

**Synthese und Charakterisierung cyclischer
"Acetyleno-saccharide"**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

r. O. Vasella
24.11.97

vorgelegt von

Roland Bürli

Dipl. Chem. ETH

geboren am 27. Juni 1967

von Baar (ZG)



CatE

angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. A. Vasella, Referent
Prof. Dr. F. Diederich, Korreferent

Zürich 1997

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt den Aufbau von zwei konstitutionsisomeren Cyclotrimeren und vier Cyclotetrameren aus einem 1,4-*cis*-diethinylierten 1,5-Anhydroglucit als Monomerem. Solche carbocyclischen Kohlenhydratmimetika können als Analoge der Cyclodextrine mit stark veränderter Grösse und Form des Hohlraumes betrachtet werden.

Die Synthese dieser Makrocyclen erforderte einen effizienten Zugang zum Monomeren, wobei der Schlüsselschritt in der Einführung des axialen Ethinylsubstituenten bestand. Da die herkömmliche Methode zur Einführung dieses Substituenten - eine nucleophile Substitution am anomeren Zentrum von Glycosylchloriden - nur in unbefriedigenden Ausbeuten zum gewünschten C-Glycosid führte, wurde nach einer besseren Lösung gesucht. Der Ringschluss von δ -Hydroxysulfonaten, die in γ -Stellung einen O-Substituenten tragen, ergab überraschend Tetrahydrofurane anstelle von Tetrahydropyranen. Durch Behandlung von γ -ethinylierten δ -Hydroxysulfonaten mit Base liessen sich zwar diethinylierte 1,5-Anhydrohexite gewinnen, doch genügten ihre Ausbeuten nicht unseren Anforderungen. Ein Versuch, den Ringschluss unter Anwendung der *Nicholas*-Reaktion durchzuführen, scheiterte an der ungenügenden Diastereoselektivität dieser Reaktion. Als Methode der Wahl zur Herstellung von axial ethinylierten 1,5-Anhydrohexiten erwies sich die intramolekulare, alkinylierende Acetalspaltung eines geeigneten 1,6-Anhydroglucosederivates. Mit dieser neuen Variante einer C-Glycosylierung liess sich das gewünschte monomere Dialkin **212** in acht Stufen, einer Gesamtausbeute von 36% und in Mengen von ca. 25 Gramm aus dem kommerziell erhältlichen Laevoglucosan (**125**) gewinnen.

Ausgehend von den allylierten Monomeren **148** und **153** gelang eine erste Synthese des C₃-symmetrischen Cyclotrimeren **90** in 25 Stufen und einer Gesamtausbeute von ca. 0.27% (aus **125**). Die Entallylierung bereitete jedoch Schwierigkeiten. Durch den Ersatz dieser Monomeren durch das Triol **212**, der Verwendung von Acetyl- und Methoxymethylgruppen als Schutzgruppen für die Hydroxygruppen und dem Einsatz des Trimethylgermyl/Trimethylsilyl-Paares als Alkylschutzgruppen liess sich die Gesamtausbeute verzehnfachen und die Synthese um zwei Stufen verkürzen. Die Moleküle des so erhaltenen Cyclotrimeren **90** sind im Kristall in Schichten angeordnet. Untersuchungen mit Hilfe der UV-Absorptionsspektroskopie und des Circular dichroismus deuten darauf hin, dass **90** mit KI₃ in wässriger Lösung einen Komplex bildet.

Das C₄-symmetrische Cyclotetramere **280** wurde in Analogie zur Synthese des Cyclotrimeren **90** dargestellt. Die lineare Abhängigkeit der optischen Drehung (α_D) von der Konzentration, sowie die Beobachtung, dass die Signale des Tetrameren **280** im ¹H-

NMR-Spektrum weitgehend konzentrationsunabhängig sind, lassen vermuten, dass **90** und **280** in wässriger Lösung keine starken Aggregate bilden.

Nach der Synthese der über Heterokupplungen aufgebauten Cyclooligomeren **90** und **280** wandten wir uns zunächst der Herstellung des ausschliesslich über Homokupplungen aufgebauten, D_2 -symmetrischen Cyclotetrameren **285** zu. Die Oligomerisierung und Cyclisierung des dimeren Dialkins **283** ergab das methoxymethylierte Cyclotetramere **284**, wobei das D_3 -symmetrische Cyclohexamere **286** und das D_4 -symmetrische Cyclooctamere **288** als Nebenprodukte gewonnen wurden. Die freien Cyclooligomeren **285**, **287** und **289** liessen sich in guten Ausbeuten aus den methoxymethylierten Vorläufern gewinnen.

Die Wasserlöslichkeit der Makrocyclen **285**, **287** und **289** hängt wie bei den Cyclo-dextrinen stark von der Ringrösse ab. So beträgt die Konzentration einer gesättigten Lösung des Tetrameren **285** 3.1 mM, während jene des Hexameren **287** auf 117 mM steigt und jene des Octameren **289** auf 2.8 mM sinkt. Es ist erwähnenswert, dass eine methanolische Suspension des Cyclooctameren **289** durch Behandlung im Ultraschallbad eine gelartige Masse bildet. Die kleineren Homologen zeigten keine ähnliche Neigung zur Gelbildung. Im Kristall sind die Moleküle des Cyclotetrameren **285** zu wasserhaltigen, antiparallel angeordneten Röhren gestapelt. Wie es eine Kraftfeldberechnung erwarten liess, liegen die vier Butadiingruppen von **285** nicht in einer Ebene. Das C_1 -symmetrische Cyclotrimere **292**, sowie die C_1 - und C_2 -symmetrischen Cyclotetrameren **301** und **304** wurden durch Hetero- und Homokupplung der Alkinsubstituenten hergestellt.

Das Cyclotetramere **285** bindet Adenosin in wässriger Lösung; die Komplexbildungskonstanten von **285** mit D- und L-Adenosin wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Titrationen ermittelt. Dabei wurde die Hochfeldverschiebung des in den Innenraum ragenden H-C(2) von **285** verfolgt; vermutlich ragt der aromatische Teil des Adenosins in den Innenraum des Makrocyclus, während der Riboseteil solvatisiert bleibt. In Übereinstimmung damit unterscheiden sich die freien Bindungsenthalpien der Assoziante von D- und L-Adenosin mit **285** nur unwesentlich voneinander.

Die C_1 - und C_2 -symmetrischen Cyclotetramere **301** und **304** binden D-Adenosin signifikant schwächer, was vermutlich auf die grösseren Abstände der einander gegenüberliegenden Butadiingruppen zurückzuführen ist. Diese Beobachtung zeigt, dass der Hohlraum nicht nur durch die Anzahl repetitiver Einheiten im Makrocyclus, sondern auch durch ihre unterschiedliche Anordnung im Ring gestaltet werden kann.

Eine weitere Möglichkeit, den Hohlraum zu verändern, besteht in der Einführung anderer funktioneller Gruppen. Dies wurde durch den Einbau einer 2,2'-Bipyridin-gruppe realisiert.

Summary

This work describes the synthesis of two isomeric cyclotrimers and four cyclotetramers from a 1,4-*cis*-diethynylated 1,5-anhydroglucitol monomer. Such carbocyclic carbohydrate mimics can be considered analogues of the cyclodextrins with profoundly modified cavities.

The synthesis of these macrocycles required an efficient access to the monomer with the key-step involving the introduction of the axial ethynyl substituent. As the known method to introduce this substituent - nucleophilic substitution at the anomeric centre of glycosyl chlorides - led to only moderate yields of the desired *C*-glycoside, an improved solution to this problem was required. The ring closure of δ -hydroxy-sulfonates bearing an *O*-substituent in γ -position surprisingly gave tetrahydrofurans instead of tetrahydropyrans. Base-promoted ring-closure of γ -ethynylated δ -hydroxy-sulfonates provided diethynylated 1,5-anhydrohexitols; however, the yields were poor. Ring closure by the *Nicholas* reaction resulted in a mixture of the axially and equatorially ethynylated tetrahydropyran. An intramolecular, alkynylating acetal-opening of a 1,6-anhydroglucose derivative proved to be the method of choice for the preparation of axially ethynylated 1,5-anhydrohexitols. This new *C*-glycosylation allowed the preparation of the dialkyne **212** in 8 steps, an overall yield of 36%, and in amounts of *ca.* 25 grams from the commercially available levoglucosan (**125**).

In a first synthesis, the C_3 -symmetric cyclotrimer **90** was prepared from the allylated monomers **148** and **153** in 25 steps and an overall yield of *ca.* 0.27% (from **125**). The deallylation, however, proved difficult. The overall yield was improved tenfold by using the triol **212** as a monomer, introducing acetyl- and methoxymethyl *O*-protecting groups, and the trimethylgermyl/trimethylsilyl pair as alkyne *C*-protecting groups. In the solid-state, the cyclotrimer **90** forms stacked layers. UV- and CD-investigations suggest that **90** forms a complex with KI_3 in aqueous solutions.

The C_4 -symmetric cyclotetramer **280** was prepared in analogy to the synthesis of the cyclotrimer **90**. The linear dependence of the optical rotation (α_D) on the concentration, and the observation that signals of the tetramer **280** in the 1H -NMR-spectrum are independent of the concentration suggest that **90** and **280** do not strongly self-assemble in water.

After the synthesis of the heterocoupled cyclooligomers **90** and **280**, the exclusively homocoupled D_2 -symmetric cyclotetramer **285** was prepared. Oligomerisation and cyclisation of the dimeric dialkyne **283** yielded the methoxymethylated cyclotetramer **284**, besides the D_3 -symmetric cyclohexamer **286** and the D_4 -symmetric cyclooctamer **288**. Treatment of these methoxymethylated macrocycles with HCl led in good yields to the deprotected cyclooligomers **285**, **287**, and **289**.

Similarly to the cyclodextrins, the water-solubility of the macrocycles **285**, **287**, and **289** depends strongly on their size. Thus, the concentration of a saturated solution of the tetramer **285** is 3.1 mM, while that of the hexamer **287** rises to 117 mM and that of the octamer **289** drops to 2.8 mM. Remarkably, a suspension of the cyclooctamer **289** in methanol forms a gel upon ultrasonication. The smaller homologues, *viz.* **285** and **287**, do not show a similar tendency towards gelation. In the solid-state, the tetramer **285** stacks to form antiparallel, water-containing tubes. As expected from force-field-calculations, the butadiyne groups are not in one plane.

The C_1 -symmetric cyclotrimer **292**, as well as the C_1 - and the C_2 -symmetric cyclo-tetramers **301** and **304** were prepared by hetero- and homocoupling of the ethynyl substituents.

The cyclotetramer **285** binds adenosine in aqueous solution; the association constants for the complexes of **285** with D- and L-adenosine were determined by $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopic titrations. The high-field shift of the signal of H-C(2) upon addition of adenosine suggests that the aromatic part of adenosine is bound in the cavity of **285**, while the ribosyl moiety is still solvated. This is supported by the fact that the free energies of binding for the complexes between D- and L-adenosine with **285** do not differ significantly.

The C_1 - and the C_2 -symmetric cyclotetramers **301** and **304** bind significantly more weakly to D-adenosine. This may be a consequence of the larger distances between the butadiyne groups opposite to each other. This observation shows that the cavity is influenced not only by the number of repetitive units in the cycle, but also by their arrangement.

A further possibility to influence the shape of the cavity is by introduction of other functional groups. This was realised by the introduction of a 2,2'-bipyridyl unit in a cyclic "acetyleno-saccharide".