, 2003

Abstract

Leucascandrolide A (**I**), a polyoxygenated marine macrolide of a new genus (Scheme I), was isolated in 1996 by *Pietra* and co-workers from the calcareous sponge *Leucascandra caveolata*. Despite intensive efforts, subsequent expeditions failed to provide additional quantities of **I**.

The biological profile of **I** is characterized by strong cytotoxic activity against human cancer cell lines as well as powerful inhibition of *Candida albicans*.

This thesis describes the total synthesis of leucascandrolide A. The synthesis planning, outlined in Scheme I, relies on the use of asymmetric synthetic methods recently developed in our laboratories and was chosen for reasons of flexibility and convergency.

Scheme I. Retrosynthetic Analysis and Key Intermediates.

Two building blocks **II** and **III** were identified as key intermediates and readily synthesized using methods developed in our group (Scheme II): Methyl ketone **II** was accessed in seven steps using a copper(I)-catalyzed asymmetric aldol addition of dienolate **VI** to crotonaldehyde (**VII**). Aldehyde **III** was conveniently synthesized by addition of alkyne **VIII** to (*R*)-isopropylidene glyceraldehyde (**IX**), using the protocol recently reported for the generation of zinc acetylides under mild conditions.

Coupling of **II** and **III** by 1,5-*anti*-selective boron-aldol reaction led to hydroxy ketone **X** containing all the carbon atoms of the leucascandrolide A core (Scheme III). Further functionalization required the development of an intramolecular, electrophile-mediated cyclization of a 6-hydroxy alkene to a 2,6-*trans*-disubstituted tetrahydropyran ring, leading to bis-pyran **XI**. This transformation was carried out in a highly diastereoselective manner using 2,4,6-triisopropylphenylselenenyl bromide.

Seco acid **XII** showed pronounced recalcitrance towards macrolactonization under standard Yamaguchi conditions. The use of DMF as solvent, breaking up putative intramolecular hydrogen bonds involving the C9 hydroxy group, was found to be beneficial to the cyclization, leading to the desired macrocycle **XIII** in good yield. Introduction of the C17 and C5 side chains completed the synthesis of target compound **I** (Scheme IV).

Scheme IV

In the course of our synthetic studies, we had the opportunity to develop and apply new reaction methodology in the context of complex natural product synthesis. Highlights of the approach include the highly enantioselective dienolate addition to crotonaldehyde, the diastereoselective alkyne addition to a notoriously unstable aldehyde as well as other modern methods for asymmetric bond construction. The described synthesis of leucascandrolide A proceeds in twenty-one synthetic steps (longest linear sequence) and 3.5% overall yield.

Zusammenfassung

Leucascandrolide A (**I**), ein neuartiges polyoxygeniertes Makrolid (Schema I), wurde 1996 von *Pietra* und Mitarbeitern aus dem Kalkschwamm *Leucascandra caveolata* isoliert. Trotz intensiver Bemühungen konnten keine weiteren Mengen des Naturstoffes bei späteren Tauchgängen gefunden werden.

Beeindruckende zytotoxische Aktivität gegenüber menschlichen Krebszelllinien sowie Inhibition von *Candida albicans* kennzeichnen diesen Naturstoff.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Totalsynthese von Leucascandrolide A. Unsere Synthesepanung beruht auf der Anwendung moderner asymmetrischer Methoden, welche kürzlich in unserem Arbeitskreis entwickelt wurden, und zeichnet sich durch Flexibilität und Konvergenz aus.

Schema I. Synthesestrategie und wichtige Zwischenprodukte.

Die beiden Bausteine **II** und **III** wurden als wichtige Zwischenprodukte identifiziert und mit Hilfe von uns entwickelter Methoden hergestellt (Schema II): Methylketon **II** konnte in nur sieben Schritten mittels Kupfer(I)-katalysierter asymmetrischer Addition des Dienolats **VI** an Crotonaldehyd (**VII**) erhalten werden; Aldehyd **III** wurde durch Addition des Zink(II) Acetylids von Alkin **VIII** an Aldehyd **IX** synthetisiert.

Schema II

Die Kupplung beider Fragmente **II** und **III** durch eine 1,5-*anti*-selektive Bor-Aldol Reaktion lieferte β -Hydroxyketon **X** (Schema III), welches bereits alle C-Atome des Leucascandrolide A Makrolids enthält. Der zweite Tetrahydropyran-Ring konnte durch eine 2,4,6-Triisopropylphenylselenenylbromid-vermittelte Zyklisierung eines 6-Hydroxyalkens eingeführt werden, wobei das bis-Pyran **XI** stereoselektiv erhalten wurde.

Schema III

Makrolaktonisierung der Secosäure **XII** unter Standard-Yamaguchi-Bedingungen führte nicht zum gewünschten Makrolid **XIII**. Es stellte sich heraus, dass die Verwendung von DMF als Lösungsmittel, welches vermeintliche intramolekulare Wasserstoffbrücken aufzubrechen vermag, die Zyklisierung ermöglichte und in guten Ausbeuten zu **XIII** führte. Einführung der C5 und C17 Seitenketten vervollständigten die Synthese des Zielmoleküls **I** (Schema IV).

Schema IV

Unsere synthetischen Studien haben die Entwicklung und Anwendung neuer Methoden im Rahmen einer komplexen Naturstoffsynthese ermöglicht. Als Höhepunkte unserer Vorgehensweise sind die enantioselektive Dienolat Addition an Crotonaldehyd, die diastereoselektive Alkynilid Addition an einen notorisch instabilen Aldehyd sowie die Anwendung moderner stereoselektiver Methoden besonders erwähnenswert. Die beschriebene Synthese von Leucascandrolide A gelang in einundzwanzig Schritten und 3.5% Gesamtausbeute.