

Diss. ETH No. 16101

Synthesis of C35-Deoxyamphoterolide B

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

For the degree of
Doctor of Sciences

Presented by
Damiano Marco Cereghetti

Dipl. Natw. ETH
Born October 1, 1976
Citizen of Muggio, TI

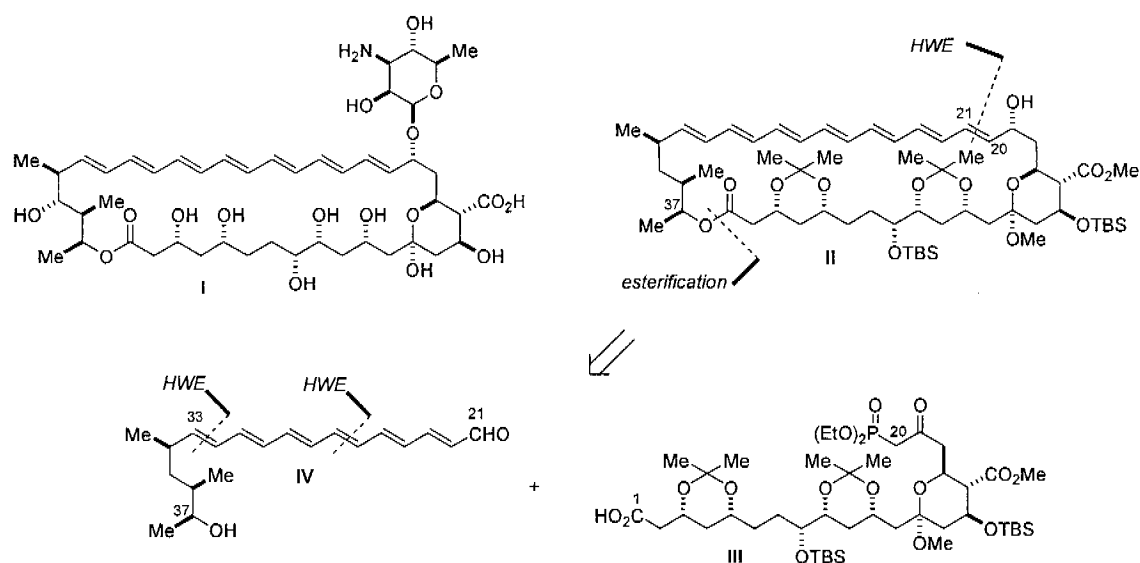
Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Donald Hilvert, co-examiner

Zürich, 2005

Abstract

Since its isolation in 1955 from *Streptomyces nodosus*, amphotericin B (I) has attracted interest both for its biological properties as well as its chemical structure. It is in clinical use against mycosis (e.g. *Candidiasis*) and is the drug of choice for many serious systemic fungal infections. Unfortunately, the benefits are accompanied by serious side-effects, e.g. nephrotoxicity. Understanding how amphotericin B (I) acts on cells is crucial towards the development of more potent and specific antifungal agents.



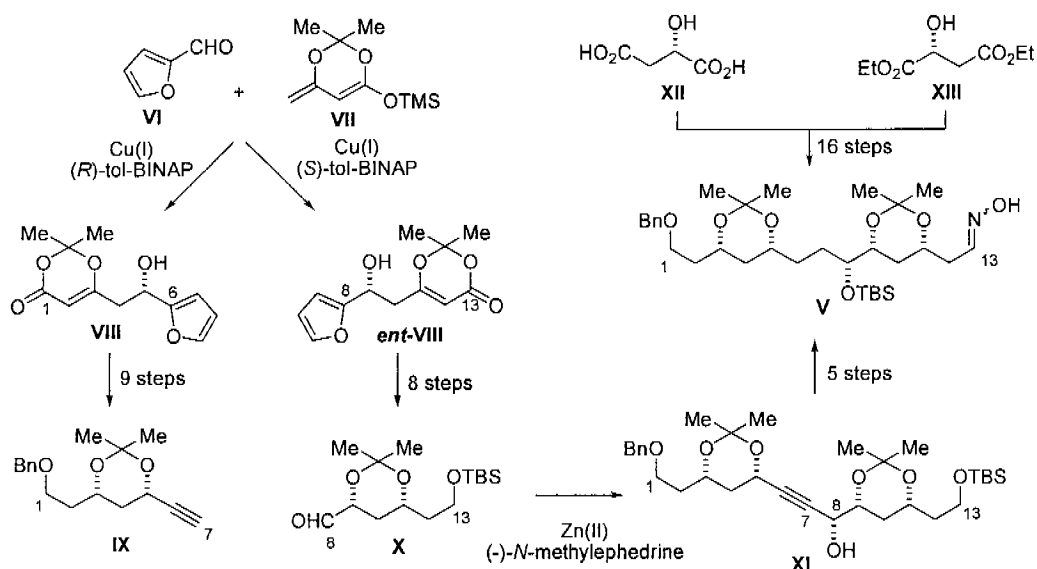
Scheme I

One feature of amphotericin B (I) is its selectivity for fungi over bacteria and, to some extent, mammalian cells. In order to explain this discrimination several mechanistic models have been proposed. However, despite many efforts, a clear picture of amphotericin B's mode of action is still lacking.

This thesis describes the synthesis of protected C-35-deoxyamphoteronolide B, II. This is the precursor of C-35-deoxyamphotericin B, an amphotericin B analog which will be used to test one of the proposed modes of action. The synthesis employed state of the art chemistry recently developed in the *Carreira* group and extended approaches developed by other investigators for synthetic studies on amphotericin B.

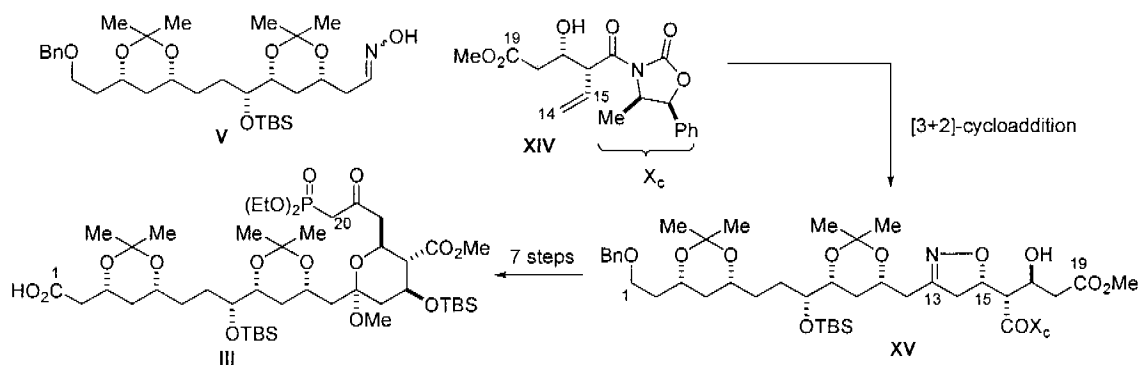
Two building blocks were identified as key intermediates, one hydrophilic portion featuring by a 1,3-*syn*-polyol pattern (III), and one lipophilic moiety

containing the polyene chromophore (IV) (Scheme I). The C1-C20 fragment III was further disconnected to afford oxime V (Scheme II). Oxime V was assembled by exploiting a copper(I)-catalyzed asymmetric aldol addition of silyl dienol ether VII to 2-furaldehyde VI. The two adducts, VIII and its enantiomer *ent*-VIII were processed into alkyne IX, and aldehyde X, respectively, and coupled via an asymmetric zinc(II) acetylide reaction. Oxime V is then obtained by reduction and protecting group manipulations on propargylic alcohol XI. In an alternative approach, oxime V was derived from L-malic acid (XII) and the diethyl ester of its unnatural isomer, XIII (Scheme II).



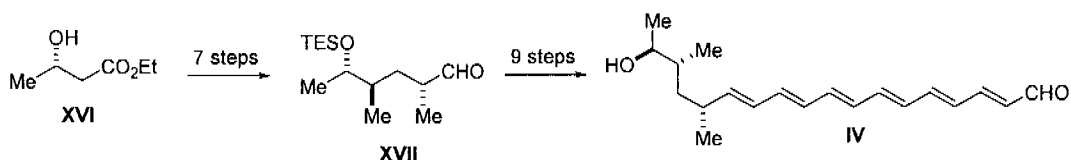
Scheme II

Cycloaddition of olefin XIV with the nitrile oxide derived from oxime V afforded isoxazoline XV. The latter was processed into the advanced intermediate acid III in 9 steps (Scheme III).



Scheme III

The propionate portion of polyene **IV** was prepared starting from commercially available (*S*)-ethyl-3-hydroxybutanoate, **XVI** (Scheme IV). A sequence of 7 steps led to aldehyde **XVII** which was homologated into hexaenal **IV**. With polyene **IV** and acid **III** in hand, the assembly of **II** proceeded in two steps: esterification and ring closure via *Horner-Wadsworth-Emmons* reaction.

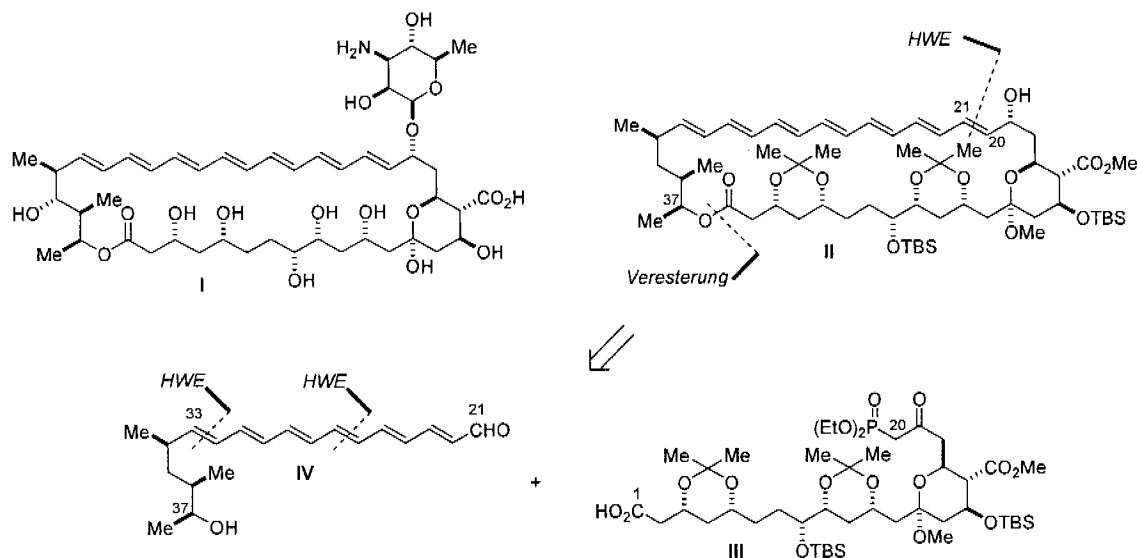


Scheme IV

These studies illustrate the importance of asymmetric metal-catalyzed reactions in the context of complex molecule synthesis. The diastereoselective alkyne addition coupling two advanced intermediates, and the enantioselective dienolate addition to a prochiral aldehyde allows for the installation of the correct configuration of three hydroxyl groups. Additionally, the important role still played by the natural chiral pool is apparent in the second part of this study. The synthesis of protected C-35-deoxyamphoteronolide B (**II**) proceeded in 29 steps (longest linear sequence) and 0.5% overall yield from L-malic acid.

Zusammenfassung

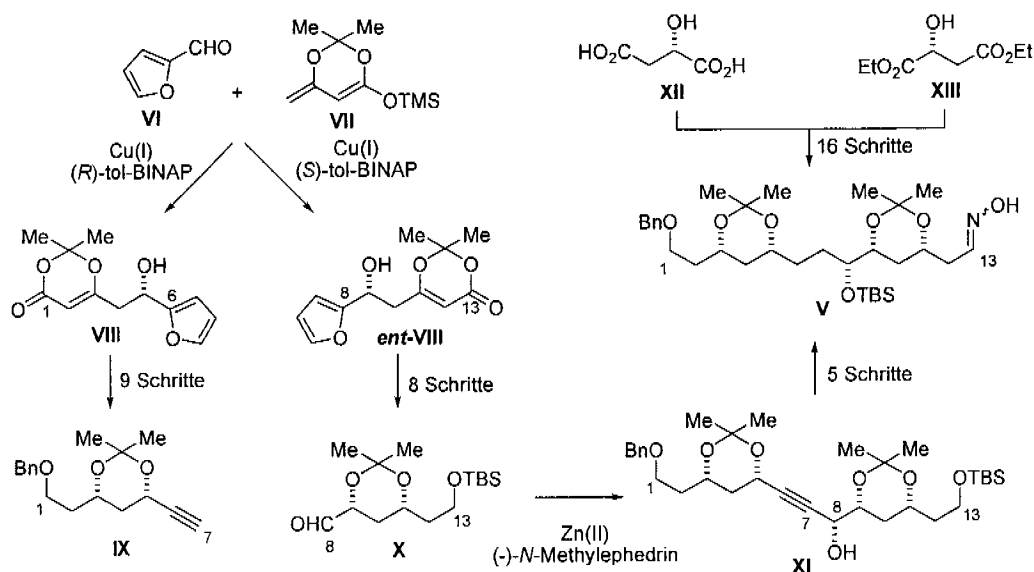
Amphotericin B (I) hat seit seiner Isolierung 1955 aus *Streptomyces nodosus* aufgrund seiner biologischen Eigenschaften sowie seiner chemischen Struktur ein grosses Interesse auf sich gezogen. Dieses Molekül findet Anwendung als Arzneimittel gegen Mycosen (z.B. *Candidiasis*) und ist das Medikament der Wahl bei einigen systemischen Pilzinfektionen. Leider gehen die Vorteile mit gravierenden Nebenwirkungen einher (z.B. Nephrotoxizität). Das Verständnis des Wirkmechanismus von Amphotericin B auf Zellen ist entscheidend für die Entwicklung von wirksameren und spezifischeren Antimycotica.



Schema I

Amphotericin B wirkt selektiv auf Pilze, und zu einem geringen Ausmass auf Säugetierzellen, jedoch nicht auf Bakterien. Um diese Selektivität zu erklären, wurden verschiedene mechanistische Modelle vorgeschlagen. Trotz vielen Anstrengungen fehlt jedoch noch immer ein klares Bild des Wirkmechanismus.

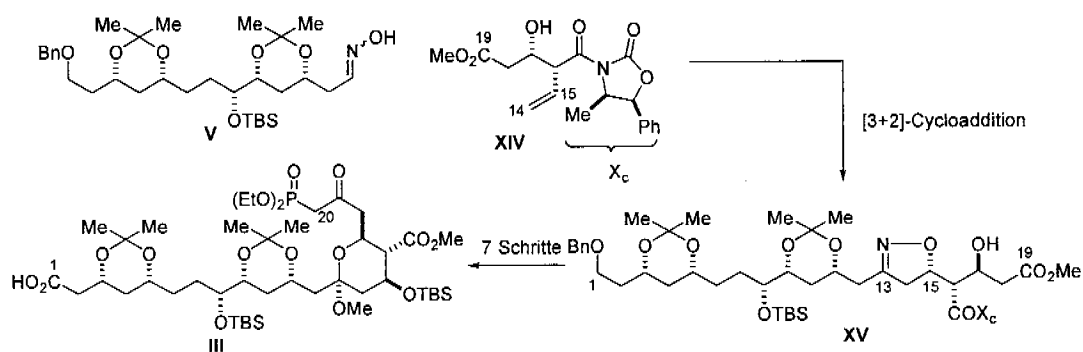
Diese Dissertation beschreibt die Synthese von geschütztem C-35-Deoxyamphoteronolid B (II). Dieses Molekül ist ein Vorläufer von C-35-Deoxyamphotericin B (II), einem Amphotericin B-Analogen, das zum Testen eines der vorgeschlagenen Modelle benutzt werden wird. Verschiedene neuartige chemische Methoden wurden in der Synthese eingesetzt, welche vor kurzem in der Gruppe *Carreira* entwickelt wurden. Ebenso wurden Ansätze erweitert, die im Rahmen von synthetischen Studien über Amphotericin B von anderen Forschern ausgearbeitet wurden.



Schema II

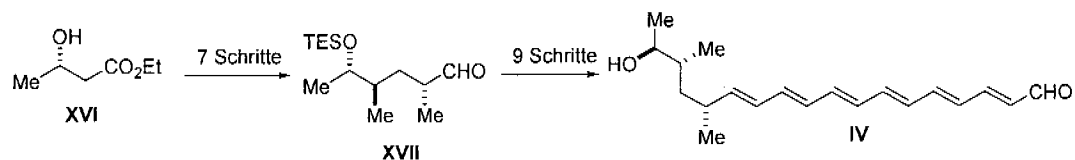
Zwei Bausteine wurden als wichtige Intermediate identifiziert: ein hydrophiler, durch das 1,3-*syn*-Polyolmuster charakterisierter Teil (III), und ein hydrophober Abschnitt, welcher das Polyenchromophor umfasst (Schema I). Das C1-C20 Fragment III wurde weiter zum Oxim V abgebaut (Schema II). Dieses Oxim wurde durch eine Kupfer(I) katalysierte Addition von Dienolether VII an 2-Furaldehyd (VI) gebildet. Die zwei auf diese Weise hergestellten Enantiomeren (VIII und *ent*-VIII) wurden in das Alkin IX bzw. den Aldehyd X umgewandelt. Beide Fragmente wurden durch eine asymmetrische, Zink-katalysierte Reaktion gekoppelt. Reduktion des entstandenen Propargylalkohols sowie einige Umwandlungen der Funktionellengruppen lieferten das Oxim V. In einem praktischen, alternativen Ansatz konnte das Oxim V aus L-Äpfelsäure (XII) und dem Diethylester des unnatürlichen Enantiomers, der D-Äpfelsäure (XIII), hergestellt werden (Schema II).

Die Cycloaddition des Olefins XIV mit dem aus Oxim V abgeleiteten Nitriloxid lieferte das Isoxazolin XV, das in 9 Schritten in die Säure III umgewandelt wurde (Schema III).



Schema III

Der Propionat-Teil von Polyen IV wurde aus dem käuflichen (*S*)-Ethyl-3-hydroxybutanoat, XVI synthetisiert (Schema IV). Der in 7 Schritten hergestellte Aldehyd XVII wurde zum Hexaenal IV verlängert. Die Veresterung der Säure III mit dem Alkohol IV und der darauffolgende Ringschluss durch die *Horner-Wadsworth-Emmons* Reaktion ergaben das Makrolakton II.



Schema IV

Diese Studien veranschaulichen die Bedeutung asymmetrischer, metallkatalysierter Reaktionen im Rahmen der Synthese komplizierter Moleküle. Die korrekte Konfiguration von drei Hydroxylgruppen konnte durch die diastereoselektive, Zink-katalysierte Kopplung zweier fortgeschrittener Fragmente sowie einer enantioselectiven Addition eines Dienolates an einen prochiralen Aldehyd aufgebaut werden. Des weiteren wird im zweiten Teil dieser Dissertation die bedeutende Rolle von Molekülen, welche dem „chiral pool“ entstammen, hervorgehoben. Die Synthese von geschütztem C-35-Deoxyamphoteronolid B (II) gelang in 29 Schritten (längste lineare Sequenz) sowie 0.5% Gesamtausbeute basierend auf L-Äpfelsäure.