

Diss. ETH No. 26475

Total Synthesis of (+)-Shearinine D

and

Towards the Total Synthesis of Melicolones A and B

and

Investigation of the Structure–Odor Relationship of
2,2-Bis(prenyl)-3-oxobutyronitrile and Congeners

A dissertation submitted to

ETH Zürich

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Nicole Maria Hauser

M.Sc. ETH Zürich

born on 17.04.1991

citizen of Gossau (ZH), Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

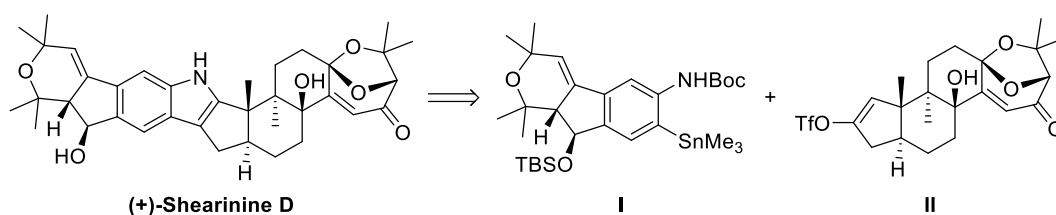
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

2019

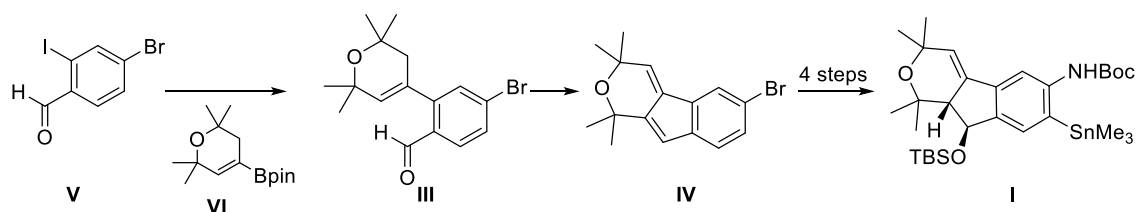
Abstract

From an application-oriented point of view, total synthesis is a means to access complex targets to assess their bioactivities in search for new drugs, crop protecting agents, fragrances, and others. From another aspect, total synthesis is a chemist's playground for the development and discovery of novel transformations and the implementation of modern methods. Fortunately, the two aspects are often intertwined, and one encourages and enables the other. This thesis is composed of three parts, which disclose 1) the development of a successful, modular and convergent route to accomplish the first total synthesis of the complex indole terpenoid shearinine D, 2) studies towards the synthesis of melicolones A and B, two highly oxidized cage-like molecules with an unprecedented skeleton, and 3) the investigation into the intriguing olfactory properties of intermediates towards melicolones A and B, which were discovered by serendipity.

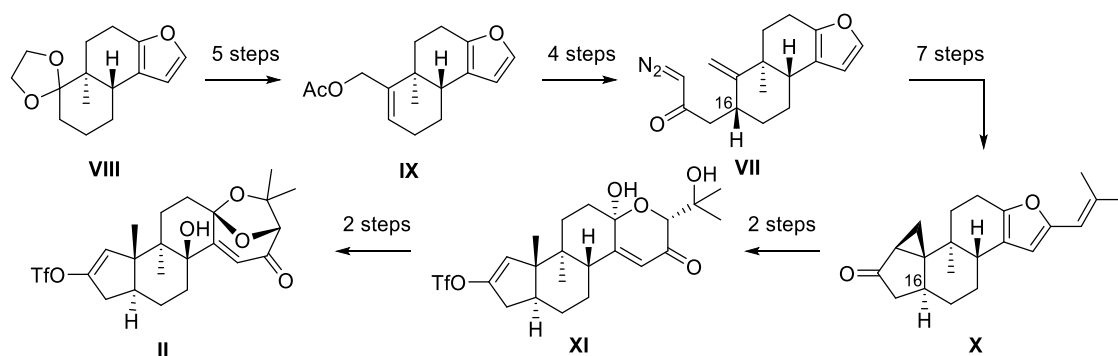
Shearinines are fungal metabolites with a variety of bioactivities. Shearinine D inhibits *Candida albicans* biofilm formation, and also disrupts existing biofilms. In addition, synergistic effects were observed when it was co-administered with the antimycotic agent amphotericin B to *C. albicans* cultures *in vitro*. Shearinines are complex indole diterpenoids that belong to the janthitrem class of natural products. Several related indole diterpenes have been the subject of synthetic endeavors, both due to their intriguing structures and bioactivities. However, the synthesis of shearinines up to this date remains elusive. Herein, we retrosynthetically disconnected the central indole in shearinine D to obtain two complex fragments **I** and **II** that were coupled at a late stage. This convergent strategy potentially enables access to other natural products from the same family, as well as synthetic congeners for bioactivity studies.



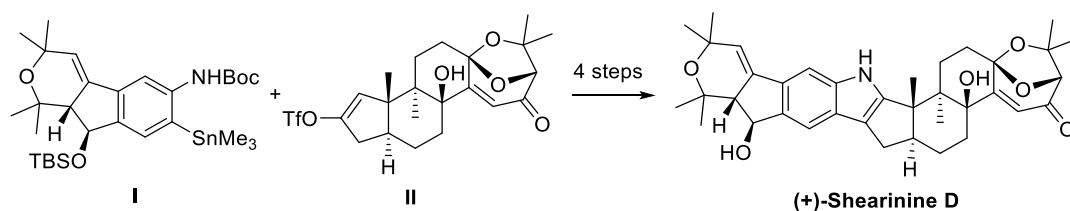
The synthesis of **I** evolved around a PRINS cyclization reaction of **III** to yield diene **IV**. Benzaldehyde **III** was accessed in a modular fashion by a SUZUKI–MIYAUURA coupling of **V** with **VI**. The acid-labile benzylic and homoallylic alcohol was installed *via* an asymmetric hydroboration–oxidation sequence. Finally, a highly regioselective directed *ortho*-lithiation and stannylation of the carbamate furnished **I**.



The successful route to **II** emerged from a collaboration with Mr. MICHAEL IMHOF. Intramolecular cyclopropanation of **VII** provided access to the *trans*-hydrindane motif with two adjacent quaternary stereocenters in an efficient manner. **VII** was accessed from known **VIII** in 9 steps *via* allylic acetate **IX**. Conversion of **IX** to **VII** was accomplished by means of an IRELAND–CLAISEN rearrangement. Cyclopropanation of **VII** and inversion of the configuration at C16 yielded **X**. Reductive cyclopropane opening allowed for regioselective vinyl triflate formation. Furthermore, a one-pot dihydroxylation–ACHMATOWICZ reaction tandem sequence afforded **XI**. Acetal formation and a RILEY oxidation yielded coupling partner **II**.

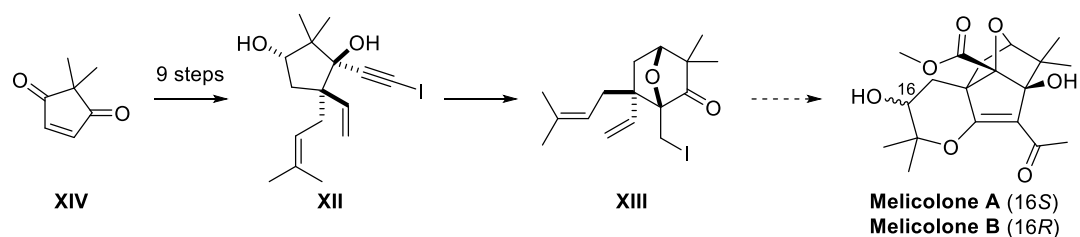


The two fragments **I** and **II** were coupled by a STILLE reaction, followed by oxidative indole formation. Deprotection of the benzylic alcohol and the indole under mild conditions completed the first synthesis of shearinine D *via* a convergent route that is amenable to congeners and related natural products.

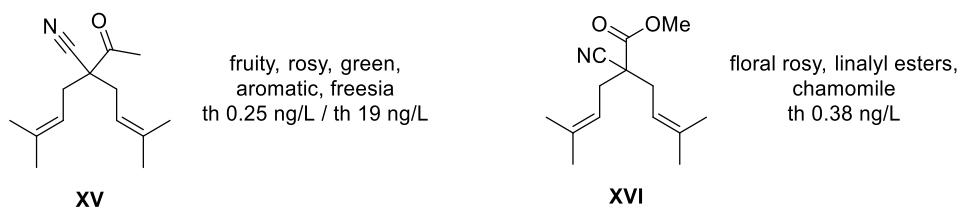


Melicolones A and B have been isolated from the leaves of *Melicope ptelefolia* and exhibit antioxidant activity, which is potentially interesting for the treatment of diabetes symptoms. They are rare examples of acetophenone-derived natural products in which the aromatic moiety has not been conserved. Their unprecedented 9-oxatricyclo[3.2.1.1^{3,8}]nonane core with five stereocenters and high oxidation level make them interesting targets for total

synthesis. In the context of the work described herein, their congested structure stands in sharp contrast to the almost planar geometry of (+)-shearinine D. An elegant route towards melicolones A and B evolving around a gold(I)-catalyzed cycloisomerization reaction of **XII** led to advanced intermediate **XIII** in 10 steps from known enedione **XIV**. With **XIII** in hand, the remaining cyclization steps can be explored to complete the synthesis of melicolones A and B.



Early intermediate **XV** in the first route towards melicolones A and B was noted to have a prominent, rosy smell. In collaboration with Dr. PHILIP KRAFT from Givaudan, a rare property of **XV** was discovered: the quantitative and qualitative difference in olfactory perception among different people. Intrigued by this phenomenon, a structure–odor relationship (SOR) study was conducted in order to understand the anomaly. The SOR study led to the synthesis and identification of other fragrance molecules that were detected at significantly different threshold levels. In addition, novel, potent rose odorant **XVI** emerged from this project. Modelling studies and structural overlay with known rose odorants did not allow to conclude if the nitrile or the ketone is the osmophore in bifunctional **XV** and **XIV** but yielded insights about the possible geometry of the receptor binding pockets.

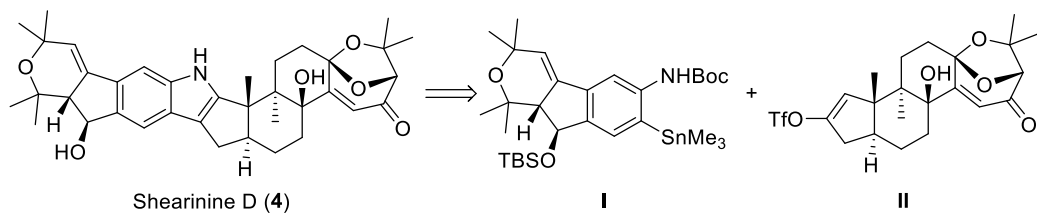


Overall, this thesis covers several aspects of total synthesis, ranging from the target-oriented development of a versatile route to complex indole terpenoids over the exploration of novel methods in the context of the assembly of natural products to the evaluation of bioactivities enabled by synthesis.

Zusammenfassung

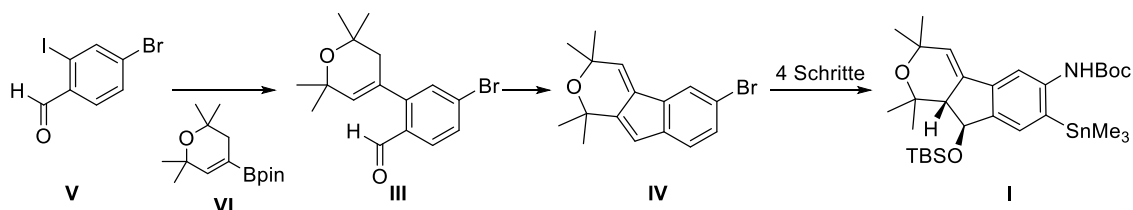
Von einem anwendungsorientierten Standpunkt aus ist die Totalsynthese ein Mittel zur Darstellung von komplexen Zielmolekülen für die Evaluation ihrer Bioaktivitäten auf der Suche nach Medikamenten, Pflanzenschutzmitteln, Duftstoffen, und so weiter. Von einem weiteren Standpunkt aus bietet die Totalsynthese eine Plattform für die Entwicklung und Entdeckung neuer Reaktionen und die Einbettung und Anwendung moderner Methoden. Dabei sind die beiden Aspekte meist verknüpft, und die Suche nach einer effizienten Synthese fördert die Entwicklung neuer Methoden, die wiederum neue Synthesewege eröffnen. Die vorliegende Dissertation besteht aus drei Teilen, welche folgende Projekte abhandeln: 1) die Entwicklung einer erfolgreichen Synthesestrategie, die zur ersten Totalsynthese des komplexen Indolditerpenoids (+)-Shearinine D führte, 2) Studien zur Synthese von Melicolones A und B, kompakten und hoch oxidierten, käfigartigen Molekülen mit einem einzigartigen Grundgerüst, und 3) die Untersuchung der interessanten olfaktorischen Eigenschaften von Intermediaten einer frühen Route zu Melicolone A und B, welche durch Zufall entdeckt wurden.

Shearinines sind Sekundärmetaboliten von Pilzen und weisen ein breites Spektrum an Bioaktivitäten auf. Shearinine D inhibiert erwiesenermassen die Bildung von Biofilmen von *Candida albicans*, und zerstört bereits gebildete Biofilme. Ausserdem wurden synergistische Effekte beobachtet, wenn *C. albicans* Kulturen *in vitro* mit einer Kombination aus Shearinine D und dem Antimykotikum Amphotericin B behandelt wurden. Die Shearinines sind komplexe Indolterpenoide, die der Janthitrem Klasse von Naturstoffen zugehören. Aufgrund ihrer interessanten Strukturen und Bioaktivitäten waren mehrere Indolditerpenoide Gegenstand von Totalsynthesen. Shearinines wurden bislang noch nicht synthetisiert. Im Zuge dieser Arbeit, haben wir das zentrale Indol in Shearinine D retrosynthetisch zerteilt, um zwei komplexe Fragmente **I** und **II** zu erhalten, welche zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese gekoppelt wurden. Diese konvergente Strategie ermöglicht potenziell den Zugang zu anderen Naturstoffen derselben Familie, oder zu Derivaten für Biostudien.

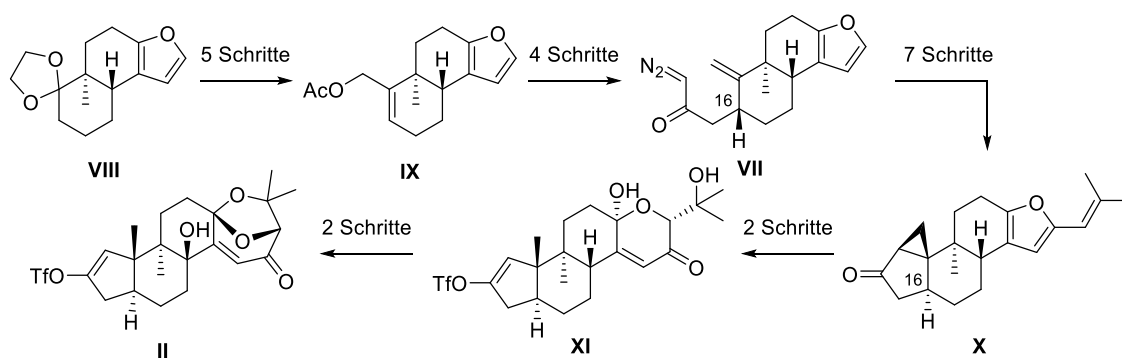


Die Synthese von Fragment **I** wurde rund um eine PRINS Zyklisierung entwickelt, die von **III** zu Dien **IV** führt. Benzaldehyd **III** wurde durch eine modulare SUZUKI-MIYAUARA

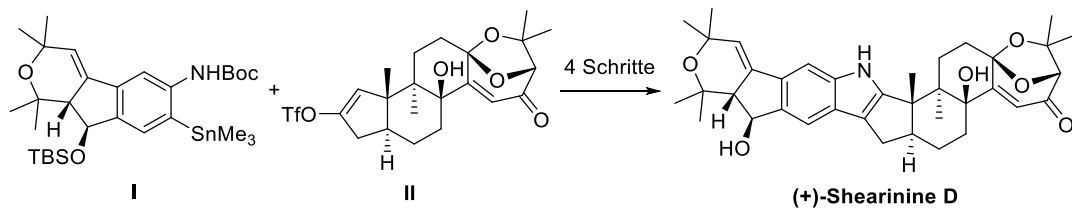
Kupplung von **V** mit **VI** dargestellt. Der säureempfindliche benzyliche und homoallyliche Alkohol wurde durch eine asymmetrische Hydroborierung–Oxidation eingeführt. Durch eine sehr selektive, dirigierte *ortho*-Lithiierung eines Carbamats wurde die Synthese von **I** abgeschlossen.



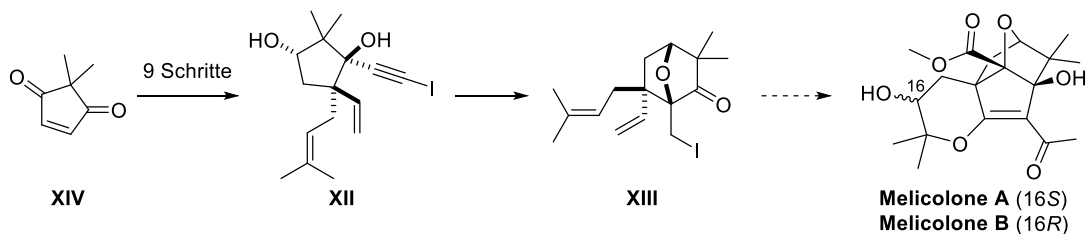
Die zielführende Syntheseroute zu **II** entstand aus einer Kollaboration mit Herrn MICHAEL IMHOF. Eine intramolekulare Cyclopropanierung von **VII** verschaffte auf effiziente Weise Zugang zum *trans*-Hydrindan Motiv mit zwei benachbarten quaternären Stereozentren. **VII** wurde in 9 Schritten ausgehend von **VIII**, über das allyliche Acetat **IX**, dargestellt. Mittels eine IRELAND–CLAISEN Umlagerung wurde **IX** in **VII** überführt. Eine Cyclopropanierung, gefolgt von der Inversion der Konfiguration an C16 ergab **X**. Die anschließende reduktive Öffnung vom Cyclopropan ermöglichte die regioselektive Bildung vom Vinyltriflat. Des Weiteren gewährte eine Tandem Dihydroxylierung–ACHMATOWICZ Reaktion Zugang zu **XI** in einem einzigen Schritt. Schliessung des Acetals und RILEY Oxidation vervollständigten die Synthese von Kupplungspartner **II**.



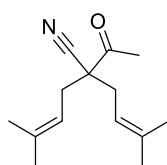
Die beiden Fragmente **I** und **II** wurden mittels einer STILLE Reaktion gekoppelt, gefolgt von der oxidativen Bildung des Indols. Die Entschützung des benzylichen Alkohols und des Indols unter milden Reaktionsbedingungen komplettierten die erste Synthese von Shearinine D mittels einer konvergenten Route, welche sich für die Synthese von Derivaten und verwandten Naturstoffen anwenden lässt.



Melicolones A und B wurden aus den Blättern von *Melicope ptelefolia* isoliert und besitzen antioxidative Wirkung, was z.B. in der Behandlung der Symptome von Diabetes potenziell interessant ist. Sie sind aussergewöhnliche Beispiele für Acetophenon-abgeleitete Naturstoffe, in welchen die Aromatizität nicht erhalten ist. Ihr einzigartiges 9-Oxatricyclo[3.2.1.1^{3,8}]nonan Kerngerüst mit fünf Stereozentren und ihr hoher Oxidationsgrad machen sie zu interessanten Zielstrukturen für Totalsynthese. Im Rahmen der Arbeiten in dieser Dissertation bildet ihre kompakte Struktur einen starken Kontrast zur fast planaren Struktur von (+)-Shearinine D. Eine elegante Route zu Melicolones A und B rund um eine Gold(I)-katalysierte Cycloisomerisierung von **XII** führte zum fortgeschrittenen Intermediat **XIII** in 10 Schritten ausgehend von bekanntem **XIV**. Mit einer reproduzierbaren Route zu **XIII** können die verbleibenden Zyklisierungen untersucht werden, um die Synthese von Melicolone A und B zu vervollständigen.

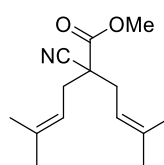


Es wurde festgestellt, dass ein frühes Intermediat **XV** in der ersten Route zu Melicolone A and B stark nach Rose duftete. In Zusammenarbeit mit Dr. PHILIP KRAFT von Givaudan wurde eine seltene Eigenschaft von **XV** entdeckt: quantitative and qualitative Unterschiede in der Geruchswahrnehmung zwischen mehreren Leuten. Fasziniert von diesem Phänomen, wurde eine Studie zum Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und Geruch durchgeführt, um das ungewöhnliche Verhalten zu verstehen. Im Verlauf dieser Studie wurden weitere Duftstoffe synthetisiert und identifiziert, welche signifikant unterschiedliche Geruchsschwellen aufwiesen. Ausserdem führte die Studie zur Entdeckung eines neuen, starken Rosenduftes, **XVI**. Computergestützte Modellierung und die Überlagerung der Strukturen mit bekannten Rosendüften konnte nicht klären, ob die Nitrilgruppe oder das Keton im bifunktionalen Duftstoff **XV** als Osmophor agiert. Jedoch wurden Erkenntnisse bezüglich der möglichen Geometrie von Bindungsstellen im Rezeptor gewonnen.



XV

fruchtig, Rose, grün,
aromatisch, Freesia
th 0.25 ng/L / th 19 ng/L



XVI

blumig Rose, Linalyl Ester,
Kamille
th 0.38 ng/L

Zusammengefasst deckt die vorliegende Dissertation mehrere Aspekte von Totalsynthese ab, von der zielorientierten Entwicklung einer flexiblen Route zu komplexen Indolterpenoiden über die Erforschung von neuen Methoden im Zusammenhang mit Naturstoffsynthese, bis hin zur Evaluation von Bioaktivitäten, die durch Synthese ermöglicht wurde.