

Diss. ETH No. 26850

# **Total Synthesis of Shearinines: The Eastern Hemisphere and Studies Towards Characterizing a Pharmacophore for Shearinine D**

A dissertation submitted to attain the degree of  
**DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH**  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

**MICHAEL ANDRÉ IMHOF**

M.Sc. ETH in Chemistry, ETH Zurich  
born on 01.08.1989  
Citizen of Bettmeralp (VS), Switzerland

Accepted on the recommendation of

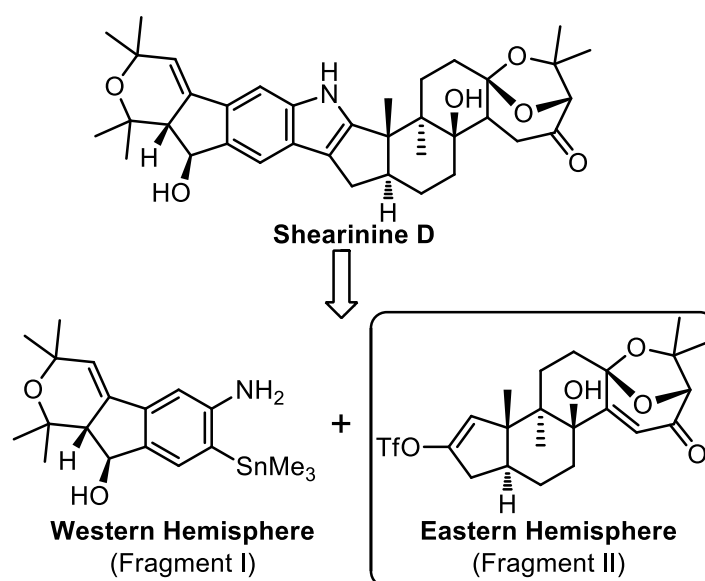
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner  
Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann, co-examiner

2020

## Abstract

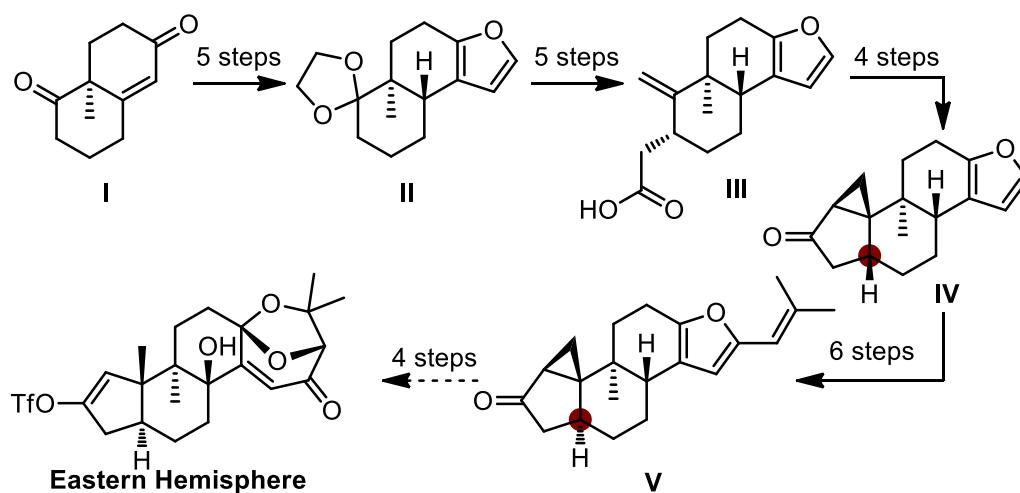
The shearinines are triterpenoid metabolites belonging to the janthitrem class of natural products and were isolated from varying sources of *Eupenicillium* fungi. These structurally complex, polycyclic natural products have been associated with a variety of biological activities and therefore represent an interesting target for total synthesis. In particular, Shearinines D and E inhibit the growth of and partially disrupt *Candida albicans* biofilms.

While structurally related indole di- and triterpenoids have been subject to a number of synthetic studies, the shearinines have received little attention to date. In order to address this unmet challenge, we developed a convergent approach to the total synthesis of shearinine D, the most intriguing member of the family. Retrosynthetically, late-stage indole synthesis enabled disconnecting shearinine D into western (I) and eastern hemispheres (II) (Scheme I).



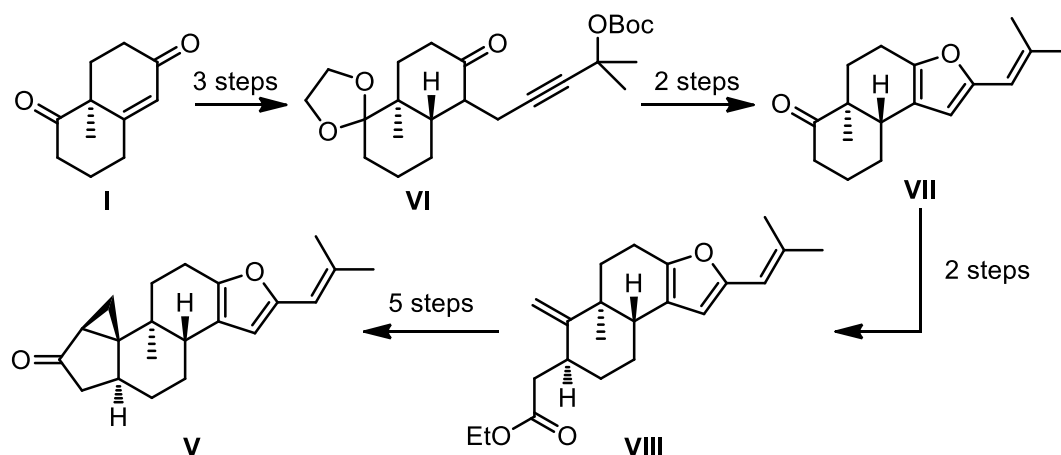
**Scheme I:** Key disconnection of shearinine D into two complex Fragments I and II.

The focus of the presented dissertation is the development of an efficient synthesis of the carbon framework of the eastern hemisphere. In the first part of this thesis, an overview of shearinine isolation, associated biological activities and proposed biosynthesis is provided. This chapter also includes previously reported syntheses of structurally related indole terpenoids. The second chapter describes the successful first generation approach towards the core structure **V** of the eastern hemisphere, which ultimately enabled the first, asymmetric total synthesis of shearinine D in collaboration with Dr. N. HAUSER (SCHEME II). Key steps include an IRELAND–CLAISEN rearrangement to furnish **III** and an intramolecular cyclopropanation to give **IV**, which was converted to key intermediate **V** by epimerization and subsequent furan functionalization.



**Scheme II:** First generation approach towards the carbon framework of the eastern hemisphere.

In the third chapter, the limitations of the first generation approach are discussed and subsequently addressed. To this end, a novel furan cycloisomerization/elimination cascade was employed to install the substituted furan, thereby greatly streamlining the synthesis of the eastern hemisphere (Scheme III). In the updated route, alkylation of intermediate **VII** allowed access to intermediate **VIII**, which was converted to  $\alpha$ -ketocyclopropane **V** in five additional steps. The presented approach allowed for the efficient total synthesis of shearinine G.



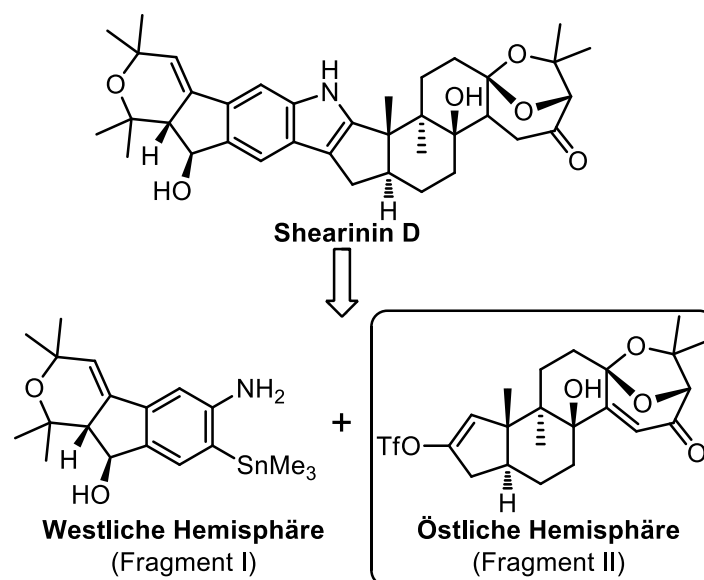
**Scheme III:** A second-generation approach towards key intermediate **V** enabling rapid access to the core of the eastern hemisphere.

With a solid synthesis to the shearinines in hand, we sought to investigate the structure-activity relationship of shearinine D. In the final chapter, studies towards a phenotypical screening are discussed. Synthetic efforts to analogs of the natural products and related indole diterpenoids were commenced. The results presented in this chapter provide a basis for further investigations towards characterizing the pharmacophore of shearinine D.

## Zusammenfassung

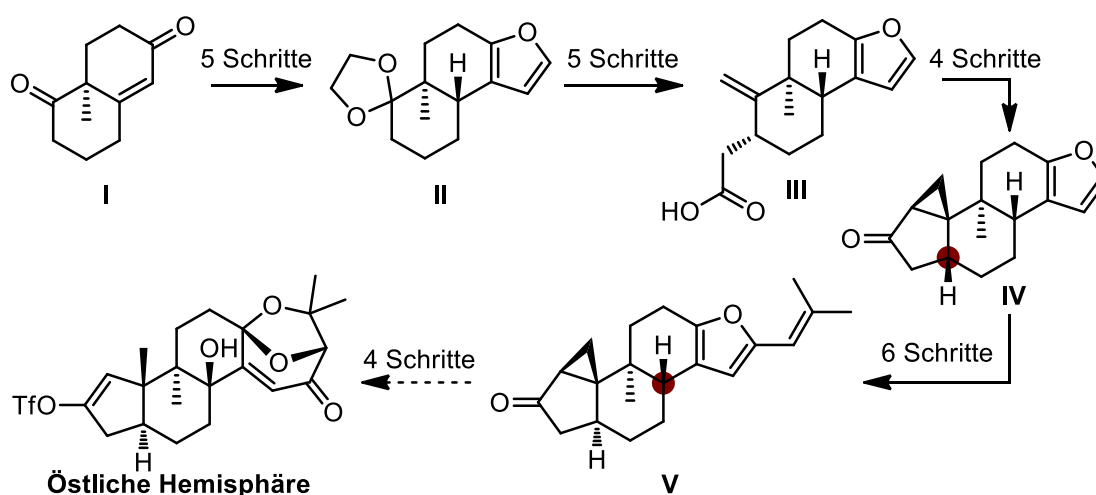
Die Shearinine sind Naturstoffe, die der Familie der Janthitreme zugehören. Diese Metabolite wurden von verschiedenen Pilzen der Spezies *Eupenicillium* isoliert. Die komplex aufgebauten, polyzyklischen Indol-Triterpenoide wurden mit einer Vielzahl an biologischen Effekten in Verbindung gebracht und gelten daher als interessantes Ziel für die Totalsynthese. Speziell hervorzuheben sind Shearinin D und E, welche in der Lage sind, den Biofilmwachstum von *Candida albicans* zu inhibieren und bereits etablierte Biofilme partiell zu zersetzen.

Während strukturell verwandte Indol Di- und Triterpenoide in synthetischen Studien ausführlich untersucht wurden, haben die Shearinine bislang wenig Aufmerksamkeit von der synthetischen Gemeinschaft erfahren. Wir wollten uns dieser Herausforderung stellen und entwickelten eine konvergente Herangehensweise zur Totalsynthese von Shearinine D, dem faszinierendsten Mitglied dieser Naturstoffklasse. Konzeptuell soll eine Indolsynthese in der Endphase der Synthese das Zusammenfügen von zwei komplexen Molekülfragmenten, der westlichen Hemisphäre (I) und der östlichen Hemisphäre (II) des Naturstoffs, ermöglichen (Schema I).



**Schema I:** Retrosynthetische Zerlegung von Shearinine D in zwei hochkomplexe Fragmente.

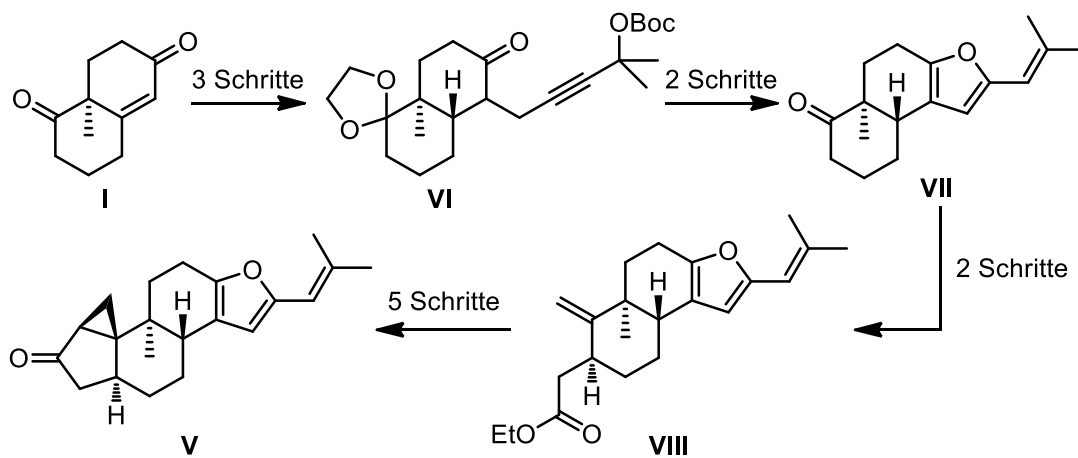
Der Fokus der vorliegenden Dissertation ist die Entwicklung einer effizienten synthetischen Route zum Kohlenstoffgerüst der östlichen Hemisphäre. Im ersten Kapitel wird ein Überblick über die Isolation, die biologische Aktivität und die vorgeschlagene Biosynthese der Shearinine gegeben. Zusätzlich werden vorgängig publizierte Totalsynthesen von strukturell verwandten Indol Terpenoiden besprochen. Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit einer ersten, erfolgreichen Syntheseroute zur Kernstruktur **V** der östlichen Hemisphäre, welche schlussendlich in Zusammenarbeit mit Dr. N. HAUSER die Totalsynthese von Shearinin D ermöglichte. Strategisch wichtige Reaktionen sind eine IRELAND–CLAISEN Umlagerung, welche die freie Säure **III** zugänglich machte, und eine intramolekulare Cyclopropanierung, die in Intermediat **IV** resultierte (Schema II). Diese Verbindung wurde dann in sechs weiteren Schritten zum Schlüsselintermediat **V** überführt. Diese Schritte beinhalteten die Epimerisierung eines Stereozentrums und das Funktionalisieren des Furans.



**Schema II:** Syntheseroute erster Generation zum Kohlenstoffgerüst der östlichen Hemisphäre von Shearinine D.

In einem dritten Kapitel werden die Unzulänglichkeiten der ersten Synthese diskutiert und anschliessend verbessert. In diesem Kontext wurde eine neuartige Furancycloisomerisierung / Eliminierungskaskade zur Synthese von **VII** entwickelt, welche eine deutlich kürzere Synthese der östlichen Hemisphäre ermöglicht (Schema III). Die neue Route führt über eine Alkylierung von **VII** zu Intermediat **VIII**, welches dann in fünf Schritten über eine intramolekulare Cyclopropanierung

zum Schlüsselintermediat **V** führt. Die neuartige Route ermöglichte die Totalsynthese von Shearinin G in einer hocheffizienten Weise.



**Schema III:** Synthese von Schlüsselintermediat **V** in zweiter Generation *via* Cycloisomerisierung / Eliminierungskaskade und Alkylierung des resultierenden Intermediats **VII**.

Durch die Etablierung einer robusten Synthese der Shearinine wurde eine neue Zielsetzung, nämlich die Charakterisierung des Pharmakophors von Shearinin D in Bezug auf die Biofilminhibition, ermöglicht. In einem vierten Abschnitt werden die Grundlagen für ein phänotypisches Screening diskutiert. Die Synthese von Analoga des Naturstoffs und verwandten Naturstoffen wurde begonnen und die Resultate gewährleisten eine Basis für weiterführende Untersuchungen.