



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Computational and experimental studies of reactive intermediates in glycosylation reactions

Remmerswaal, W.A.

Citation

Remmerswaal, W. A. (2024, September 12). *Computational and experimental studies of reactive intermediates in glycosylation reactions*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4083515>

Version: 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/1887/4083515>

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

Computationele en Experimentele Studies van Reactieve Intermediaren in Glycosyleringsreacties

Koolhydraten, of suikers, zijn de meest diverse en meest voorkomende biomoleculen. Echter, de isolatie van koolhydraatverbindingen in voldoende hoeveelheid en van voldoende zuiverheid is vaak onpraktisch of zelfs onmogelijk, en daarom is de chemische synthese van deze glycanen relevant. De glycosyleringsreactie, waarbij een glycosidische binding wordt gevormd uit twee suikerbouwstenen om complexere (oligo)sachariden te maken, is een centrale reactie in dit streven. De meest voorkomende benadering om glycosidische bindingen chemisch te creëren is een nucleofiele substitutiereactie tussen een glycosyl elektrofiel (donor) met een anomere vertrekkende groep, en een glycosyl acceptor die een nucleofiele alcohol functie heeft. De voornaamste uitdaging bij het vormen van een glycosidische binding middels synthetische wijze, is de stereoselectieve installatie van de binding. Het huidige inzicht in het mechanisme van de glycosyleringsreactie kan als volgt worden beschreven. Eerst wordt een anomere vertrekkende groep van een donorsuiker geactiveerd door een promotor, wat leidt tot een verzameling van reactieve intermediaren, die met elkaar in evenwicht zijn. De stabiliteit en reactieactiviteit van deze tussenproducten bepalen sterk welk deeltje als het dominante reactieve intermediair fungeert en daarmee het reactiemechanisme dicteert. Covalente reactieve intermediaren reageren via S_N2 -achtige reacties, terwijl meer gedissocieerde intermediaren betrokken zijn bij S_N1 -achtige reacties. Zowel S_N2 - als S_N1 -achtige reacties kunnen het α - als het β -anomeer produceren, en de stereoselectiviteit van de reacties wordt grotendeels bepaald door de aard van de reactieve tussenproducten en het binnenkomende nucleofiel. Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven, heeft tot doel reactieve tussenproducten te karakteriseren die de stereoselectiviteit van glycosyleringsreacties bepalen.

Hoofdstuk 2 beschrijft een computationele benadering om de additiereactie tussen allyltrimethylsilaan en mono-gesubstitueerde pyranosyl oxocarbenium ionen te onderzoeken. Deze reacties verlopen bij voorkeur via een reactiepad waarbij het oxocarbenium ion transformeert van een halfstoel- ($^3H_4$ of $^4H_3$) naar een stoelconformatie. Het activatie-spanning model wordt gebruikt om belangrijke sterische en elektronische interacties en structurele kenmerken te kwantificeren die optreden in de overgangstoestanden van de reacties om de relatieve energiebarrières van de diastereotopische additiereacties te begrijpen. Over het algemeen komt de stereoselectiviteit in de reacties nauw overeen met de "intrinsieke voorkeur" van de kationen, zoals bepaald door de stabiliteit van individuele halfstoelconformaties. Echter, voor het pyranosyl oxocarbenium ion met een C5-CH₂OMe substituent, overstemmen sterische factoren de "intrinsieke voorkeur", wat leidt tot een meer selectieve reactie dan wat zou worden verwacht op basis van de voorkeursconformatie van het ion.

Hoofdstuk 3 bouwt voort op Hoofdstuk 2 door deze methodologie toe te passen op oxocarbenium ionen gevormd uit glucosyl- en mannosyl-donoren. Een computationele benadering wordt gebruikt om de experimentele uitkomst te rationaliseren verkregen met een set van zwakke C-nucleofielen. Er wordt vastgesteld dat de S_E2'-reacties van volledig gesubstitueerde koolhydraten niet altijd verlopen via stoelachtige overgangstoestanden. De vorming van de α-producten uit het mannosyl kation is het gevolg van een additiereactie, waarin het kation vervormt naar een bootachtige conformatie. Kwantumchemische analyses belichten de fysische factoren die verantwoordelijk zijn voor de onverwachte bootachtige overgangstoestand, die de voorkeur heeft boven een stoelachtige overgangstoestand, omdat de laatste een verhoogde sterische hindernis ondervindt.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de participatie van naburige groepen door C-2 acyloxygroepen. Een enkele acyloxygroep op C-2 kan de uitkomst van nucleofiele substitutiereacties van pyraan afgeleide acetalen bepalen, maar de mate van de participatie van deze naburige groepen hangt af van een aantal factoren. Dit hoofdstuk stelt vast dat de 1,2-*trans*-selectiviteit toeneemt met de toenemende reactiviteit van het nucleofiel en het elektronzuigende karakter van de acyloxygroep. Computationele studies tonen een sterke correlatie tussen deze factoren en de barrières voor de ringopeningsreactie op de dioxolenium ionen.

Hoofdstuk 5 heeft als onderwerp langeafstandsparticipatie (LAP). Terwijl de participatie van naburige groepen 1,2-*trans*-glycosiden oplevert, kan LAP van acylgroepen van distale posities (d.w.z. C-3, C-4 en C-6) de introductie van 1,2-*cis*-verbindingen mogelijk maken. Er is gerapporteerd dat de 2,2-dimethyl-2-(*ortho*-nitrofenyl)acetyl (DMNFA) beschermende groep een verbeterde stereoselectieve sturing biedt in vergelijking met andere acylgroepen. In dit hoofdstuk wordt de oorsprong van de stereoselectiviteit geïnduceerd door de DMNFA-groep onderzocht via een systematische reeks glycosyleringsreacties in combinatie met infrarood ionenspectroscopie (IRIS) om de aard van de potentieel gevormde glycosyl kationen te onderzoeken. Dit onderzoek heeft laten zien dat de oorsprong van de DMNFA-stereoselectiviteit niet ligt in de directe participatie van de nitrogroep, maar in de vorming van een dioxolenium ion dat sterk wordt gestabiliseerd door de nitrogroep.

Hoofdstuk 6 beschrijft concurrerende intramoleculaire LAP-stabilisatie van uronzuur-kationen door de C-5-carboxylzuurgroep versus een C-4-acetylgroep. De glycosyl kationen worden bestudeerd door een combinatie van computationele chemie en IRIS. Het wordt onthuld dat een mengsel van gebrugde ionen wordt gevormd, waarbij het mengsel wordt gedreven naar het C-1,C-5-dioxolenium-ion wanneer de O-2,C-6-relatie *cis* is, en naar de vorming van het C-1,C-4-dioxepanium ion wanneer deze relatie *trans* is. Isomeer-populatieanalyse en berekeningen van interconversiebarrières tonen aan dat de twee gebrugde structuren niet in dynamisch evenwicht zijn en dat hun verhouding parallel loopt met de stabiliteit van de structuren zoals berekend met dichtheidsfunctionaaltheorie.

Hoofdstuk 7 onderzoekt LAP verder door het bestuderen van het tegenstrijdige gedrag van glycosyleringssystemen met 3-*O*-benzoyl/benzyl benzylideen glucosyl en mannosyl donoren. Hier wordt een combinatie gebruikt van systematische glycosyleringsreacties, karakterisering van potentiële reactieve tussenproducten en diepgaande computationele studies om het verschillende gedrag van deze glycosyleringssystemen te bestuderen. Er wordt bewijs geleverd voor het bestaan van het benzylideen mannosyl 1,3-dioxanium ion intermediair, terwijl de vorming van de analoge 1,3-glucosyl dioxanium ionen wordt belemmerd door een ontoelaatbaar sterke vlaggenmastinteractie van de C-2-substituent met het C-5-proton in de overgangstoestand waarin de glucosering een $B_{2,5}$ -conformatie aanneemt.

Hoofdstuk 8 schetst de invloed van de zuurgraad van de acceptor alcohol op waterstofbrug-gemedieerde aglyconlevering door de picoloyl beschermende groep. Er wordt onderzocht hoe het stereoselectiviteitsturende effect van de picoloyl beschermende groep afhangt van de zuurgraad van de acceptor. Hiertoe werden een reeks 3-*O*-gefunctionaliseerde glucosyl en mannosyl donoren, elk met verschillende beschermgroepen (picolinaat, nicotinaat, isonicotinaat en benzoaat), gesynthetiseerd voor systematische evaluatie. In de 3-*O*-picoloyl-glucose serie vertoonde de picoloylgroep minimaal invloed op de stereoselectiviteit, waarbij alleen zwakke nucleofielen een bescheiden verschuiving in selectiviteit vertoonden voor de 3-*O*-Pico-beschermde glucosyl donor in vergelijking met de andere C-3-acylglucosiden. In tegenstelling hiermee, werd in de 3-*O*-picoloyl mannose serie een sterkere β -richtende effect waargenomen, waarbij zuurdere acceptoren leidden tot een verhoogde β -selectiviteit.

Hoofdstuk 9 beschrijft een kwantumchemisch onderzoek naar de intrinsieke competitie tussen de 'backside' S_N2 (S_N2 -b) en 'frontside' S_N2 (S_N2 -f) paden met behulp van een reeks eenvoudige alkyl triflaat elektrofielen in combinatie met een systematische reeks fenol en gedeeltelijk gefluoreerde ethanol nucleofielen. Er wordt aangetoond hoe en waarom de goed gevestigde mechanistische voorkeur voor het S_N2 -b pad langzaam afneemt en zelfs kan worden overstemd door het ongebruikelijke S_N2 -f substitutiemechanisme als men gaat van sterke naar zwakke alcoholnucleofielen.

| Concluderend, beschrijft dit proefschrift het gebruik van experimentele en computationele chemie om de aard van reactieve intermediairen die betrokken zijn bij de vorming van glycosidische (suiker) bindingen te ontrafelen. Het onderzoek dat hier wordt beschreven, toont aan dat glycosyleringsreacties kunnen plaatsvinden via verschillende reactieve intermediairen, en de resulterende reactiepaden zijn vaak met elkaar in competitie. Karakterisering van deze tussenproducten en de bijbehorende reactiepaden draagt bij aan het begrijpen van de diastereomere uitkomst van glycosyleringsreacties. Er wordt aangetoond hoe oxocarbenium ionen stereoselectieve reacties kunnen aangaan en hoe de stereoselectiviteit afhankelijk is van het substituentpatroon en de nucleofiliciteit van de acceptor. Verder wordt onderzocht hoe interne stabilisatie van oxocarbenium ionen door naburige en externe acyl beschermende groepen stereoselectiviteit kan bieden. De mate van deze sturing hangt af van de eigenschappen van de deelnemende groep, de nucleofiliciteit van de acceptor en de configuratie van de donor. Al met al bieden deze studies nieuwe inzichten die kunnen worden gebruikt om beter donor-acceptorcombinaties en glycosyleringscondities te selecteren, met als doel de stereoselectiviteit van glycosyleringsreacties naar het gewenste product te sturen. |