

DISS. ETH NO. 23711

**I. Total Synthesis of Pallambins A and B**  
**II. Ti(III)-Mediated Regioselective Epoxide Opening**  
**III. Synthesis of Raman-Active Epoxyisoprostane Analogs**

A dissertation submitted to

**ETH ZURICH**

for the degree of

**DOCTOR OF SCIENCES**

presented by

CHRISTIAN EBNER

M.Sc. ETH Zurich

born on 05.05.1988

Citizen of the Federal Republic of Germany

Accepted on the recommendation of

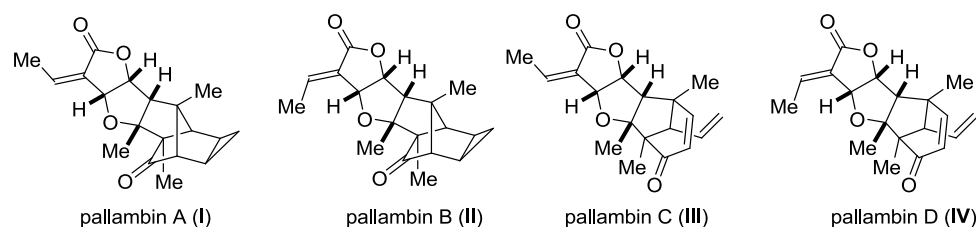
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner

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

2016

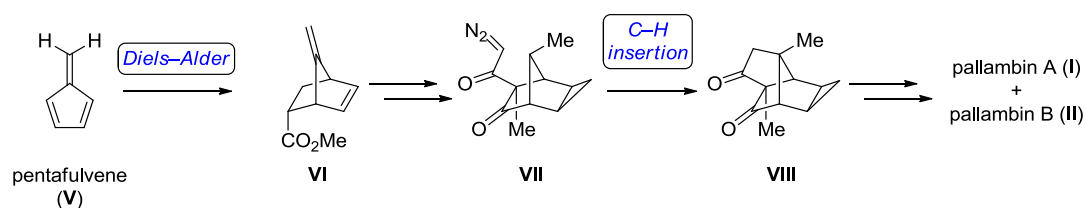
## Abstract

In 2012, the two cyclopropane-containing diterpenoids pallambins A (**I**) and B (**II**) were isolated by LOU and co-workers from the Chinese liverwort *Pallavicinia ambigua* (Figure I). Additionally, the structurally related pallambins C (**III**) and D (**IV**) were also present in the extracts. Pallambins A (**I**) and B (**II**) are endowed with thus far unprecedented tetracyclo[4.4.0<sup>3,5</sup>.0<sup>2,8</sup>]decane core structures, embedding cyclopropanes in a sterically encumbered environment. Furthermore, these natural products possess ten contiguous stereocenters, two of which are quaternary. These challenging structural aspects render pallambins A and B intriguing targets for total synthesis. The first part of this thesis describes the development of a synthetic strategy, which ultimately culminated in the first total synthesis of **I** and **II**.



**Figure I:** Structures of pallambins A-D (**I-IV**) isolated by LOU and co-workers.

Due to the challenges associated with the preparation of the highly congested tetracyclic core of the pallambins A and B, our synthetic strategy focused on the development of an efficient entry towards key intermediate **VIII** (Scheme I).

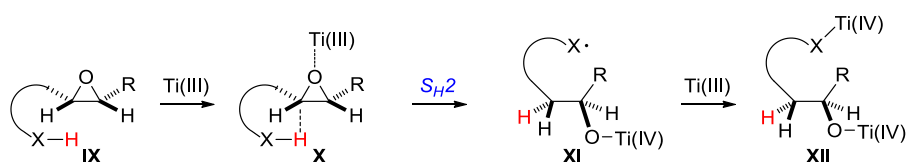


**Scheme I:** Total synthesis of pallambins A (**I**) and B (**II**).

Upon thorough analysis of the latter, we became intrigued by the idea to generate the bicyclo[2.2.1]heptane moiety *via* a Diels–Alder reaction between pentafulvene (**V**) and a suitable dienophile. Due to the lack of precedents, extensive optimization studies were necessary to enable this reaction. Ultimately, methyl acrylate was found to be a dienophile, leading to ester **VI**. Further transformations into diazo ketone **VII** included oxidative decarboxylation, regio- and diastereoselective cyclopropanation and diastereoselective hydrogenation of the *exo* olefin. A highly efficient C–H insertion then completed the

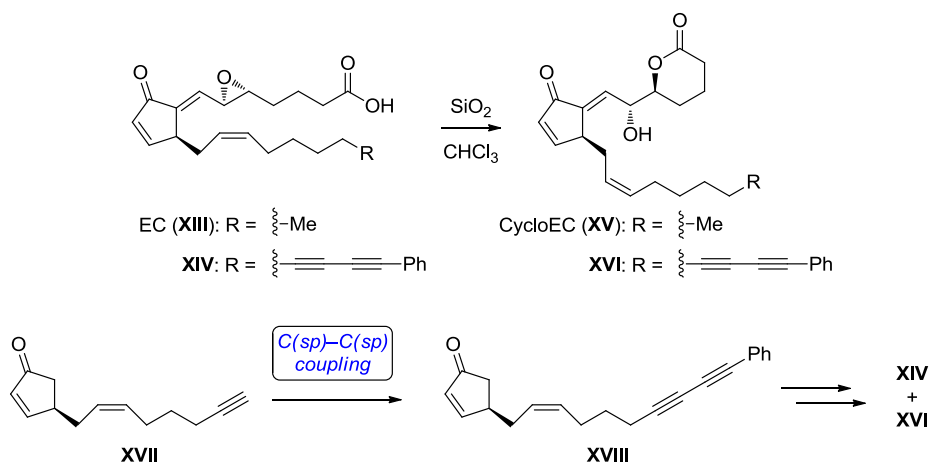
synthesis of tetracycle **VIII**, which was further converted into the targeted diterpenoids within several additional steps. Pallambins A and B were obtained in a total of 22 steps and 0.5% (pallambin A) respectively 3.8% (pallambin B) overall yield from pentafulvene (**V**).

In the second part of this thesis, a Ti(III)-mediated epoxide opening showing remarkable regioselectivities due to intramolecular hydrogen atom transfer was investigated (Scheme II). The results obtained suggest that this reaction proceeds *via* a  $S_H2$  mechanism including the transfer of a proximal heteroatom bound hydrogen atom (**X**) leading to radical **XI**. The latter then subsequently undergoes one electron reduction to **XII**. In addition to the exploration of the substrate scope, this transformation could be rendered catalytic using manganese as the stoichiometric reductant.



**Scheme II:** Ti(III)-mediated regioselective epoxide opening *via* intramolecular hydrogen atom transfer.

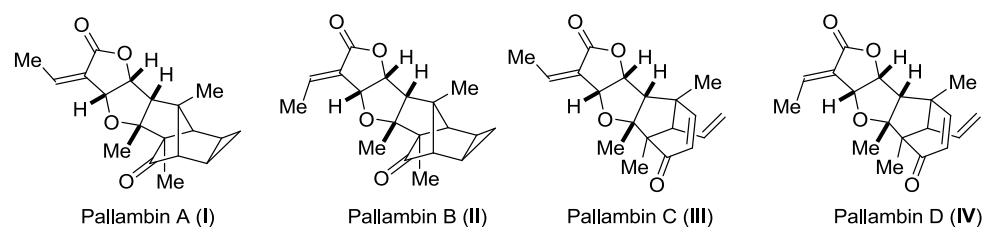
The last part of this thesis describes the synthesis of phenyldiyne-tagged Raman active analogs of epoxyisoprostane EC (**XIII**) and CycloEC (**XV**) for live cell imaging of these anti-inflammatory agents (Scheme III). The synthetic strategy is widely based on the total synthesis of CycloEC (**XV**) developed previously in our group. The crucial phenyldiyne moiety was introduced by a late-stage palladium-catalyzed C(sp)–C(sp) coupling reaction.



**Scheme III:** Synthesis of phenyldiyne-tagged Raman active analogs of EC (**XIV**) and CycloEC (**XV**).

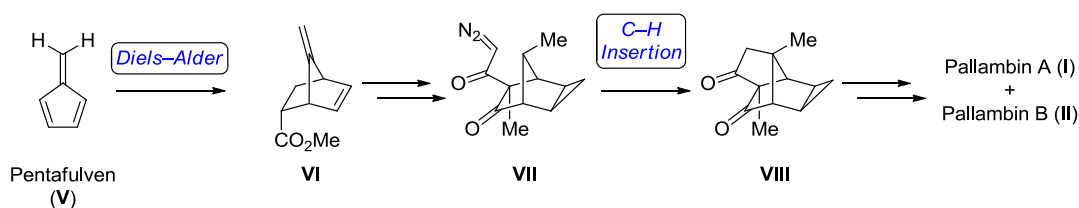
## Zusammenfassung

Im Jahre 2012 wurden die zwei Cyclopropan-Diterpenoide Pallambine A (**I**) und B (**II**) von LOU und Mitarbeitern aus dem chinesischen Moos *Pallavicinia ambigua* isoliert (Abbildung I). Des Weiteren waren auch die strukturell verwandten Pallambine C (**III**) und D (**IV**) in den Extrakten vorhanden. Die Pallambine A (**I**) und B (**II**) sind mit bislang unbekanntem Tetracyclo[4.4.0<sup>3,5</sup>.0<sup>2,8</sup>]decan-Kern ausgestattet, welche Cyclopropane in sterisch sehr gehinderter Umgebung enthalten. Zusätzlich besitzen diese Naturstoffe zehn aufeinanderfolgende Stereozentren, von denen zwei quaternärer Natur sind. Diese strukturellen Aspekte machen die Pallambine A und B zu faszinierenden Zielmolekülen für die Totalsynthese. Der erste Teil dieser Dissertation behandelt die Entwicklung einer Synthesestrategie, welche schlussendlich zur ersten Totalsynthese von **I** und **II** führte.



**Abbildung I:** Struktur der Pallambine A-D (**I-IV**), isoliert von LOU und Mitarbeitern.

Aufgrund der Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Herstellung des hochgradig geballten tetracyclischen Kerns der Naturstoffe, zielte unsere Synthesestrategie auf die Entwicklung eines effizienten Zugangs zu Schlüsselintermediat **VIII** (Schema I).

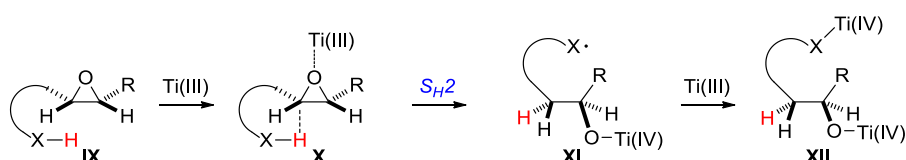


**Schema I:** Totalsynthese der Pallambine A (**I**) und B (**II**).

Eine gründliche Analyse der Pallambine A und B hat uns von der Idee begeistert, die Bicyclo[2.2.1]heptan-Grundstruktur mittels einer Diels–Alder Reaktion zwischen Pentafulven (**V**) und einem passenden Dienophil aufzubauen. Wegen des Fehlens von Präzedenzfällen waren umfassende Optimierungsstudien nötig um diese Reaktion zu ermöglichen. Letztendlich wurde Methylacrylat als Dienophil benutzt um Ester **VI** zu erhalten. Weitere Transformationen, die zu Diazoketon **VII** führten, waren unter anderem eine oxidative Decarboxylierung, eine regio- und diastereoselektive Cyclopropanierung,

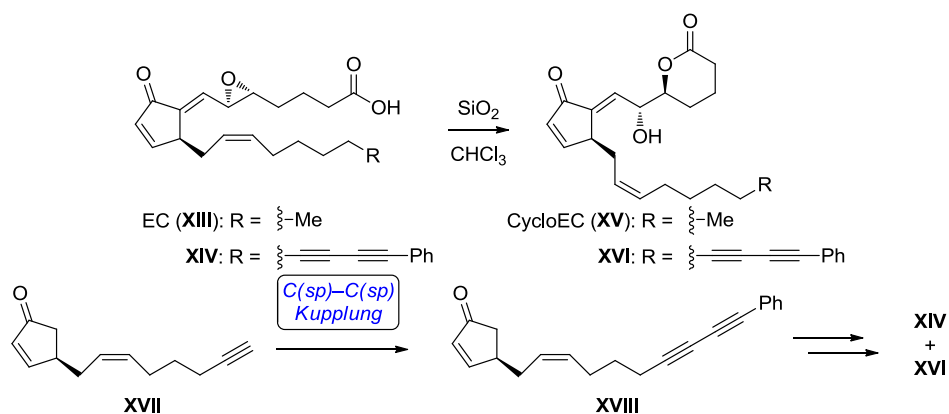
sowie die Hydrierung des *exo* Olefins. Eine hocheffiziente C–H Insertion vollendete die Synthese des wichtigen Tetracycluses **VIII**, von wo aus die Synthese in weiteren Schritten beendet wurde. Die Pallambine A und B wurden auf diesem Wege in einer Gesamtzahl von 22 Schritten und 0.5% (Pallambin A), beziehungsweise 3.8% (Pallambin B), Gesamtausbeute ausgehend von Pentafulven (**V**) erhalten.

Der zweite Teil dieser Dissertation, behandelt die Erforschung einer Ti(III)-vermittelten Epoxidöffnung, welche bemerkenswerte Regioselektivitäten aufgrund intramolekularen Wasserstoffatomtransfers zeigt (Schema II). Die Resultate dieser Studie legen nahe, dass diese Reaktion *via* eines S<sub>H</sub>2 Mechanismus eines intramolekular übertragenen heteroatomgebundenen Wasserstoffatoms abläuft, was zur Bildung von Radikal **XI** führt. Dieses wird dann durch eine Ein-Elektronen-Reduktion zu **XII** umgesetzt. Zusätzlich zur Erforschung des einsetzbaren Substratbereichs, wurde diese Transformation auch katalytisch durchgeführt, wobei Mangan als stöchiometrisches Reduktionsmittel benutzt wurde.



**Schema II:** Ti(III)-vermittelte regioselektive Epoxidöffnung *via* intramolekularem Wasserstoffatomtransfer.

Der letzte Teil dieser Dissertation beschreibt die Synthese von Phenyldiin-markierten ramanaktiven Analoga der Epoxyisoprostanoide EC (**XIII**) und CycloEC (**XV**) zur Untersuchung dieser entzündungshemmenden Reagenzien in der lebenden Zelle (Schema III). Die Strategie beruht weitgehend auf der Totalsynthese von CycloEC (**XV**), welche in unserer Gruppe entwickelt wurde. Die ausschlaggebende Phenyldiin-Gruppe wurde auf einer späten Stufe durch eine Palladium-katalysierte C(sp)–C(sp) Kupplungsreaktion eingeführt.



**Schema III:** Synthese von Phenyldiin-markierten ramanaktiven Analoga von EC (**XIV**) und CycloEC (**XV**).