



Doctoral Thesis

Synthetic investigations en route to chlorosulfolipids

Author(s):

Geisser, Roger Wilhelm

Publication Date:

2010

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006410545> →

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. 19364

Synthetic Investigations en route to Chlorosulfolipids

A dissertation submitted to

ETH ZÜRICH

For the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Roger Wilhelm Geisser

MSc ETH

Born November 26, 1981

Citizen of Mörschwil, SG

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

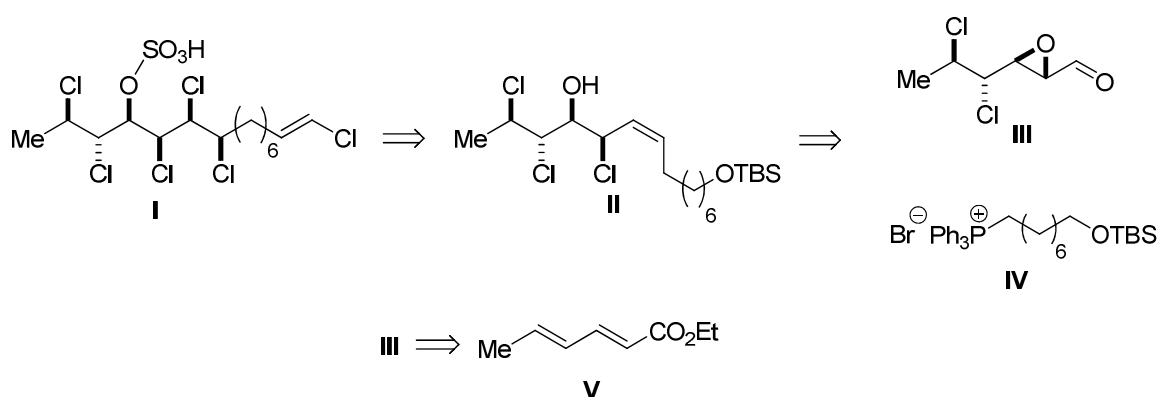
Prof. Dr. Ryan Gilmour, co-examiner

Zürich 2010

Abstract

Hexachlorosulfolipid **I**, a member of the chlorosulfolipids, was isolated in 1998 by Ciminiello and Fattorusso from the Adriatic mussel *Mytilus galloprovincialis*. Hexachlorosulfolipid **I** exerts antiproliferative activity on several cancer cell lines and is responsible for seafood poisoning in the area where the mussels have been collected.

Part of this thesis describes the asymmetric synthesis of hexachlorosulfolipid **I** as outlined in Scheme I. The retrosynthesis relies on an asymmetric Sharpless epoxidation and on a Wittig olefination, allowing a convergent approach to the target structure. Olefin **II**, aldehyde **III** and phosphonium bromide **IV** were identified as key intermediates. Aldehyde **III** was synthesized in four linear steps from ethylsorbate **V**.

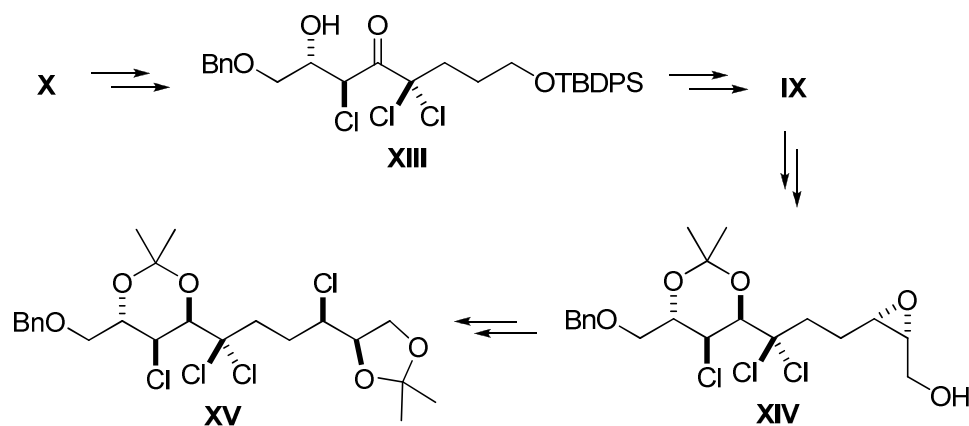


Scheme I. Retrosynthetic strategy.

Undecachlorosulfolipid **VI**, a member of the chlorosulfolipids, was isolated in 1999 by Ciminiello and Fattorusso from the Adriatic mussel *Mytilus galloprovincialis* as well. Undecachlorosulfolipid **VI** possesses *in vitro* cytotoxicity against WEHI 164 and RAW 264.7 cells. The retrosynthesis of **VI** relies on a (*Z*)-olefination between the C1'-C13' fragment **VII**¹ and the (21'*S*,22'*S*)-C14'-C23' fragment **VIII** as shown in Scheme II.

¹ See forthcoming Ph.D. thesis of Christian Nilewski, ETH Zürich.

further elaborated via epoxide **XIV** into the (21'*R*,22'*R*)-C14'-C23' fragment **XV** (Scheme IV).



Scheme IV. Synthesis of (21'*R*,22'*R*)-C14'-C23' fragment **XV**.

The synthesis of enantioenriched propargylic alcohol **X** was a very challenging problem. Fortunately the zinc triflate mediated addition of terminal alkynes to aldehydes, recently developed in our group, proved to be a reliable methodology also for extremely electrophilic aldehydes. Figure I shows three representative examples.

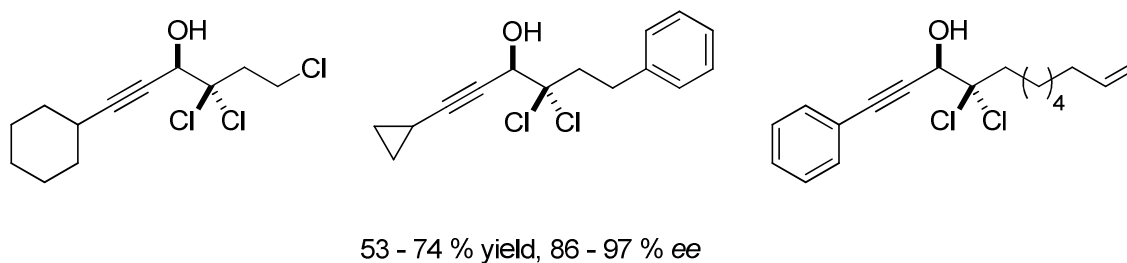
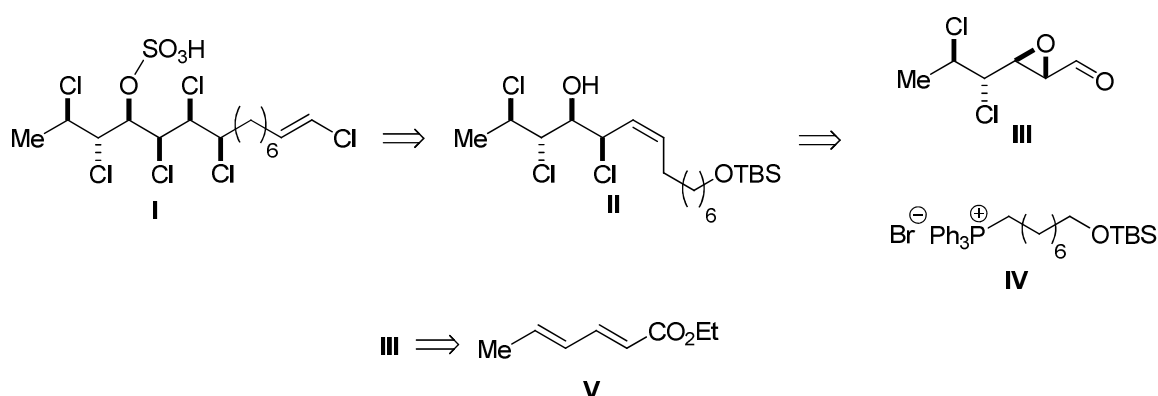


Figure I. Representative products from addition of terminal alkynes to dichlorinated aldehydes.

Zusammenfassung

Hexachlorosulfolipid **I**, ein Vertreter der Chlorosulfolipide, wurde 1998 durch Ciminiello and Fattorusso aus der adriatischen Muschel *Mytilus galloprovincialis* isoliert. Hexachlorosulfolipid **I** zeigt antiproliferative Aktivität an mehreren Krebszelllinien und ist verantwortlich für die Vergiftung von Fischen und Meeresfrüchten in der Gegend wo die Muscheln gesammelt wurden.

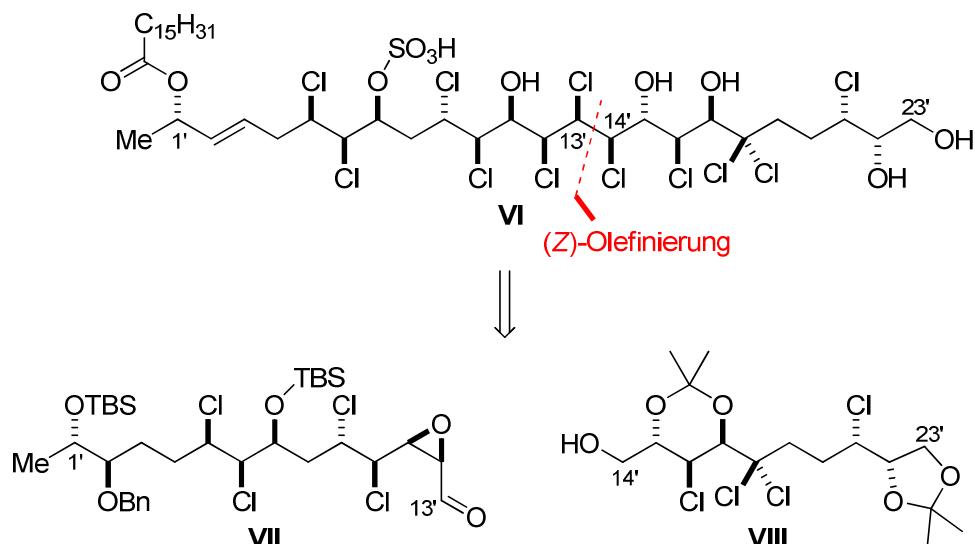
Ein Teil dieser Doktorarbeit beschreibt die asymmetrische Synthese von Hexachlorosulfolipid **I**. Die in Schema V dargestellte Retrosynthese beruht auf einer asymmetrischen Sharpless Epoxidierung und einer Wittig Olefinierung, welche einen konvergenten Zugang zur Zielstruktur erlauben. Olefin **II**, Aldehyd **III** und Phosphoniumbromid **IV** wurden als Hauptintermediate ermittelt. Aldehyd **III** wurde in vier linearen Schritten ausgehend von Ethylsorbat **V** synthetisiert.



Schema V. Retrosynthese-Strategie.

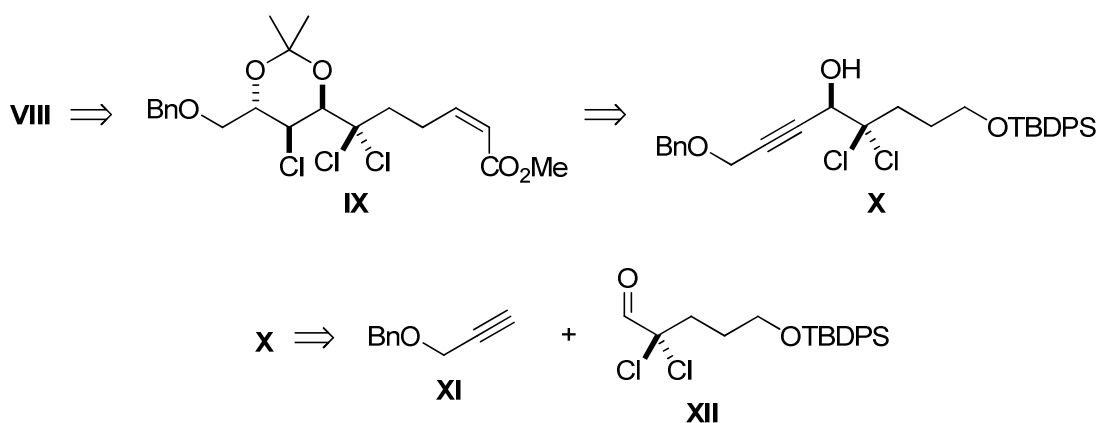
Undekachlorosulfolipid **VI**, ein Vertreter der Chlorosulfolipide, wurde 1999 ebenfalls durch Ciminiello and Fattorusso aus der adriatischen Muschel *Mytilus galloprovincialis* isoliert. Undekachlorosulfolipid **VI** besitzt *in vitro* Zytotoxizität gegen WEHI 164 und RAW 264.7 Zellen. Die Retrosynthese von **VI** beruht auf einer (*Z*)-Olefinierung zwischen dem C1'-C13' Fragment **VII**² und dem (21'S,22'S)-C14'-C23' Fragment **VIII**, wie sie in Schema VI gezeigt ist.

² Siehe in Kürze erscheinende Doktorarbeit von Christian Nilewski, ETH Zürich.



Schema VI. Retrosynthese-Strategie.

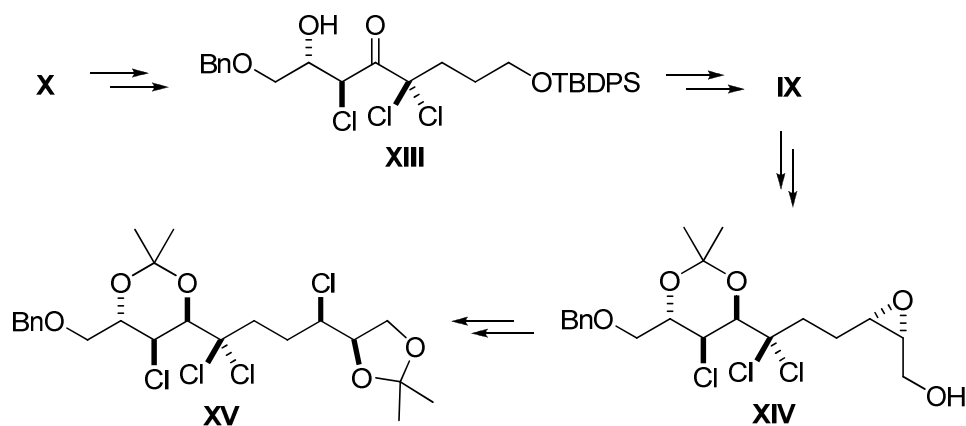
Ein Teil dieser Doktorarbeit beschreibt die asymmetrische Synthese von Fragment **VIII**. Die Retrosynthese beruht auf einer Still-Gennari Olefinierung und einer asymmetrischen Transformation, welche in unseren Laboratorien entwickelt wurde (Schema VII). Der ungesättigte Ester **IX** und der propargylische Alkohol **X** wurden als Hauptintermediate identifiziert. Der propargylische Alkohol **X** wurde durch Zinktriflat vermittelte Addition vom terminalen Alkin **XI** an den dichlorierten Aldehyd **XII** synthetisiert.



Schema VII. Retrosynthese-Strategie.

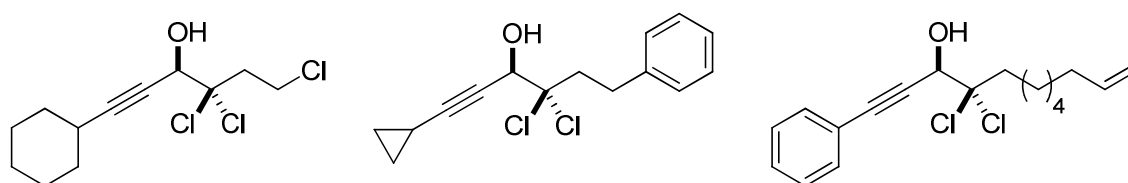
Chlorhydrin **XIII** wurde durch gerichtete Reduktion des Alkins, *anti*-selektive Epoxidierung und regioselektive Epoxidöffnung synthetisiert. Stereoselektive Reduktion des Ketons gefolgt von einer Still-Gennari Olefinierung ergaben den ungesättigten Ester

IX, welcher via Epoxid **XIV** in das (21'*R*,22'*R*)-C14'-C23' Fragment **XV** vervollständigt wurde (Schema VIII).



Schema VIII. Synthese des (21'*R*,22'*R*)-C14'-C23' Fragments **XV**.

Die Synthese des enantiomerenangereicherten propargylischen Alkohols **X** stellte ein herausforderndes Problem dar. Glücklicherweise erwies sich die Zinktriflat vermittelte Addition von terminalen Alkinen an Aldehyde, welche vor kurzem in unserer Gruppe entwickelt wurde, als verlässliche Methode auch für extrem elektronendefiziente Aldehyde. Figur II zeigt drei repräsentative Beispiele.



53 - 74 % Ausbeute, 86 - 97 % ee

Figur II. Repräsentative Additionsprodukte von terminalen Alkinen an dichlorierte Aldehyde.