



Doctoral Thesis

Towards the Total Synthesis of Scabrosin Diacetate and Related Epipolythiodiketopiperazine Natural Products and Polyanionic Hexasaccharides Derived from α -Cyclodextrin as Glycosaminoglycan Mimetics

Author(s):

Zipfel, Hannes Ferdinand

Publication Date:

2016

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010662240> →

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

**Towards the Total Synthesis of Scabrosin Diacetate and
Related Epipolythiodiketopiperazine Natural Products**

and

**Polyanionic Hexasaccharides Derived from
 α -Cyclodextrin as Glycosaminoglycan Mimetics**

A dissertation submitted to
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
(ETH Zurich)

for the degree of
Doctor of Sciences ETH Zurich

presented by
Hannes Ferdinand Zipfel

Dipl.-Chem., Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

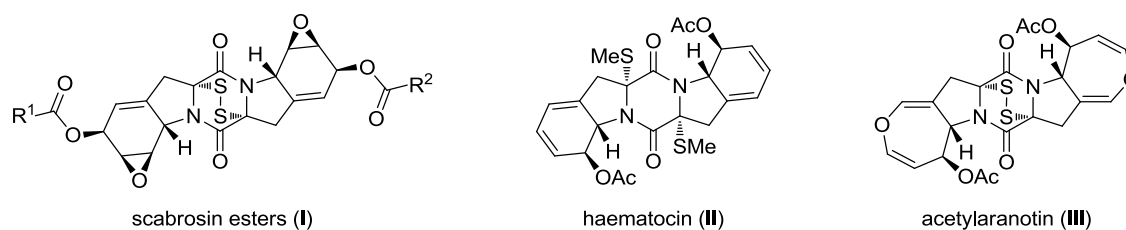
Born 1st February 1986

Citizen of the Federal Republic of Germany

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

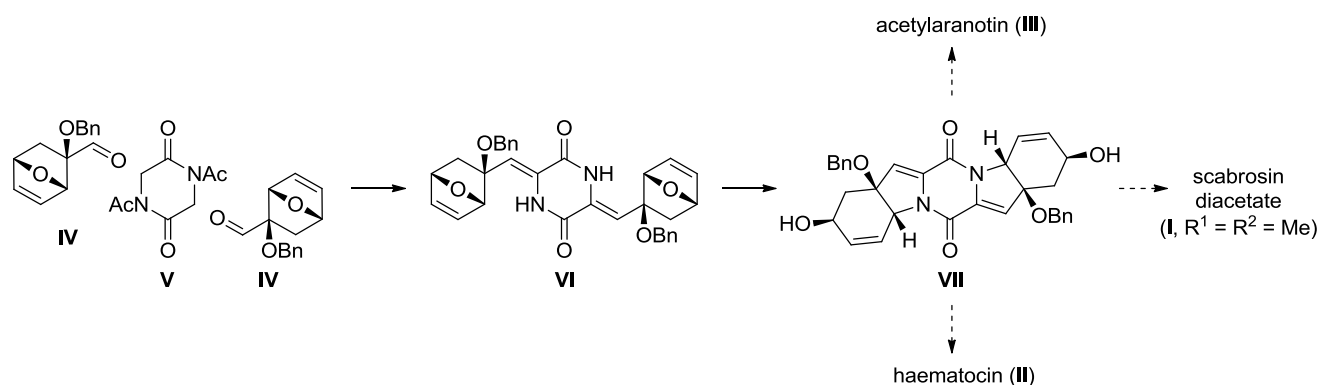
Abstract

Epipolythiodiketopiperazine (ETP) natural products are a class of amino acid derived fungal secondary metabolites with a broad variety in structure and biological activities. In particular the subgroup of 6–5–6–5–6-fused ETP natural products has gained significant attention from the scientific community due to their intriguing C_2 -symmetric structures along with their biological significance as immunosuppressants, fungicides, or anticancer agents (Scheme I). Notably, some members of the scabrosin esters (**I**) were shown to exhibit potent anticancer activity with half maximal inhibitory concentrations down to the low nanomolar range. Despite these interesting properties, a total synthesis of the scabrosin esters has not been disclosed yet.



Scheme I. Selected members of the 6–5–6–5–6-fused family of ETP natural products.

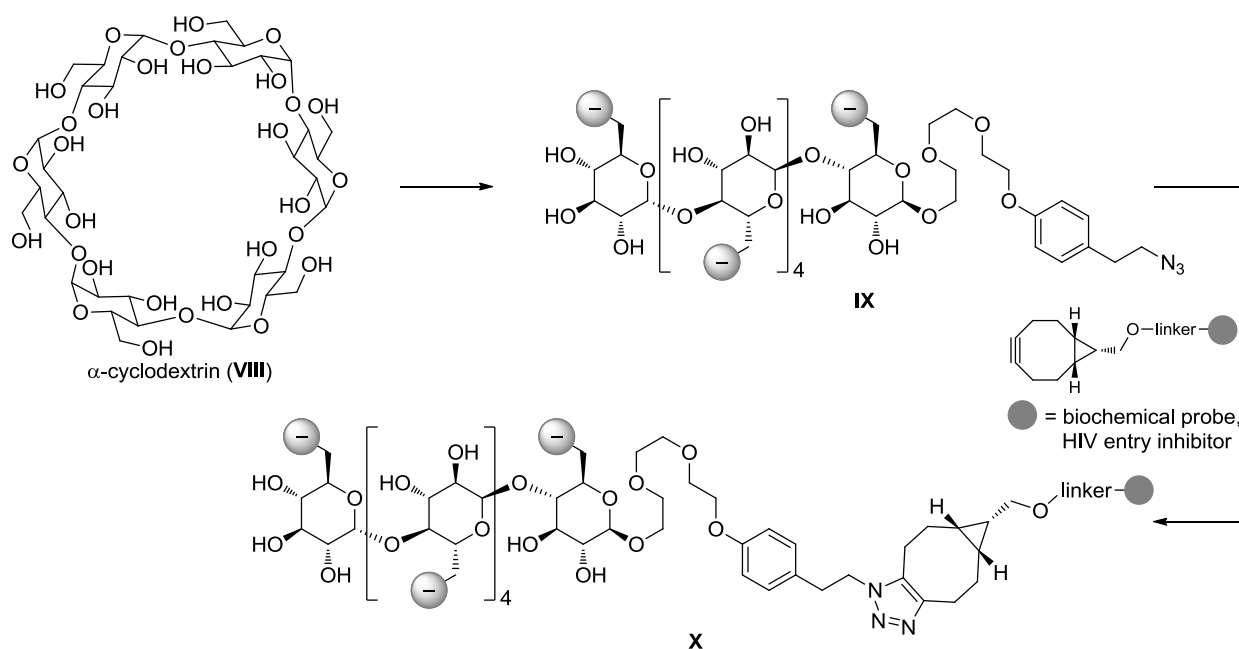
Part one of this thesis describes the efforts directed towards the total synthesis of scabrosin diacetate (**I**, with $R^1 = R^2 = \text{Me}$), haematocin (**II**) and acetylaranotin (**III**) from key intermediate **VII** (Scheme II). Key elements of the synthetic strategy for the assembly of the pentacyclic core structure of **VII** are the double condensation of *in situ* generated labile aldehyde **IV** with N,N' -diacetyldiketopiperazine (**V**) to give intermediate **VI** and the subsequent bidirectional ring opening of its oxabicyclo[2.2.1]heptene moieties.



Scheme II. Synthetic strategy for the preparation of key intermediate **VII** *en route* towards the total syntheses of scabrosin diacetate (**I**, with $R^1 = R^2 = \text{Me}$), haematocin (**II**) and acetylaranotin (**III**).

Glycosaminoglycans (GAGs) are a large group of linear, polyanionic polysaccharides displaying a tremendous heterogeneity in terms of molecular weight, disaccharide composition and charge distribution. They play key roles in important physiological processes such as inflammation, blood

coagulation and cell-cell communication, as well as in infectious diseases. For a deeper investigation of their biological role, access to synthetic and structurally well-defined analogs of GAGs are desirable. Part two of this thesis describes the synthesis of a novel polyanionic clickable glycosaminoglycan mimetic **IX** derived from α -cyclodextrin (**VIII**) and its conjugation to biochemical reporters (e.g. fluorophores and photoaffinity labels) and HIV entry inhibitors via copper-free azide-alkyne click reaction (Scheme III).

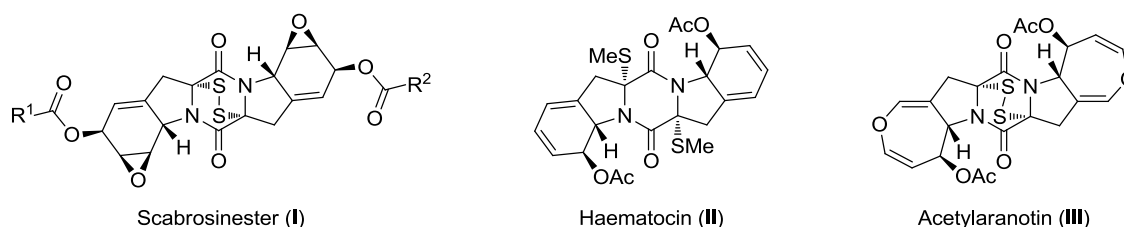


Scheme III. Preparation of clickable glycosaminoglycane mimetic **IX** from α -cyclodextrin (**VIII**) and its functionalization by copper-free click chemistry.

The conjugates **X** of the GAG mimetic **IX** to biochemical probes might enable the thorough investigation of the GAG mimetic's biological activity. Furthermore, the conjugates **X** of the GAG mimetic **IX** to HIV entry inhibitors are currently being evaluated in terms of their potency as potential anti-HIV agents.

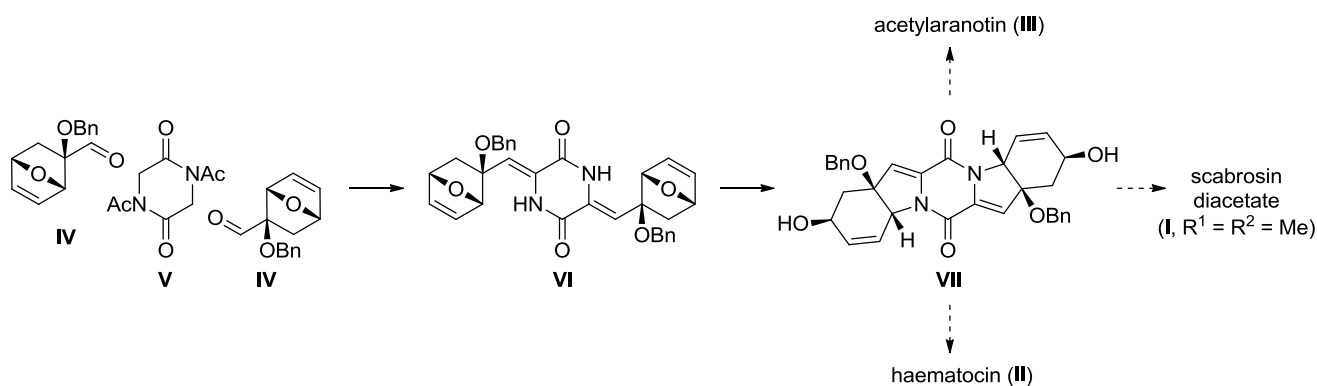
Zusammenfassung

Epipolythiodiketopiperazine (ETP) sind aus Aminosäuren abgeleitete Sekundärmetabolite einiger Pilzarten. Diese Naturstoffklasse zeichnet sich durch eine grosse strukturelle Vielfalt aus und viele Mitglieder weisen interessante biologische Eigenschaften auf. Besonders Vertreter einer Untergruppe der ETPs, die ein 6–5–6–5–6-gliedriges Grundgerüst aufweisen, haben aufgrund ihrer C_2 -symmetrischen Struktur sowie ihrer biologischen Relevanz als Immunsuppressiva, Fungizide oder Cytostatika in der Vergangenheit viel Aufmerksamkeit erfahren (Schema I). Hervorzuheben ist hieraus die Gruppe der Scabrosinester (**I**), von denen einige Vertreter cytostatische Aktivität im niedrigen nanomolaren Bereich aufweisen. Interessanterweise wurde trotz dieser vielversprechenden Eigenschaften bisher keine Totalsynthese dieser Naturstofffamilie veröffentlicht.



Schema I. Ausgesuchte Vertreter aus der Familie der 6–5–6–5–6-gliedrigen ETPs.

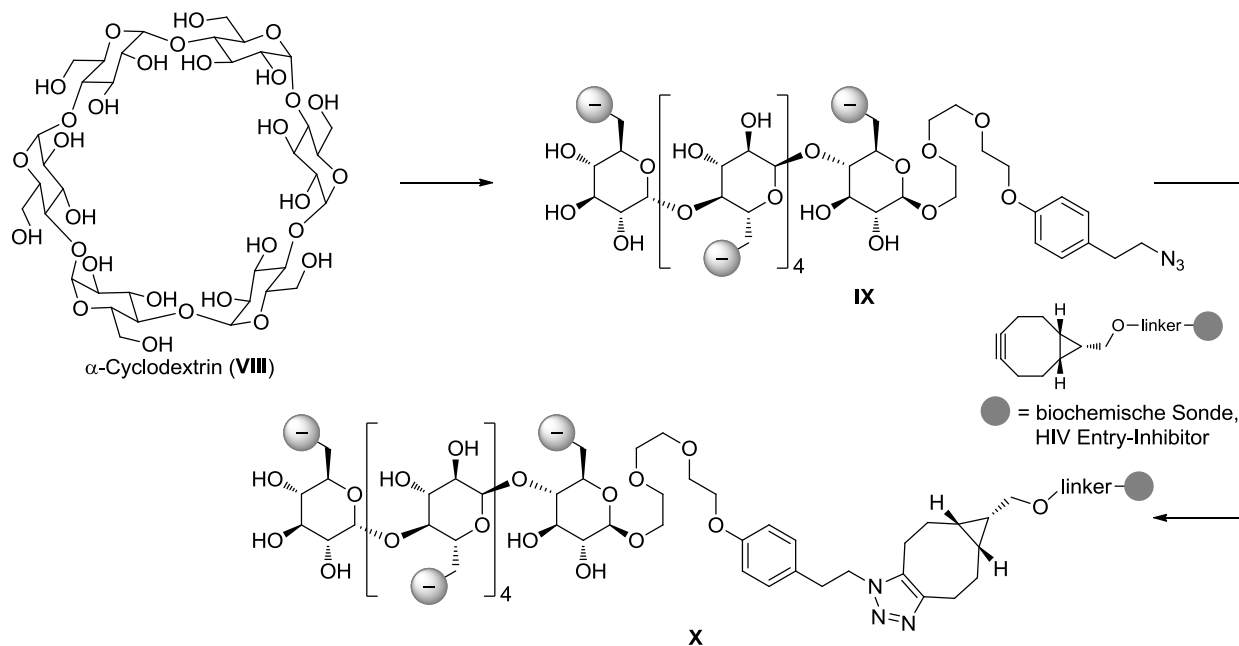
Der erste Teil der vorliegenden Arbeit behandelt die Untersuchungen zur Synthese von Scabrosindiacetat (**I**, mit $R^1 = R^2 = \text{Me}$), Haematocin (**II**) und Acetylaranotin (**III**) ausgehend von Schlüsselintermediat **VII** (Schema II). Schlüsselreaktionen zum Aufbau des pentazyklischen Kerns von Intermediat **VII** sind die doppelte Kondensation des *in situ* erzeugten Aldehyds **IV** mit N,N' -Diacetyldiketopiperazin (**V**), sowie die darauffolgende bidirektionale Ringöffnung der beiden Oxabicyclo[2.2.1]hepten-Fragmente von Diketopiperazin **VI**.



Schema II. Synthesestrategie zur Darstellung von Schlüsselintermediat **VII** auf dem Weg zur Synthese von Scabrosindiacetat (**I**, $R^1 = R^2 = \text{Me}$), Haematocin (**II**) und Acetylaranotin (**III**).

Glykosaminoglykane (GAGs) bilden eine grosse Gruppe von linearen polyanionischen Polysacchariden, die sich durch eine ausgesprochene Heterogenität in Bezug auf Molekulargewicht, Saccharidzusammensetzung und Ladungsverteilung auszeichnen. Sie spielen eine wichtige Rolle in

einer Reihe von physiologischen Prozessen, wie z.B. Entzündung, Blutgerinnung und Zell-Zell-Kommunikation, sowie in Infektionskrankheiten. Für eine genaue Untersuchung ihrer biologischen Eigenschaften besteht Bedarf an der Herstellung von künstlichen und strukturell definierten Analoga von Glykosaminoglykanen. Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschreibt die Synthese eines polyanionischen GAG-Mimetikums **IX** aus α -Cyclodextrin (**VIII**), sowie dessen Konjugation an biochemische Sonden und HIV Entry-Inhibitoren durch die kupferfreie Alkin-Azid-Click-Reaktion (Schema III).



Schema III. Darstellung des Glycosaminoglycan-Mimetikums **IX** aus α -Cyclodextrin (**VIII**) und dessen Funktionalisierung durch kupferfreie Alkin-Azid-Click-Reaktion.

Die Konjugate **X**, die durch Konjugation des GAG-Mimetikums **IX** an biochemische Sonden dargestellt werden können, sollten die weitergehende Untersuchung der biologischen Eigenschaften von **IX** ermöglichen. Die Konjugate **X**, die durch Konjugation von **IX** an HIV Entry-Inhibitoren erhalten werden können, werden aktuell auf ihre Eigenschaften als Virostatika untersucht.