Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel protecting group strategies in the synthesis of oligosaccharides

Volbeda, A.G.

Citation
Volbeda, A. G. (2018, May 31). *Novel protecting group strategies in the synthesis of oligosaccharides*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/62453

Version:	Not Applicable (or Unknown)
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/62453

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

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/62453 holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Volbeda, Anne Geert
T**itle:** Novel protecting group strategies in the synthesis of oligosaccharides
Date: 2018-05-31

Samenvatting

De organisch chemische synthese maakt goed gedefinieerde complexe oligosacchariden beschikbaar, die gebruikt kunnen worden voor het begrijpen van de rol van koolhydraten in de biologie. Een juiste keuze van beschermgroepen is doorslaggevend voor het succes van de synthese van elk oligosaccharide. De uitkomst van een glycosylering, met name de stereochemie, het introduceren van functionele groepen als amines en sulfaten en het ontschermen tijdens en aan het eind van de synthese is bijvoorbeeld afhankelijk van de correcte keus van beschermgroepen. In Hoofdstuk 1 in wordt een overzicht gegeven van de invloed die beschermgroepen kunnen hebben op verschillende onderdelen van oligosaccharide synthese, variërend van mechanistische verklaringen voor de uitkomst van glycosyleringen tot de volledige ontscherming van complexe oligosacchariden.

In Hoofdstuk 2 wordt een nieuwe, chemoselectieve methode om *para*-methoxybenzyl (PMB) en naphthylmethyl (Nap) ethers te verwijderen beschreven. Een katalytische hoeveelheid zoutzuur in hexafluoro-*iso*-propanol blijkt zeer effectief voor het snel en efficient verwijderen van PMB en Nap ethers. De toepasbaarheid en beperkingen van deze methode werd geëvalueerd met een serie van beschermde koolhydraat derivaten. Er werden condities gevonden om de PMB beschermgroep selectief te verwijderen in aanwezigheid van andere zuurlabiele beschermgroepen, zoals Nap ethers en veel gebruikte silyl groepen. Tevens bleek dat de verwijdering van Nap groep effectiever verliep in combinatie met triethylsilane (TES) dat reageert met de gevormde PMB kationen. Ook werd gevonden dat Nap ethers met katalytisch zuur kunnen worden verwijderd, maar dat het gebruik van een stochiometrische hoeveelheid zuur de reactie sneller doet verlopen. Deze nieuwe methode bleek essentieel voor het synthetizeren van gesulfateerd mannuronzuur, beschreven in hoofdstuk 5.

Het efficient verwijderen van beschermgroepen is in Hoofdstuk 3 wederom een belangrijk onderwerp. Aandacht wordt besteed aan een nieuwe op de pivaloyl gebaseerde beschermgroep, de cyanopivaloyl (PivCN). Het reagens om de PivCN in te voeren is op eenvoudige wijze te verkrijgen en de PivCN groep bezit alle gunstige karakteristieken van de oorspronkelijke Piv groep maar is daarentegen gemakkelijker te verwijderen. PivCN is sterisch gehinderd en een uitstekende participerende groep, maar kan verwijderd worden onder milde hydrogenerings condities. Immers, de cyano groep van de PivCN wordt tijdens de hydrogenering omgezet in een amine, die vervolgens een intramoleculaire nucleofiele aanval op de carbonylgroep van de ester bewerkstelligd, resulterend in een ontschermd alcohol

en een γ-lactam. Daarentegen, heeft de normale Piv groep sterk basische ontschermingscondities nodig, wat nevenreacties kan veroorzaken of kan leiden tot onvolledige ontscherming aan het eind van een syntheseroute. De voordelige eigenschappen worden geïllustreerd door de succesvolle toepassing van de PivCN groep in de synthese van een rhamnose hexasaccharide dat deel uitmaakt van het capsulaire polysaccharide van *Enterococcus faecium* en een tetrasaccharide dat voorkomt in de polyrhamnose hoofdketen van de Lancefield Group A koolhydraat.

In Hoofstuk 4 behandelt de geautomatiseerde vaste drager synthese van oligorhamnose fragmenten, die een onderdeel vormen van een polysaccharide uit de celwand van Group A streptococcus. Deze Gram-positive bacterie is de oorzaak van verschillende infecties en is verantwoordelijk voor een rheumatische koorst, die veel slachtoffers eist in ontwikkelingslanden. Om deze fragmenten te verkrijgen werd besloten om de oligorhamnose keten te verlengen met rhamnose dimeren. Daartoe werden twee nieuwe dirhamnose donoren gesynthetizeerd met of een Piv of een PivCN groep op de C-2-OH positie van de rhamnose aan het reducerende uiteinde. De geautomatiseerde synthese werd uitgevoerd met behulp van een nieuwe commerciële geautomatiseerde vaste drager machine, de zogenoemde Glyconeer 2.0. Allereerst werd een rhamnose 10-meer gemaakt, voorzien van Piv beschermgroepen. Ondanks meerdere pogingen bleek het onmogelijk om alle Piv groepen te verwijderen. Vervolgens werden dezelfde rhamnose oligomeren op identieke wijze gesynthetiseerd met de donor voorzien van de PivCN groep. De basische afsplitsing van de vaste drager van deze oligorhamnose fragmenten bleek vergezeld te gaan van gedeeltelijke verwijdering van de PivCN groepen. Door de base behandeling te verlengen en te herhalen konden alle PivCN groepen worden afgesplitst. Met deze methode werden multimilligram hoeveelheden van biologische relevante rhamnose fragmenten, tot een lengte van 16 repeterende eenheiden, verkregen.

In Hoofdstuk 5 wordt een studie beschreven, die gericht is op de synthese van gesulfateerde mannuronzuur fragmenten. Goed gedefinieerde, gesulfateerde mannuronzuur oligomeren kunnen gebruikt worden om structuur- activiteits relaties vast te stellen van de mogelijke anti-virale en anti-kanker eigenschappen van deze fragmenten. Om een degelijk syntheseplan naar deze moleculen op te kunnen stellen werd een aantal nieuwe donoren en acceptoren ontworpen en gesynthetiseerd en vervolgens getest in een reeks glycosylerings reacties. Naast de stereoselectiviteit van de glycosyleringsreactie is the orthogonaliteit van de beschermgroepen essentieel. Een selectief te verwijderen beschermgroep is nodig om de nodige sulfaten esters te introduceren aan het eind van de synthese. De daartoe gekozen Nap groepen werden eerst verwijderd onder oxidatieve condities.

Deze condities zorgde echter voor incomplete verwijdering van de Nap groepen en resulteerde in complexe mengsels van producten. Optimalisatie van de methode met katalytisch zoutzuur in hexafluoro-*iso*-propanol, zoals beschreven in Hoofdstuk 2, resulteerde uiteindelijk in een snelle en schone ontscherming van de Nap groepen. Met een gesynthetiseerd mannuronzuur dimeer, werden de condities voor sulfatering en de ontschermingsprocedure voor de overige beschermgroepen geoptimaliseerd, waarna een goed gedefinieerd, gesulfateerd mannuronzuur disaccharide werd verkregen. De mannuronzuur bouwstenen werden vervolgens aangepast met als doel langere fragmenten te synthetiseren. Evaluatie van deze nieuwe donoren en acceptoren in glycosylerings reacties liet zien dat acceptoren, vastgezet in een β-configuratie, een dermate lage reactiviteit bezaten dat het onmogelijk was om vanaf het "niet-reducerende" einde een lange mannuronzuur keten op te bouwen. Met behulp van een alternatieve benadering, waarbij thioglycoside acceptoren werden verlengd aan het "reducerende" einde werd een tetrasaccharide verkregen, dat kon worden omgezet in een imidaat donor. Dit tetrasaccharide-imidaat werd aan de linker gekoppeld tot het gewenste volledig beschermde tetrasacharide. De ontschermingsmethode uit Hoofdstuk 2 verwijderde zeer effectief de Nap ethers waarna het tetrasaccharide werd onderworpen aan de sulfaterings condities. Uit NMR en LCMS analyse bleek dat deze reactie succesvol was maar het verkregen molecuul bleek moeilijk te hanteren door het amphifiele karakter van de verbinding. Dit maakte de zuivering zeer uitdagend en het volledig ontschermde gesulfateerde tetrasaccharide kon helaas niet worden verkregen.