



Doctoral Thesis

## De novo synthesis of uronic acid and 2-aminosugar building blocks

**Author(s):**

Adibekian, Alexander

**Publication Date:**

2008

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005731528> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr. 18025

**De Novo Synthesis of Uronic Acid and  
2-Aminosugar Building Blocks**

ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels  
DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der  
ETH ZÜRICH

vorgelegt von  
**Alexander Adibekian**  
M.Sc., Universität Hannover

geboren am 30. März, 1979  
in Eriwan, Armenien

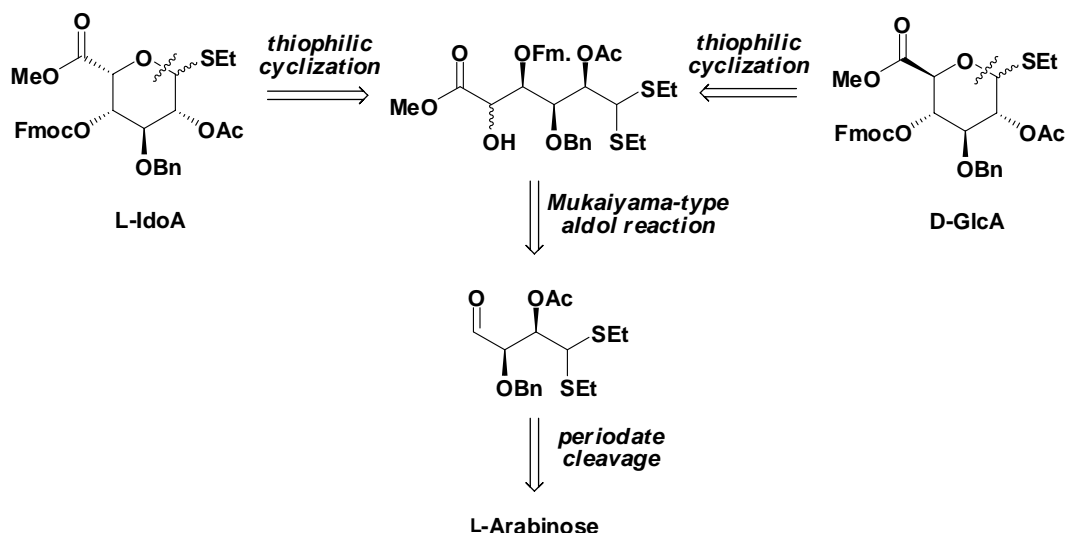
Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. Peter H. Seeberger  
Prof. Dr. Donald Hilvert

Zürich, 2008

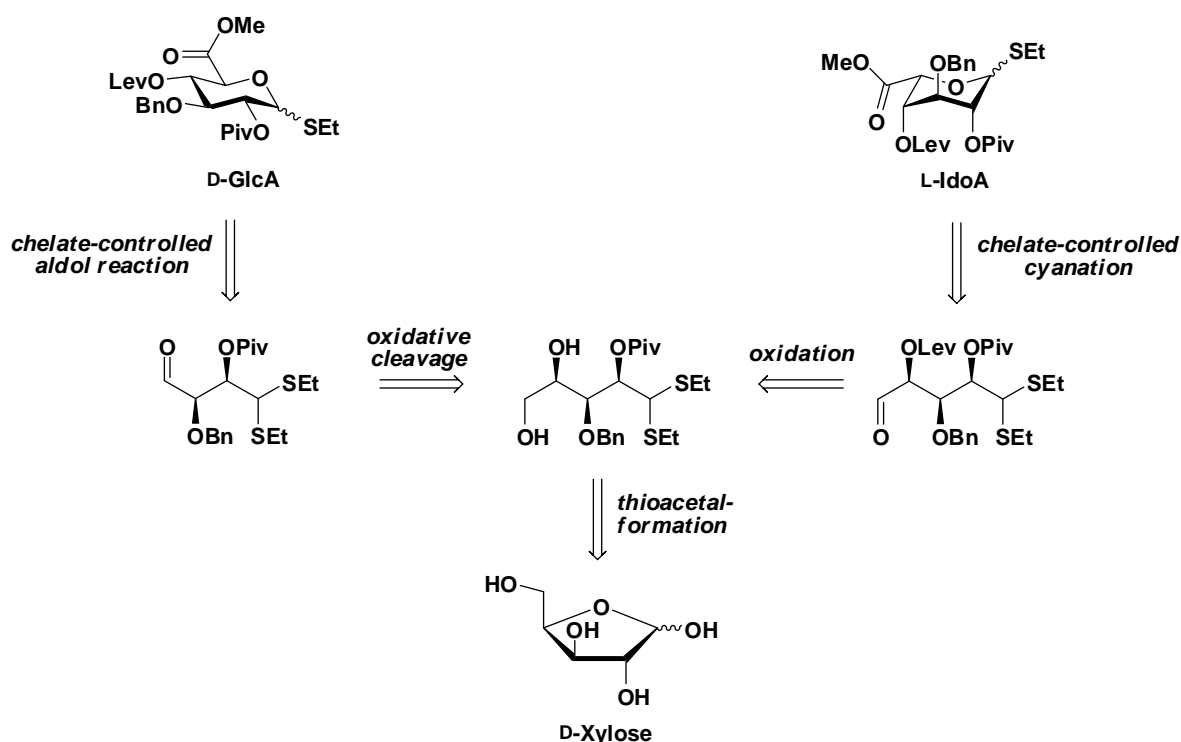
## Summary

The glycosaminoglycans (GAGs) are an important family of highly functionalized, linear, and negatively charged bioactive oligosaccharides that are ubiquitous components of animal connective tissue. Over the past 40 years, chemical methods for the assembly of all classes of GAGs have been developed. As a result, the need for substantial quantities of, and rapid access to fully functionalized building blocks has increased. The central theme of this Ph.D. thesis is the stereocontrolled synthesis of glycosaminoglycan building blocks from smaller substrates by C-C bond forming reactions, commonly referred to as *de novo* synthesis of sugars. Complementary to these synthetic efforts, the first synthesis of a spore surface pentasaccharide of *Bacillus anthracis* was developed. Finally, statistical analysis of mammalian sugars based on the carbohydrate database GLYCOSCIENCES.de was performed.

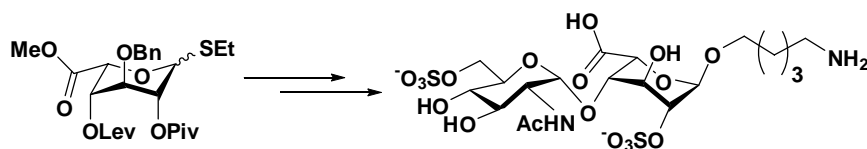
**The first part of this dissertation** describes two independent convergent synthetic approaches toward uronic acid monosaccharides, D-glucuronic acid (GlcA) and L-iduronic acid (IdoA). The first approach relied on a [4+2]-strategy employing a Mukaiyama aldol reaction between two different L-arabinose derived C4-aldehydes and a C2-nucleophile. In this way the *gluco*-configured aldol product was obtained selectively using MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O as chelating activator. However, it was not possible to optimize the reaction conditions in order to invert the selectivity of the aldol step towards the *ido*-product, which was obtained only as the minor diastereomer.



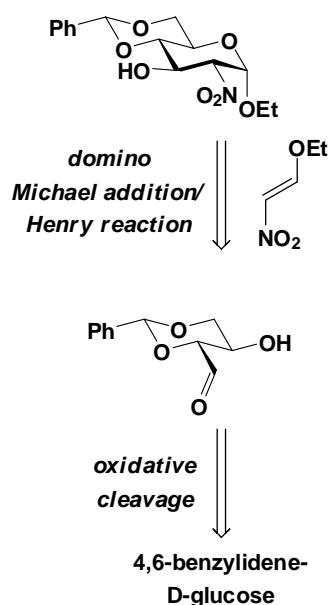
Thus, an alternative *de novo* approach to both uronic acids delivering the final L-iduronic acid building block in much higher yields was developed. A common advanced intermediate to both uronic acids was synthesized from cheap commercially available D-xylose in six steps. From this diol precursor, D-glucuronic acid was prepared in five steps including a highly selective  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -mediated aldol addition as key transformation.  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -mediated cyanation and subsequent Pinner reaction served as key steps to synthesize L-iduronic acid in eight steps.



In addition, the synthetic utility of the second *de novo* approach for construction of glycosaminoglycan oligosaccharides was demonstrated by assembly and deprotection of an *O*-sulfated and *N*-acetylated heparin disaccharide.

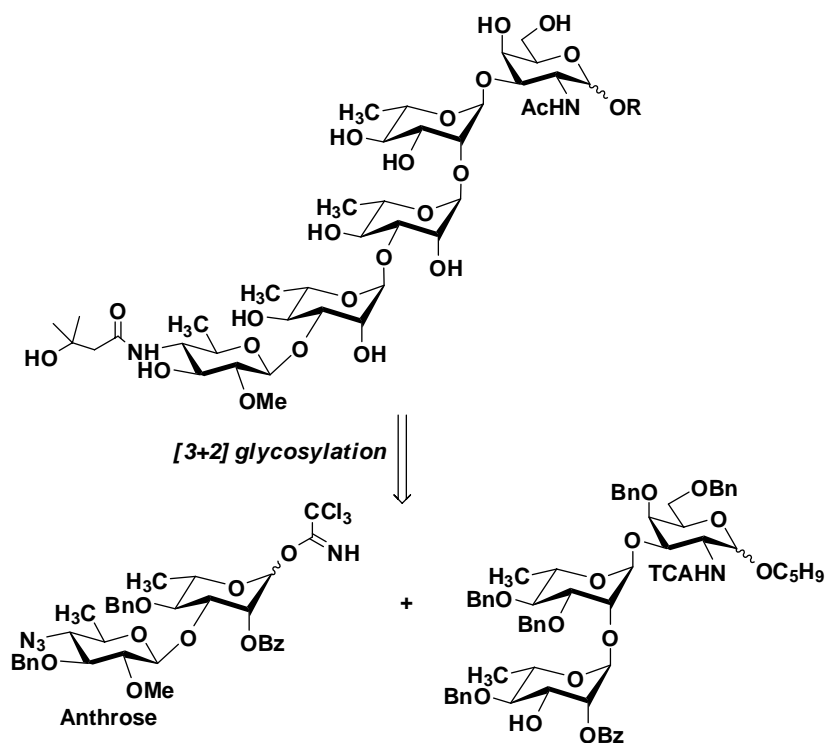


**The second part of this dissertation** describes the the preparation of the aminosugar building blocks. A novel domino Michael addition/Henry reaction between a  $\beta$ -hydroxyaldehyde and a nitroolefin yielded the *gluco*-configured ethyl glycoside in high yield and excellent diastereoselectivity. The ethyl glycoside was efficiently converted into the preparatively more valuable ethyl thioglycoside under mediation of  $\text{ZnI}_2$ .



**In the third part of this thesis** first synthesis of a spore surface pentasaccharide of *Bacillus anthracis* is described. In this context, an efficient synthetic route to the rare sugar anthrose was developed. The assembly of the pentasaccharide was successfully accomplished relying on a [3+2]-glycosylation strategy. Key to differentiation of the two amino groups was the

one-pot conversion of an *N*-trichloroacetyl into an *N*-acetyl group and simultaneous reduction of the azide to a free amine. This goal was achieved by excess tributyl tin hydride under radical-forming conditions.

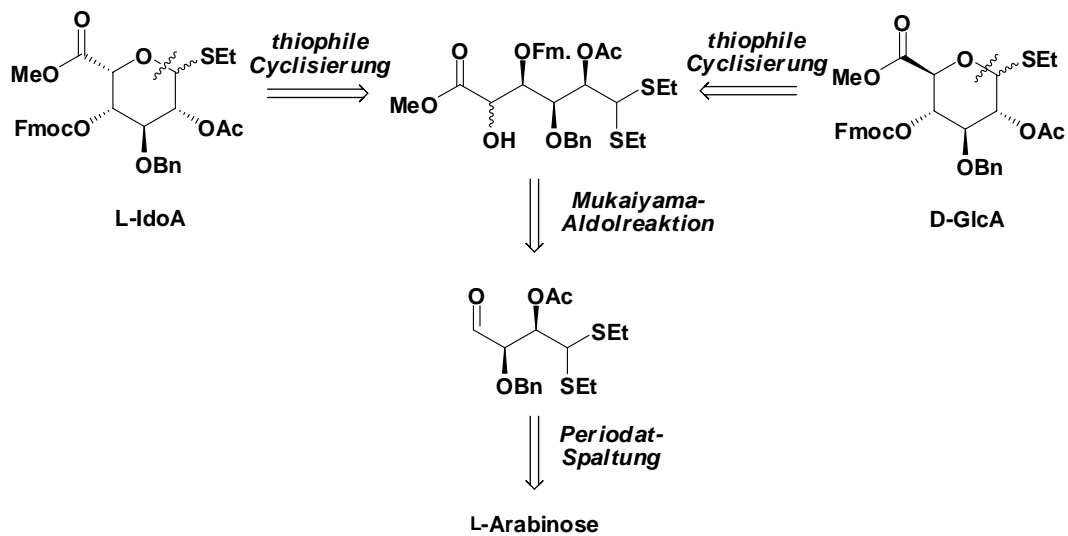


Finally, in the **fourth part of this thesis** an attempt to describe mammalian oligosaccharide diversity based on the glycan databank GLYCOSCIENCES.de is reported. Carbohydrate size, chain lengths and branching complexity have been examined. Analysis of monosaccharide connectivities within the oligomeric structures helped to identify a set of putative monosaccharide building blocks suitable for the linear solution- and solid-phase assembly of mammalian oligosaccharides.

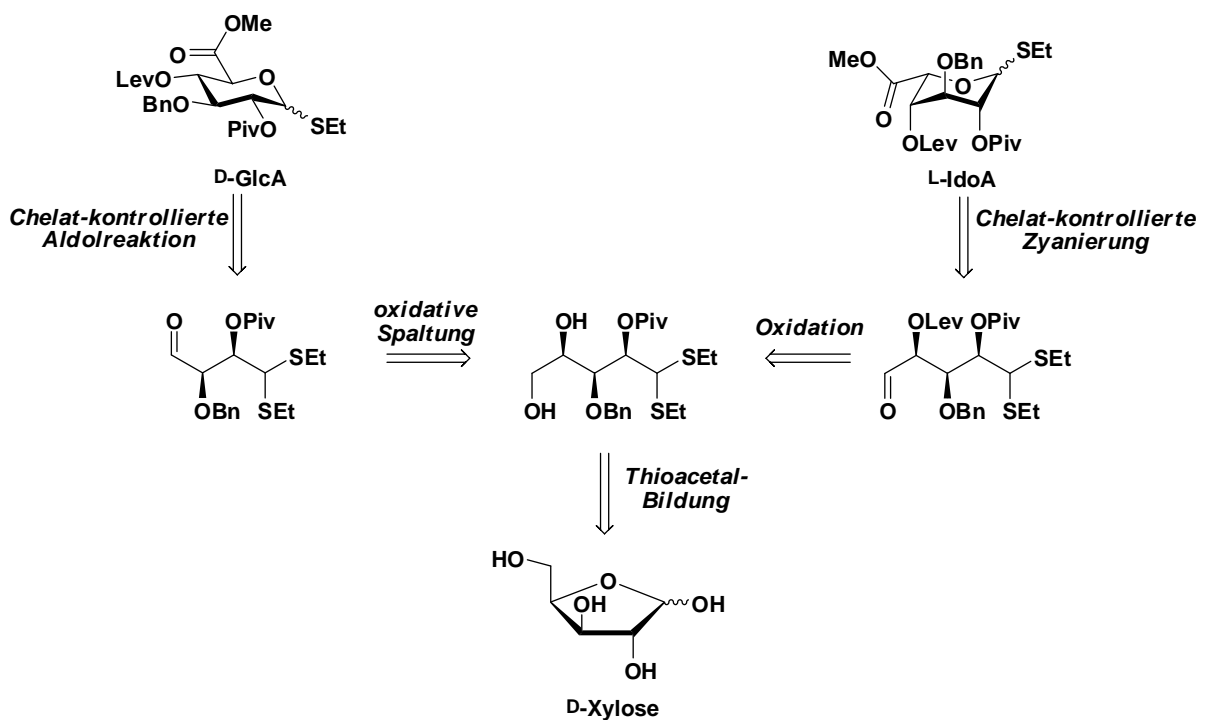
## Zusammenfassung

Glykosaminoglykane (GAG) sind lineare, hochfunktionalisierte und negativ geladene Oligosaccharide, die im tierischen Bindegewebe ubiquitär vorkommen. In den vergangenen vierzig Jahren wurden Methoden zur Darstellung aller Klassen von GAG entwickelt. Der Bedarf an grösseren Mengen sowie an schnellen, effizienten Synthesewegen zu selektiv geschützten Bausteinen ist folglich gestiegen. Im Mittelpunkt folgender Doktorarbeit steht der stereokontrollierte Aufbau von Glykosaminoglykan-Bausteinen aus kleineren Einheiten über C-C-Verknüpfungen, der als s.g. *De-Novo*-Synthese von Zuckern bezeichnet wird. Zusätzlich wurde die erste Synthese eines Pentasaccharids der *Bacillus anthracis*-Sporenoberfläche entwickelt. Abschliessend wurde eine statistische Analyse von Säugetierzuckern basierend auf der Kohlenhydraten-Datenbank GLYCOSCIENCES.de durchgeführt.

**Der erste Teil der vorliegenden Dissertation** beschreibt zwei unabhängige konvergente Synthesewege zu den beiden Uronsäuren, der D-Glucuronsäure (GlcA) und der L-Iduronsäure. Der erste Ansatz basiert auf einer [4+2]-Strategie. Hierbei werden zwei C4-Aldehyde, die aus L-Arabinose dargestellt wurden, über die Mukaiyama-Reaktion mit einem C2-Nukleophil verknüpft. Mit Hilfe des Chelat-bildenden  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  konnte das *gluco*-konfigurierte Aldolprodukt selektiv erhalten werden. Leider konnten die Reaktionsbedingungen zur Synthese von *ido*-konfiguriertem Aldolprodukt nicht optimiert werden, sodass dieses nur als Nebendiastereomer erhalten wurde.

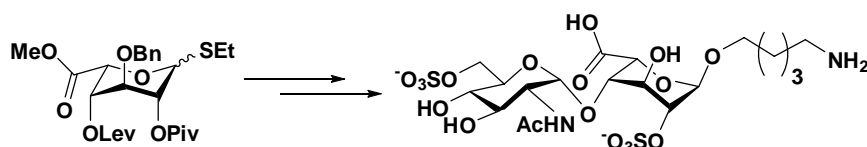


Darauffolgend wurde eine alternative Synthese von beiden Uronsäuren entwickelt. Diese liefert die L-Iduronsäure in deutlich höherer Gesamtausbeute. Ein gemeinsames Intermediat für beide Uronsäuren wurde ausgehend von günstiger D-Xylose in sechs Stufen hergestellt. Ausgehend von dem Diol wurde die Glucuronsäure in fünf Stufen über eine hochselektive  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Aldolreaktion als Schlüsselschritt dargestellt.  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Zyanierung sowie darauffolgende Pinner-Reaktion dienten als Schlüsselreaktionen auf dem Weg zur Iduronsäure in acht Schritten.

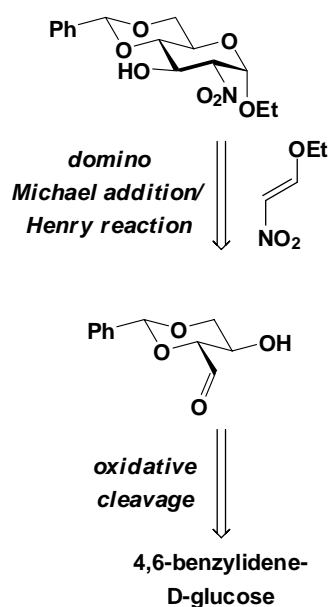




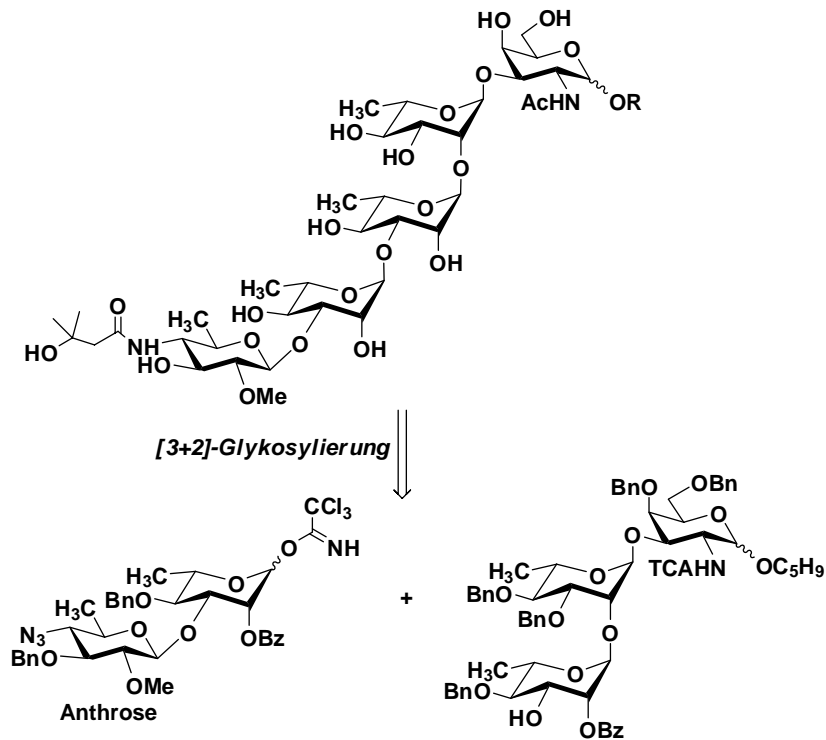
Der synthetische Nutzwert des zweiten synthetischen Ansatzes wurde durch den Aufbau und Entschützung eines *O*-sulfatierten und *N*-acetylierten Heparin-Disaccharids aufgezeigt.



Im zweiten Teil der Dissertation wird die Darstellung von Aminozucker-Bausteinen beschrieben. Eine neuartige Domino-Michael/Henry-Reaktion zwischen einem  $\beta$ -Hydroxyaldehyd und einem Nitroolefin lieferte das *gluco*-konfigurierte Ethyl-Glykosid in hoher Ausbeute und exzellenter Diastereosektivität. Das Ethyl-Glykosid wurde mit Hilfe von ZnBr<sub>2</sub> hocheffektiv in das aus präparativer Sicht wertvollere Thioethyl-Glykosid überführt.



Der dritte Teil beschreibt die erste Synthese des *Bacillus anthracis*-Pentasaccharids. Hierfür wurde zunächst eine effiziente Route zum seltenen Zucker Anthrose entwickelt. Der Aufbau des Pentasaccharids gelang erfolgreich über eine [3+2]-Glykosylierung. Beide Aminogruppen wurden über eine Reduktion des *N*-Trichloracetats in das *N*-Acetat sowie Reduktion des Azids zum Amin im Eintopf-Verfahren differenziert. Dieses Ziel konnte mit einem Überschuss an Tributylzinnhydrid unter radikalischen Bedingungen erreicht werden.



**Im vierten Teil der Dissertation**, schliesslich, wurde ein Versuch unternommen die Säugetierzucker anhand der Datenbank GLYCOSCIENCES.de zu beschreiben. Dabei wurden die Grösse, Kettenlänge sowie Verzweigungen der Kohlenhydrate berücksichtigt. Die Analyse der Verknüpfungen zwischen den einzelnen Monosacchariden verhalf zur Aufstellung einer Liste von Monosaccharid-Bausteinen, die zum Aufbau von Oligosacchariden in Lösung und auf der Festphase verwendet werden können.