

ABSTRACT

Eurysterol A, a cytotoxic and antifungal marine steroidal sulfate with a unique C8–C19 oxy-bridged cholestane skeleton, was isolated in 2007 from a sponge of the genus *Euryspongia* collected in Palau. The compound was found to display cytotoxicity against HCT-116 human carcinoma cells as well as antifungal properties against amphotericin B-resistant strains of *Candida albicans*. Structurally, the eurysterols are characterized by an unusual 8,19-epoxy cholestane skeleton with a sodium sulfate group at C3 and a 5 α ,6 β -diol moiety. This work describes the first chemical synthesis of eurysterol A. It starts with the C19 hydroxylation of cholesteryl acetate as an inexpensive commercial starting material. The challenging oxidative functionalization of ring B was achieved by two different routes to set up a 5 α -hydroxy-7-en-6-one moiety. As a key step, an intramolecular oxa-Michael addition was exploited to close the oxy-bridge (8 β ,19-epoxy unit). Along the optimized (scalable) synthetic sequence, the target natural product was obtained in only 11 steps in 5% overall yield.

Furthermore, a first synthetic entry towards the monanchosterols, a new class of natural products possessing a steroid-analogue structure with a characteristic bicyclo[4.3.1]decane A/B ring system was developed, *via* intramolecular aldol reaction of a 5,6-secosterol. The sequence required no protecting groups and the targeted core structure was obtained in only three steps starting from commercially available 7-dehydrocholesterol. The elaborated access to the core structure of monanchosterols with a Δ^{24} -saturated cholesterol side chain represents the basis for future studies towards synthesis of the natural monanchosterols and the evaluation of their biological potential.

The second part of this thesis describes the synthesis of analogs of the antiviral natural houttuynoid B with different sugar moieties and side chains. Previously, it was found that a synthetic derivative of houttuynoid B (TK1023), which differs only by acetylated glycoside moiety, prevents cell entry of Zika virus. The synthesized analogs, which are currently under biological investigation, will contribute to the understanding of structure-activity relationships (SAR) of this promising class of antiviral flavonoid glycosides.

KURZFASSUNG

Eurysterol A, ein zytotoxisches und antimykotisches marines Steroidsulfat mit einem einzigartigen C8–C19-Oxy-verbrückten Cholestan-Skelett, wurde 2007 aus einem in Palau gesammelten Schwamm der Gattung *Euryspongia* isoliert. Es wurde herausgefunden, dass die Verbindung eine Zytotoxizität gegen humane HCT-116-Karzinomzellen sowie antimykotische Eigenschaften gegen Amphotericin B-resistente Stämme von *Candida albicans* aufweist. Strukturell sind die Eurysterole durch ein ungewöhnliches 8,19-Epoxy-Cholestan-Gerüst mit einer Natriumsulfatgruppe an C3 und einer 5 α ,6 β -Diol-Einheit gekennzeichnet. Die hier beschriebene erste chemische Synthese von Eurysterol A beginnt mit der C19-Hydroxylierung von Cholesterylacetat, als preisgünstigem kommerziellen Ausgangsmaterial. Die herausfordernde oxidative Funktionalisierung von Ring B zum Aufbau einer 5 α -Hydroxy-7-en-6-on-Einheit konnte auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden. Als Schlüsselschritt wurde eine intramolekulare Oxa-Michael-Addition genutzt, um die Oxy-Brücke (8 β ,19-Epoxy-Einheit) zu schließen. Entlang der optimierten (skalierbaren) Synthesesequenz wurde der anvisierte Naturstoff in nur 11 Schritten mit 5% Gesamtausbeute erhalten.

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit ein erster synthetischer Zugang zu den Monanchosterolen, einer neuen Klasse von Naturstoffen mit einer steroidanalogen Struktur mit einem charakteristischen Bicyclo[4.3.1]decan A/B-Ringsystem entwickelt, und zwar mittels einer intramolekularen Aldol-Reaktion eines 5,6-Secosterols. Die Sequenz erforderte keine Schutzgruppen und die angestrebte Struktur konnte in nur drei Schritten ausgehend von kommerziell erhältlichem 7-Dehydrocholesterol erhalten werden. Der in dieser Arbeit erarbeitete Zugang zu den Monanchosterolen mit einer Δ^{24} -gesättigten Cholesterol-Seitenkette bietet eine Basis für zukünftige Studien zur Synthese der natürlichen Monanchosterole und der Evaluation ihres biologischen Potenzials.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschreibt die Synthese von Analoga des antiviralen Naturstoffs Houttuynoid B unter Variation der Zuckereinheit und der Seitenkette. Den Ausgangspunkt bildete ein synthetisches Derivat von Houttuynoid B (TK1023), welches sich nur durch eine acetylierte Glykosideinheit unterscheidet und den Zelleintritt von Zika-Viren verhindert. Die synthetisierten Analoga, die derzeit biologisch untersucht werden, dienen der Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen (SAR) dieser vielversprechenden Klasse potentieller antiviraler Flavonoid-Glycoside.