

Synthesis of Secosterols as Molecular Therapeutics of Alzheimer's Disease and Myelogenous Leukemia

–Abschlussbericht–

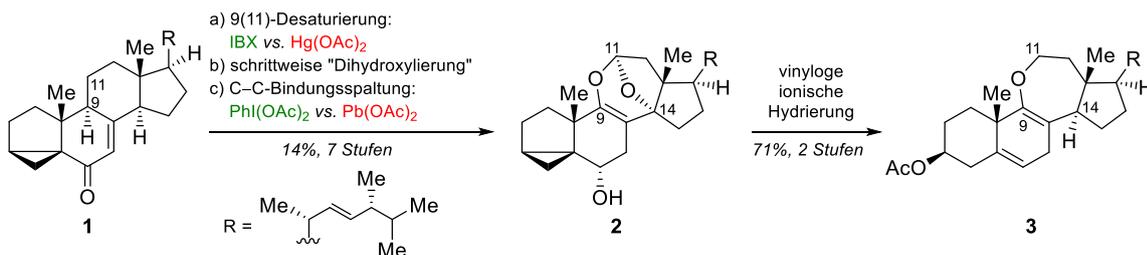
Philipp Heretsch, Freie Universität Berlin

1. Abstract

Dieses Projekt strebte die Synthese von 9,11-Secosteroiden an. Die Synthese der hierfür integralen Plattform gelang in drei oxidativen Schlüsselschritten. Der erarbeitete nachhaltige synthetische Zugang vermeidet die Verwendung von toxischen Schwermetallsalzen, die klassischerweise eingesetzt wurden, und kulminiert in den ersten Synthesen von Leptosterol A, Ganoderin A und Pinnisterol D.

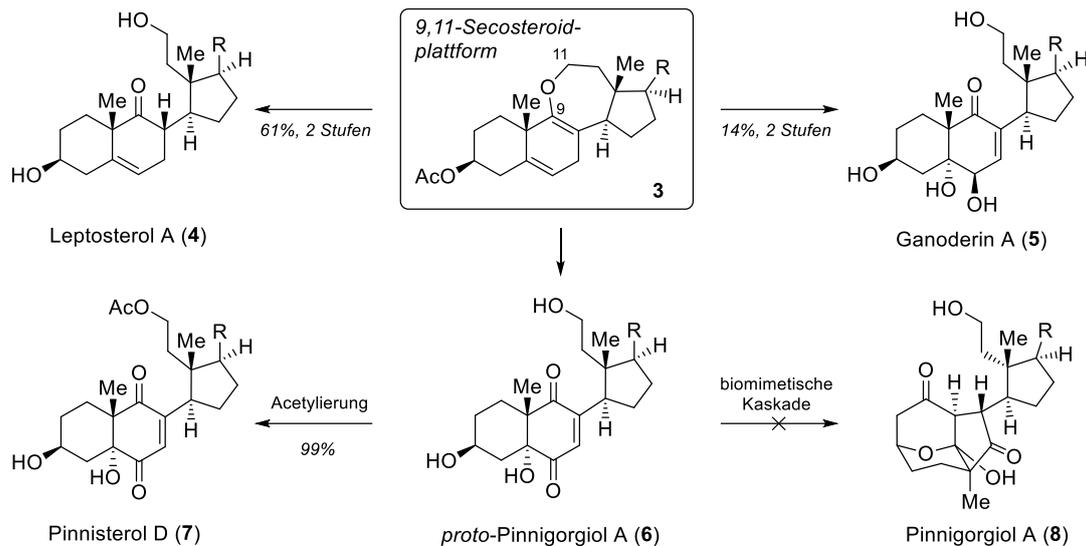
2. Abschlussbericht

Ausgehend von dem literaturbekanntem *i*-Steroid **1**, welches aus kommerziell erhältlichem Ergosterol in drei Stufen synthetisiert wurde, konnte erstmalig ein synthetischer Zugang zu 9,11-Secoergostanen erlangt werden (Schema 1). Als erster Schlüsselschritt der mehrstufigen C9–C11-Bindungsspaltung wurde eine Desaturierung unter Verwendung von Iodoxybenzoesäure (IBX) durchgeführt. Eine neuartige schrittweise Sequenz zur Hydroxylierung von C9 und C11 toleriert die weitere C–C-Doppelbindung der Seitenkette und lieferte nach Glycolspaltung mit Diacetoxyiodbenzol Oxepanacetal **2** in 14% Ausbeute über sieben Stufen. Hervorzuheben ist, dass diese Schlüsselschritte ohne die in der Literatur oftmals überstöchiometrisch eingesetzten, hochtoxischen Reagenzien Quecksilber(II)-acetat, Osmium(VIII)-oxid und Blei(IV)-acetat erfolgen und somit ein nachhaltiger Zugang zu dieser Verbindungsklasse geschaffen wurde. Eine ausgiebige Untersuchung der zugrundeliegenden Reaktivität des Oxepanacetals **2** ermöglichte die zweistufige Überführung in Enolether **3**, wobei die ionische Hydrierung eines vinylogen Enolethers die Einstellung der gewünschte 14 α -Konfiguration garantierte.



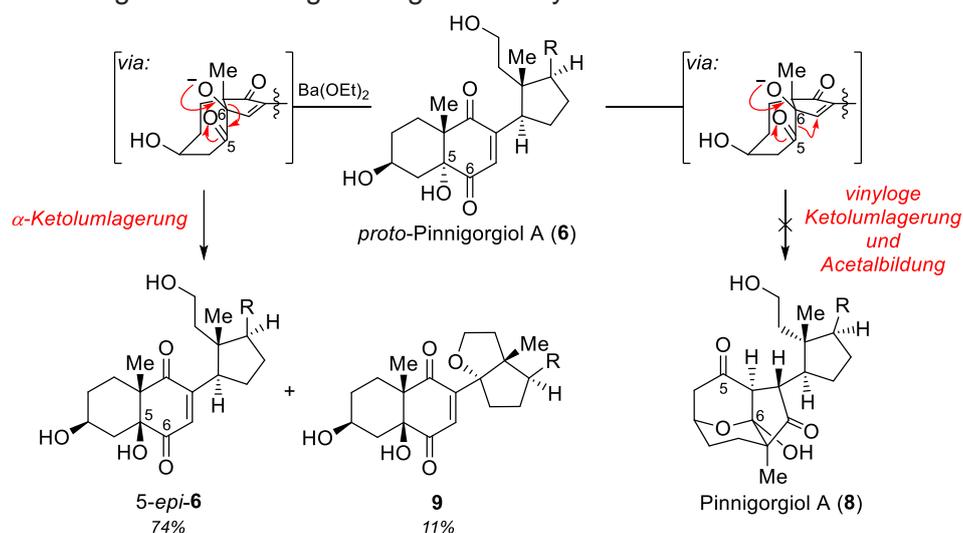
Schema 1: Siebenstufige Synthese des Oxepanacetal **2** aus literaturbekanntem *i*-Steroid **1** und weitere Überführung in Enolether **3**.

Enolether **3** konnte als Plattform zur Synthese von 9,11-Secoergostanen etabliert werden (Schema 2). So konnte **3** in zwei Stufen in Leptosterol A (**4**) überführt werden. Die hohe Oxidationsempfindlichkeit des $\Delta^{5,8}$ -Systems konnte weiterhin genutzt werden, um Ganoderin A (**5**) zu synthetisieren. Eine Rhodium-katalysierte Oxidation des B-Rings, die erstmals in der Synthese von Strophasterol A entdeckt wurde, konnte ebenfalls, wenn auch mit geringerer Ausbeute, an Enolether **3** durchgeführt werden. Diese Oxidation ermöglichte die Einführung von drei Sauerstoffunktionalitäten in einer Stufe und lieferte in zwei weiteren Stufen das Diketon **6**. Selektive Acetylierung der primären Alkoholfunktion ermöglichte dann die Synthese von Pinnisterol D (**7**).



Schema 2: Anwendung der 9,11-Secosteroidplattform zur Synthese von Leptosterol A (4), Ganoderin A (5) und Pinnisterol D (7), sowie nicht gelungene biomimetische Darstellung von Pinnigorgiol A (8).

Versuche, das Diketon 6 quasi als *proto*-Pinnigorgiol A zur biomimetischen Synthese von Pinnigorgiol A (8) zu nutzen, schlugen fehl. So konnte die Bildung der Käfigstruktur von Pinnigorgiol A (8) nicht beobachtet werden und somit auch nicht die postulierte Biosynthese, die auf einer Kaskade aus α -Ketolumlagerung, vinyloger α -Ketolumlagerung und abschließender Acetalbildung beruht, nachgeahmt werden. Unter einer Vielzahl von Bedingungen wurde einzig die Epimerisierung der 5-Position von *proto*-Pinnigorgiol A (6), die ebenfalls über α -Ketolumlagerungen verläuft, beobachtet (Schema 3). So konnten mit Barium(II)-ethoxid in Methanol 74% des 5 β -konfigurierten Ketols 5-*epi*-6 isoliert werden. Als hauptsächliche Nebenreaktion konnte, vor allem nach längerer Reaktionszeit und bei höheren Temperaturen, per $^1\text{H-NMR}$ eine Desaturierung des D-Rings beobachtet werden. Anstelle dieser 14,15-Didehydro-Verbindung (nicht gezeigt) wurde jedoch nur Tetrahydrofuran 9 isoliert, das sich vermutlich durch eine säurekatalysierte 5-*exo*-trig-Cyclisierung bei säulenchromatographischer Aufreinigung bildet. Da in keinem der Versuche bisher die Bildung der Käfigstruktur beobachtet werden konnte, schlugen sowohl die Nachahmung als auch der Beweis der von Kigoshi *et al.* vorgeschlagenen biosynthetischen Kaskade fehl.



Schema 3: Epimerisierung von *proto*-Pinnigorgiol A (6).