



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Alkylated and bicyclic sugar amino acids : synthesis and applications

Risseeuw, M.D.P.

Citation

Risseeuw, M. D. P. (2009, December 3). *Alkylated and bicyclic sugar amino acids : synthesis and applications*. Biosyn-group, Leiden Institute of Chemistry (LIC), Faculty of Science, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14478>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14478>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Summary in Dutch

Suikeraminozuren, koolhydraat derivaten die zowel een amine als een carbonzuur bevatten, zijn het centrale type moleculen waar de aandacht in proefschrift naar uit gaat. Het kernpunt hierbij was het ontwikkelen en gebruiken van technieken, strategieën en syntheseroutes die stereoselectieve synthese van gealkyleerde en bicyclische suikeraminozuren mogelijk maken. In het eerste gedeelte van dit proefschrift bespreekt het ontwerp en de synthese van een aantal suikeraminozuren. Het gebruik van deze moleculen als gereedschap om enkele biologische vraagstellingen te toetsen staat beschreven in het tweede gedeelte.

Hoofdstuk 1 beschrijft de achterliggende gedachte achter het gebruik van suikeraminozuren. Bijzondere aandacht gaat hierbij uit naar de metabole stabiliteit alsook de structuur van deze verbindingen. Een overzicht van diverse lineaire dipeptide isosteren wordt gegeven. Daarnaast worden diverse isosteren behandeld die opgebouwd zijn rond een cyclisch skelet zoals carbacycli en heterocycli. Van dit tweede type cyclische verbindingen worden de oxacycli (suikeraminozuren) uitvoerig besproken. Enkele relevante syntheses van suikeraminozuren worden besproken waarbij de nadruk wordt gelegd op gealkyleerde en bicyclische moleculen.

Een beknopt overzicht van een groot aantal van de suikeraminozuren die tot dusverre werden gepubliceerd, kan worden aangetroffen in hoofdstuk 2. De moleculen, alleen oxacycli, zijn ingedeeld aan de hand van het aantal atomen in hun centrale ring, de afstand tussen het carbonzuur en het amine en het aantal ringen waaruit het centrale skelet is opgebouwd.

In hoofdstuk 3 worden twee technieken beschreven die erop gericht zijn stereoselectief diverse zijketens aan een pyranoid suikeraminozuur te bevestigen. De eerste maakte gebruik van een asymmetrische hulpgroep gebaseerd op een sulfinamide en bleek ongeacht de stereochemie van deze groep altijd een product op te leveren met de *R* configuratie. Bij de tweede methode werd het organometaal reagens direct geaddeerd

op het aldehyde. De hierbij gevormde secundaire alcohol werd vervolgens met inversie van configuratie omgezet in een azide door middel van een Mitsunobu reactie. De configuratie van het nieuw verkregen chirale centrum na deze route blijkt *S* te zijn. Gebruik makend van deze tweede strategie werden vier suikeraminozuren bereid met alanine (methyl), valine (isopropyl), leucine (isobutyl) and fenylglycine (fenyl) zijketens.

De synthese van vier isomere pyranopyraan ϵ -aminozuren staat beschreven in hoofdstuk 4. Onder invloed van dikobalt octacarbonyl en een katalytische hoeveelheid zuur was het mogelijk de orientatie van de alkylgroep van de uitgangsstof te isomeriseren waardoor zowel het *cis*- als het *trans*verknoopte pyranopyraan systeem toegankelijk was. Een route bestaande uit onder meer een Petasis reactie, ringsluitingsmetathese en een TEMPO oxidatie leidde tot elk van de vier isomeren. Een van de suikeraminozuren werd vervolgens toegepast bij het vervaardigen van een heterotetrameer peptide.

De synthese van een kleiner type bicyclisch suikeraminozuur kan worden gevonden in hoofdstuk 5. Glucal werd uitgerust met de vereiste beschermgroepen waarna het werd behandeld met ethyldiazoacetaat in de aanwezigheid van dirhodiumtetraacetaat. Met behulp van het aldus verkregen cyclopropanopyraan werden twee suikeraminozuren vervaardigd. Een δ -suikeraminozuur kon worden verkregen via een route welke onder andere een Curtius omlegging en een Jones oxidatie omvatte. Een kortere route maakte onder meer gebruik van een Mitsunobu reactie en leidde tot een ϵ -aminozuur. Beide moleculen bleken geschikt voor gebruik in peptidechemie aangezien het mogelijk was van elk een tetrameer te maken.

In hoofdstuk 6 werd gebruik gemaakt van het cyclopropanopyraan skelet, besproken in hoofdstuk 5, om potentiële glycosidaseremmers te verkrijgen. Een cyclopropanopyranylamine werd verkregen uit tri-*O*-benzyl-glucal via een rhodiumgekatalyseerde cyclopropanering, verzeping van de estergroep gevolgd door een Curtius omlegging. Het verkregen amine werd gealkyleerd of geacyleerd. Vijf verbindingen werden verkregen, welke werden getest op hun activiteit als remmers van GBA1, GBA2 en lysosomaal α -glycosidase.

Hoofdstuk 7 omvat de synthese van negen potentiële proteasoomremmers gebaseerd op epoxomicine en enkele suikeraminozuren die eerder in dit proefschrift staan beschreven. Door middel van competitie experimenten met behulp van de bekende fluorescente proteasoomremmer MV-151 werd vastgesteld dat geen van de negen verbindingen in staat was de activiteit van het proteasoom te remmen.