



Doctoral Thesis

New efficient methods for the preparation of natural product derivatives

Author(s):

Reber, Stefan

Publication Date:

2007

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005387567> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 17021

New Efficient Methods for the Preparation of Natural Product Derivatives

A dissertation submitted to the
**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ETH ZÜRICH**

for the degree of
Doctor of Sciences

Presented by
Stefan Reber
Dipl. Chem. ETH
Born July 2, 1969
Citizen of Diemtigen BE

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. René Peters, co-examiner

Zürich 2007

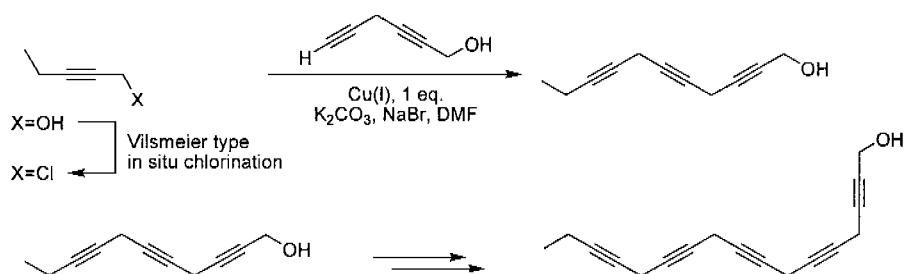
1

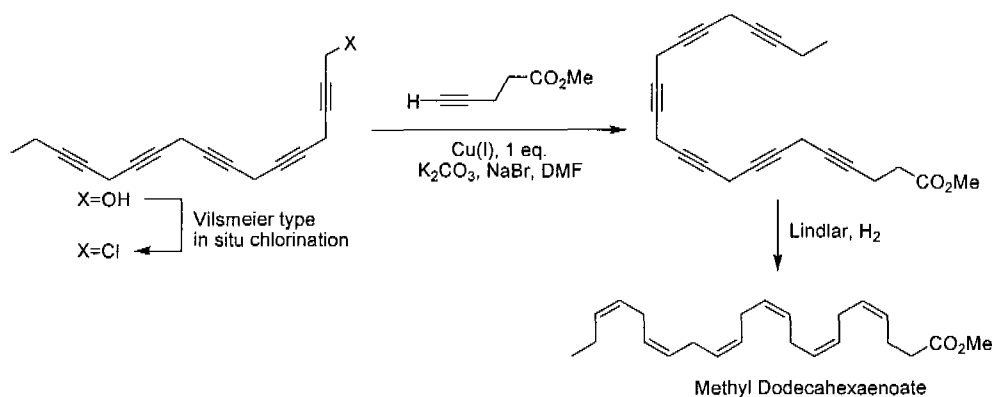
Abstract

The presented thesis summarizes the results of three independent projects. Their common motivation was the development of new methodology and efficient routes for the synthesis of natural product derivatives.

Total Syntheses of Poly Unsaturated Fatty Acids

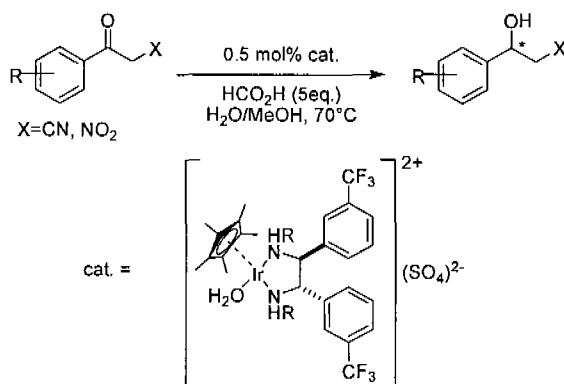
ω -3 Fatty acids are often used as an ingredient of functional food because these compounds were found to reduce risk of heart disease. They are also important for the development of brain and eyes during child hood. Currently the main source of ω -3 fatty acids is fish oil, linseed oil and algae. However, fish oil is not a desirable supply of ω -3 fatty acids because of possible methyl mercury contamination and limited availability. To the best of our knowledge no cost effective synthetic process for ω -3 fatty acids is known. We were therefore encouraged to investigate a synthetic access to ω -3 fatty acids such as eicosapentenoic acid or docosahexaenoic acid. Our strategy required the synthesis of a corresponding methylene bridged polyacetylene which can be transformed to the poly unsaturated fatty acid by *Lindlar* reduction. The synthesis of methylene bridged polyacetylenes was achieved by activation of terminal acetylenes in dimethyl formamide with CuI and NaBr in presence of K_2CO_3 and subsequent addition to a propargyl halide.





Iridium Catalyzed Enantioselective Transfer Hydrogenation in Water

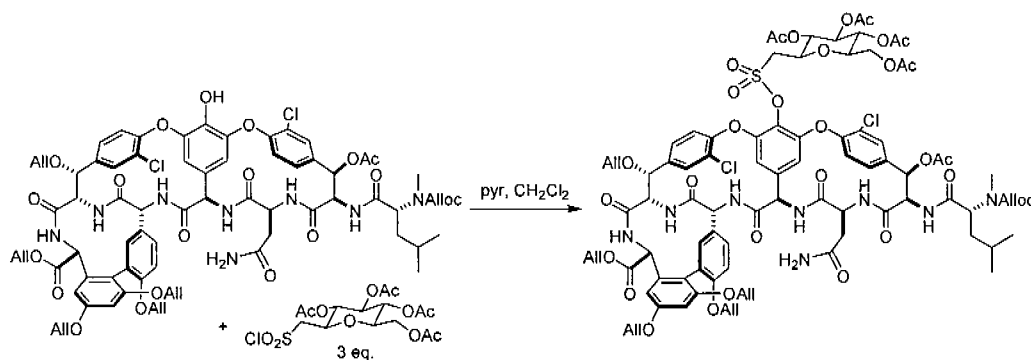
Ogo and co-workers reported recently the crystal structure of water soluble iridium(III) aqua complexes which were identified as precursors to robust and highly active catalyst for transfer hydrogenations of carbonyl compounds. In this thesis, we present a new, simple and highly efficient chiral iridium(III) aqua complex for the asymmetric transfer hydrogenation. This catalytic system is highly reactive and provides excellent enantioselectivities (up to 99% ee) in the hydrogenation of various aromatic α -cyano and α -nitro ketones.



New Vancomycin Glycoconjugates

The glycosylation of the vancomycin aglycon revealed to be very difficult. A significant simplification of the synthesis of new vancomycin glycoconjugates was achieved through the introduction of a spacer between the aglycon and the carbohydrate unit. Kahne and co-workers showed recently that linkers

such as ethyleneglycol do not affect the biological activity of the vancomycin glycoconjugates. In the *Carreira* group a new facile method to synthesize glycoconjugates of phenols and sugar sulfonylchlorides was developed. This method was tested on the sulfonylation of vancomycin aglycon. Thereby carbohydrate sulfonyl chlorides were successfully coupled under mild conditions to a suitable protected vancomycin aglycon which was prepared by a known procedure. The minimal inhibiting concentration of the deprotected glycoconjugates was determined. The introduction of a sulfonylester functionality was found to be neutral in respect to the antibiotic activity.



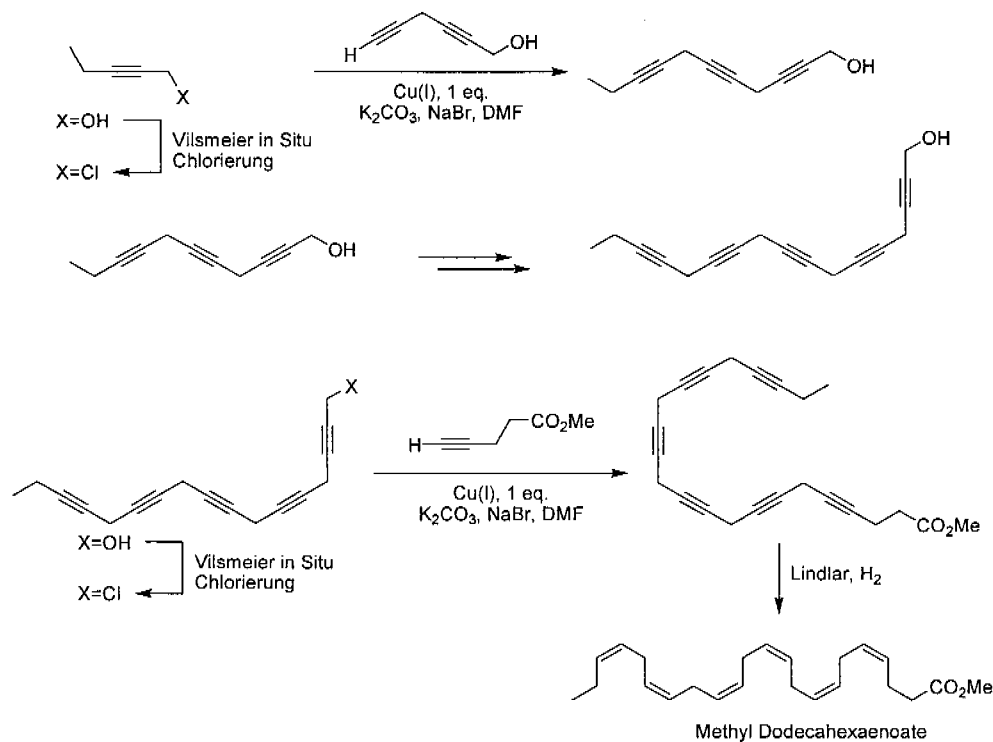
2

Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit beschreibt die Resultate, die aus drei verschiedenen Projekten erhalten wurden. Das gemeinsame Ziel dieser Projekte war es, neue Methoden und Wege für die Synthese von Naturprodukt-Derivaten aufzuzeigen.

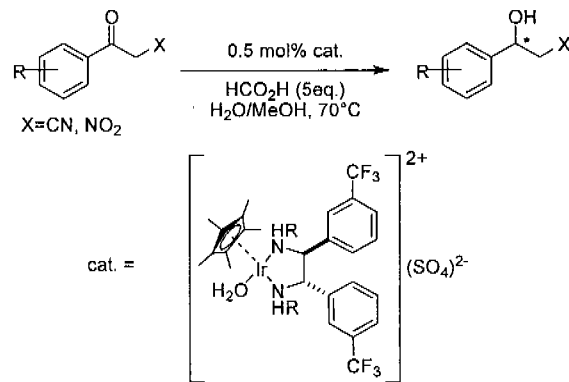
Total Synthese von poly-ungesättigten Fettsäuren

Im Verlauf der letzten Jahre sind verschiedene Nahrungsmittel auf den Markt gekommen, deren Gehalt an ω -3 Fettsäuren künstlich erhöht wurde. Man hat gefunden, dass diese Verbindungen das Risiko einer Erkrankung an Atherosklerose vermindern können und dass sie eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Augen und Gehirn während der Wachstumsphase spielen. Fischöl, Leinsamenöl und Algen sind die hauptsächlichen Quellen für ω -3 Fettsäuren. Fisch als wichtigster Lieferant ist nicht unproblematisch wegen der zunehmenden Kontamination mit Methylquecksilber und auch wegen zurückgehender Bestände. Bis heute ist kein effizientes, chemisches Verfahren bekannt, das die Herstellung von ω -3 Fettsäuren wie Dodecahexaensäure oder Eicosapentaensäure erlaubt. Dies motivierte uns einen solchen Prozess auszuarbeiten. Unser Verfahren beruht auf der Synthese einer zum Endprodukt analogen Kette von methylenverbrückten Acetylenen, die anschliessend durch *Lindlar* Reduktion in die gewünschte ungesättigte Fettsäure überführt wird. Für die Synthese dieser Polyacetylenkette wird zunächst ein terminales Acetylen in Gegenwart von CuI, NaBr und K₂CO₃ in DMF aktiviert. Die Kettenverlängerung erfolgt durch Addition des aktivierten terminalen Acetylen an ein Propargylhalogenid.



Iridium-katalysierte, enantioselective Transferhydrogenierung in Wasser

Ogo und Mitarbeiter veröffentlichten kürzlich die Kristallstruktur von wasserlöslichen Iridium(III)-Aquakomplexen. Diese Komplexe bilden die Vorstufe von hochreaktiven und stabilen Katalysatoren für die Transfer-Hydrogenierung von Carbonylverbindungen. In dieser Dissertation wird ein neuer, hocheffizienter, chiraler Iridium(III)-Aquakomplex für die asymmetrische Transfer-Hydrogenierung vorgestellt, der die Hydrogenierung von α -Cyano- und α -Nitroketonen zu sekundären Alkoholen in guten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität erlaubt.



Synthese von neuen Vancomycin Glykokonjugaten

Die Glykosylierung des Vancomycin-Aglykons ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Eine Vereinfachung der Synthese von Vancomycin-Glykokonjugaten wurde durch die Einführung eines Linkers zwischen Kohlenhydrateinheit und Aglykon erreicht. Kahne und seine Mitarbeiter haben gezeigt, dass die biologische Wirksamkeit dieser Glykokonjugate durch den Linker nicht beeinflusst wird. In der Forschungsgruppe von Prof. E. M. Carreira wurde eine neue Methode zur Sulfonylierung von Phenolen mit Kohlenhydrat-Sulfonylchloriden entwickelt. Diese Methode wurde nun zur Herstellung von neuen Vancomycin Glykokonjugaten angewendet. Dabei wurden zwei verschiedene Vancomycin-Sulfonylester in guter Ausbeute erhalten. Die erfolgreich geschützten Verbindungen wurden auf ihre antibiotische Aktivität getestet. Dabei hat sich gezeigt, dass sich die Sulfonylester-Einheit in Bezug auf die antibiotische Wirksamkeit der Verbindung neutral verhält.

