

DISS. ETH NO. 29495

**I. Enantioselective Total Syntheses of Furan-Fused Cassane  
Diterpenoids and their Effects on Cellular Respiration**

**II. Toward the Total Syntheses of ( $\pm$ )-Melicolones A and B**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

HENDRIK HELMUT BULTHAUPT

M.Sc. in Biochemistry, Ludwig Maximilian University of Munich

born on 27.03.1993

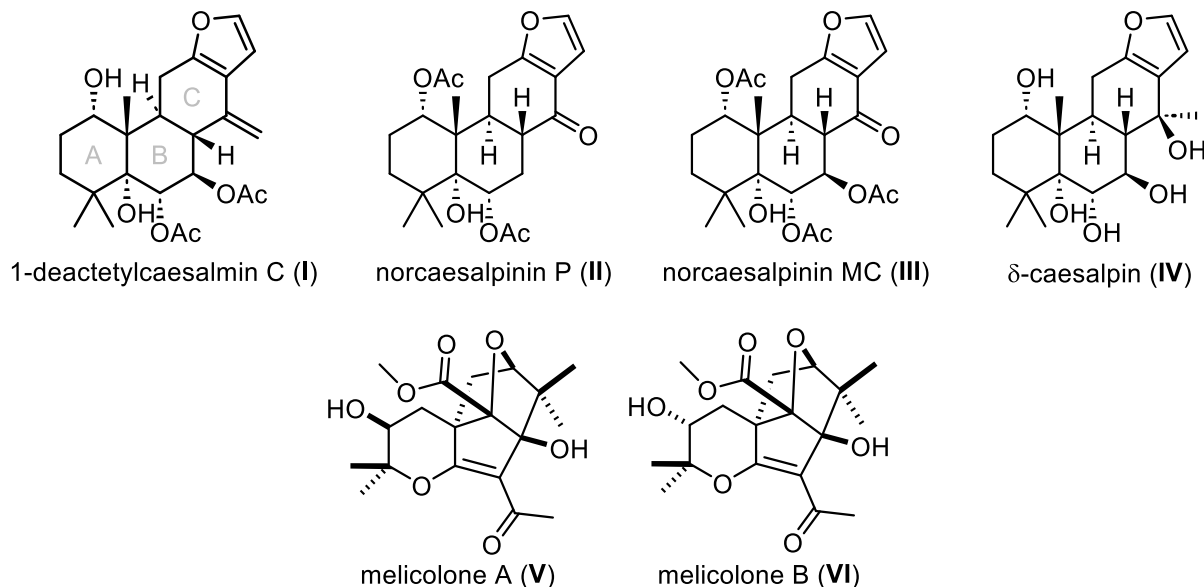
Citizen of the Federal Republic of Germany

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Erick. M. Carreira, examiner  
Prof. Dr. Bill Morandi, co-examiner

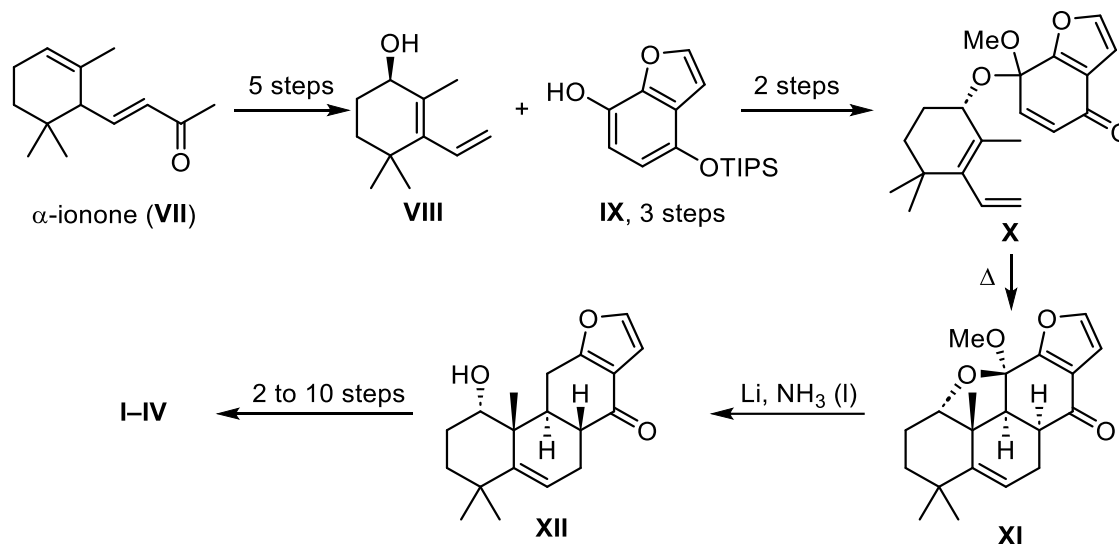
2023

## Abstract

Natural products have been a prolific source for drug development. Their chemical synthesis is often required to enable the assessment of their biological activity and potentially modify their structures. Natural product synthesis often leads to both the extension of previously established methodologies to complex substrates, and the discovery of new chemical transformations. This thesis describes in the first part the first and enantioselective total syntheses of the complex furane-fused cassane-type diterpenoids 1-deacetylcaesalmin C (**I**),  $\delta$ -caesalpin (**II**), norcaesalpinin MC (**III**) and norcaesalpinin P (**IV**). Additionally, the effects of these natural products on brown adipocytes were evaluated in search for lead compounds to tackle obesity. The second part of this thesis describes a new synthetic approach toward the syntheses of the rearranged prenylated acetophenones melicolones A (**V**) and B (**VI**).

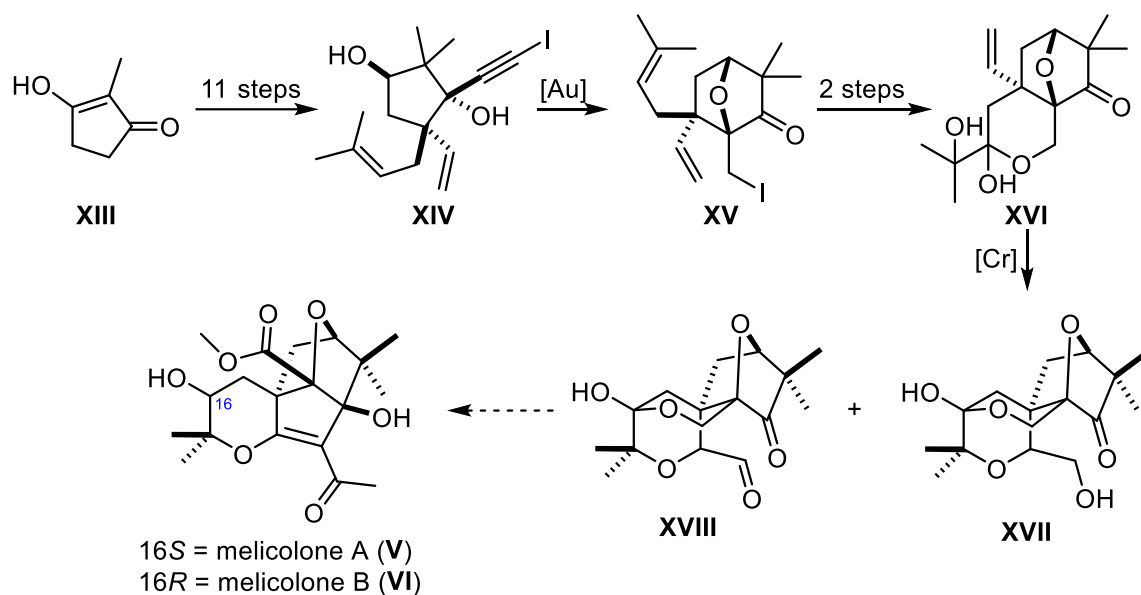


Furan-fused cassane-type diterpenoids **I–IV** were isolated from different species of the genus *Caesalpinia*. They have tetracyclic structures with six to eight contiguous stereocenters, one of which is quaternary. Their syntheses revolved around the coupling of the two equally sized building blocks phenol **IX** and allylic alcohol **VIII**, which was accessed from  $\alpha$ -ionone (**VII**) in five steps. Highlights of the synthesis were an *exo*-selective intramolecular DIELS–ALDER reaction of **X** and subsequent chemoselective BIRCH reduction of **XI** to access common intermediate **XII**. Stereoselective oxidations of **XII** then gave rise to natural products **I–IV** in two to ten steps.



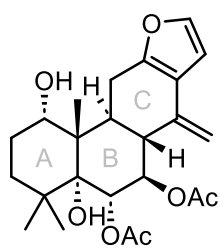
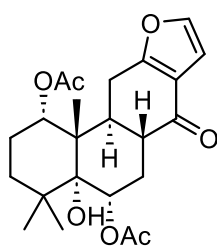
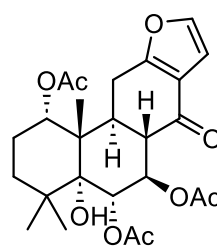
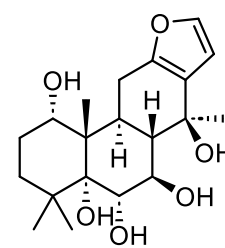
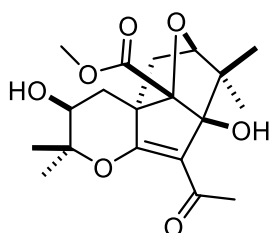
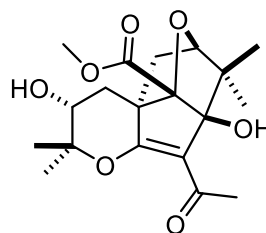
Treatment of brown adipocytes with each **I–IV** revealed a significant effect of 1-deacetylcaesalmin C (**I**) on cellular respiration. Both the coupled and uncoupled respiration were increased, as well as the maximal uncoupling capacity of a cell. This result indicates that **I** might be a lead compound to treat obesity.

Melicolones A (**V**) and B (**VI**) were isolated from the leaves of *Melicope ptelefolia* in 2015. They protect cells against oxidative stress and are therefore potentially useful to treat symptoms related to diabetes. Additionally, they have a unique 9-oxatricyclo[3.2.1.1<sup>3,8</sup>]nonane core, which makes them interesting targets for total synthesis. The first key step in our route was a gold(I)-catalyzed cycloisomerization of **XIV** to furnish highly substituted oxabicyclic **XV**. Iodide **XV** was accessed in eleven steps from **XIII**. The second key step was a chromium-mediated oxidative cyclization of hemiacetal **XVI** to close the hydroxyran ring and furnish a mixture of **XVII** and **XVIII**. Both are valuable intermediates *en route* to melicolones A (**V**) and B (**VI**).

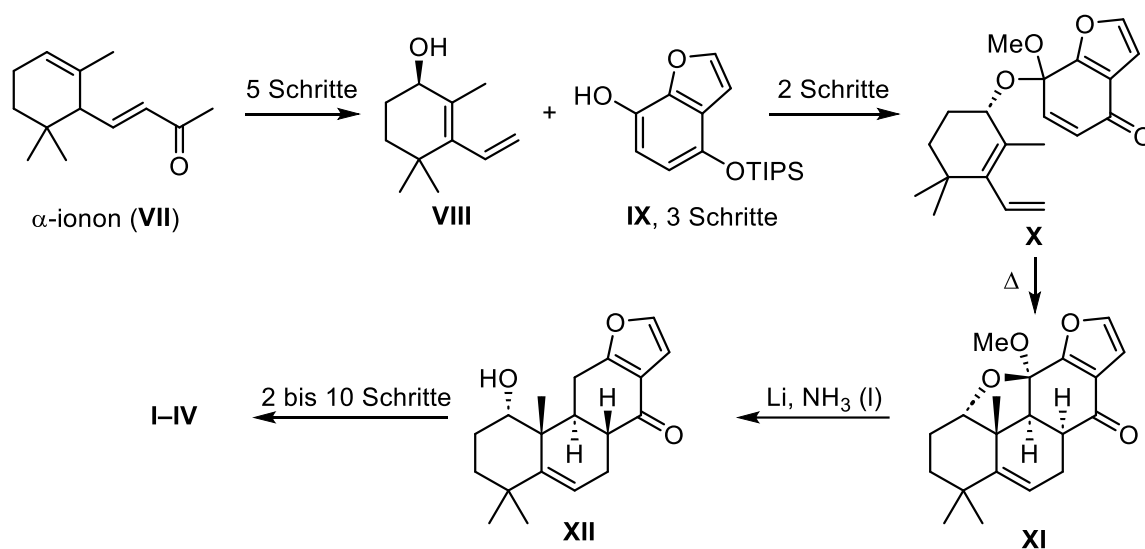


## Zusammenfassung

Naturstoffe stellen eine ergiebige Quelle für die Entwicklung neuer Medikamente dar. Die chemische Synthese von Naturstoffen ist häufig erforderlich, um deren biologische Aktivitäten zu erforschen und wenn nötig deren Struktur zu modifizieren. Naturstoffsynthesen führen oft zur Weiterentwicklung von bekannten chemischen Methodiken und zur Entdeckung von neuen chemischen Transformationen. Diese Dissertation beschreibt im ersten Teil die ersten und enantioselektiven Totalsynthesen der komplexen, Furan-Cassanditerpenoide 1-Deacetylcaesalmin C (**I**),  $\delta$ -Caesalpin (**II**), Norcaesalpinin MC (**III**) und Norcaesalpinin P (**IV**). Zusätzlich wurden die Effekte dieser Naturstoffe auf braune Adipozyten untersucht, um neue Moleküle für die Behandlung von Fettleibigkeit zu finden. Der zweite Teil dieser Dissertation beschreibt einen neuen synthetischen Ansatz für die Synthese der prenylierten Acetophenone Melicolone A (**V**) und B (**VI**).

1-deacetylcaesalmin C (**I**)norcaesalpinin P (**II**)norcaesalpinin MC (**III**) $\delta$ -caesalpin (**IV**)melicolone A (**V**)melicolone B (**VI**)

Furan-Cassanditerpenoide **I–IV** wurden von verschiedenen Spezies der Gattung *Caesalpinia* isoliert. Sie besitzen tetrazyklische Strukturen mit sechs bis acht aufeinanderfolgenden Stereozentren, von welchen eins quaternär ist. Die Synthesen beinhalten die Kopplung von zwei ähnlich großen Bausteinen, Phenol **IX** und Allyl Alkohol **VIII**. Letzterer wurde in fünf Schritten aus  $\alpha$ -Ionon (**VII**) dargestellt. Höhepunkte der Synthesen waren eine *exo*-selektive DIELS–ALDER Reaktion von **X** und eine BIRCH Reduktion von **XI** um das gemeinsame Zwischenprodukt **XII** herzustellen. Stereoselektive Oxidationen vervollständigten die Synthesen der Naturstoffe **I–IV**.



Die Behandlung von braunen Adipozyten mit jeweils **I–IV** ergab einen signifikanten Effekt für 1-Deacetylcaesalmin C (**I**) auf die Zellatmung. Neben der entkoppelten und gekoppelten Zellatmung war ebenfalls die maximale entkoppelte Kapazität der Zelle erhöht. Dieses Ergebnis zeigt, dass **I** ein Leitwirkstoff sein könnte, um Fettleibigkeit zu bekämpfen.

Melicolone A (**V**) und B (**VI**) wurden 2015 aus den Blättern von *Melicope ptelefolia* isoliert. Sie schützen Zellen vor oxidativem Stress und sind deswegen möglicherweise zur Behandlung von Symptomen geeignet, die im Zusammenhang mit Diabetes auftreten. Zusätzlich besitzen sie einen einzigartigen 9-oxatrizyklo[3.2.1.1<sup>3,8</sup>]nonan Kern, welcher **V** und **VI** zu einer interessanten Zielstruktur für Totalsynthese macht. Der erste Schlüsselschritt in unserer Route war eine Gold(I)katalysierte Zyklusomerisierung von **XIV**, um hochsubstituierten Oxabicyklus **XV** zu erhalten. Iodid **XIV** wurde in elf Schritten aus **XIII** dargestellt. Der zweite Schlüsselschritt war eine oxidative Zyklisierung von Halbacetal **XVI** um den Hydropyranring zu schließen. Dieser Schritt wurde durch ein chrombasiertes Reagenz ermöglicht und ergab eine Mischung aus **XVII** and **XVIII**. Sowohl **XVII** als auch **XVIII** sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese von Melicolones A (**V**) und B (**VI**).

