

Diss. ETH No. 11383

TOWARDS OLIGOSACCHARIDE ANALOGUES OF CELLULOSE

A dissertation

Submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY

(ETH) ZURICH

for the degree of Doctor of Natural Sciences

presented by

JAWAD ALZEER
M.Sc. Univ. of Karachi
11.10.1963 Hebron
from Palestine

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. A. Vasella, examiner

Prof. Dr. F. Diederich, co-examiner

Zürich 1995

SUMMARY

It is proposed to study the influence of intra- and interresidue H-bonds on the structure and properties of polysaccharides by comparing them to a series of systematically modified oligosaccharide analogues where some or all of the O-C(1) units are replaced by a buta-1,3-diyne-1,4-diyl group. This group is long enough to interrupt the interresidue H-bonds and chemically versatile; it allows a binomial synthesis.

Several variations of the synthesis of the simplest monomeric unit that is required for the synthesis of one of the cellulose analogues are described. In the first variant, treatment of the epoxide **105** with $\text{LiMe}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi}/\text{Et}_2\text{AlCl}$ according to a known procedure gave the desired alkyne **106** besides **107**, resulting from a neighbouring group participation of the MeOCH_2O group. Using Me_3Al instead of Et_2AlCl increased the yield and selectivity of the ring opening. Deprotection of **106** (\rightarrow **111**), dibenylation (\rightarrow **115**), and acetolysis led to the diacetate **116** which was partially deacetylated (\rightarrow **117**) and oxidised to the lactone **118**. Addition of $(\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi})/\text{TiCl}_4$ afforded the anomeric hemiketals **119** (α -D/ β -D = 3:2) which were deoxygenated to the dialkyne **120**. This synthesis of the monomers was shortened by treating the hydroxyacetal **129** (from **106**) with $(\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C})_3\text{Al}$ (*Scheme 30*); formation of the alkyne **130** (70%) by retentive alkynylating acetal cleavage is rationalised by postulating a participation of HOC(3). The synthesis was further improved by substituting the MeOCH_2O by the $(i\text{Pr})_3\text{SiO}$ group (*Scheme 32*); the epoxide **131** from **104** yielded 85% of the alkyne **132** which was transformed, on the one hand, *via* **133** into the dibenzyl ether **115** and, on the other hand, after C-desilylation (\rightarrow **134**) into the dialkyne **135**. Finally, combined alkynylating opening of the oxirane and the 1,3-dioxolane rings of **131** with excess

$\text{Et}_2\text{AlC}\equiv\text{CSiMe}_3$ led directly to the monomer **137** which is thus available in two steps and 77% yield from **104** (*Scheme 33*).

The $\text{Me}_3\text{Si-C}(1)$ bond of the bis-trimethylsilylethynylated anhydro-ditol **137** was regioselectively cleaved with BuLi to yield **144/145**, while AgNO_2/KCN in MeOH cleaved the $\text{Me}_3\text{Si-C}(2')$ bond, leading to **135**. Both Me_3Si groups were removed with NaOH in MeOH (\rightarrow **147**), the (*i*-*Pr*) $_3\text{Si}$ group was selectively cleaved with HCl in aq. MeOH (\rightarrow **146**); all silyl substituents were removed with Bu_4NF (\rightarrow **148**). Oxidative dimerisation of either **144** or **135**, or of a mixture of **144/146** yielded only the homodimers **149** and **150**; treatment of **150** with AgNO_2/KCN yielded **151**, deprotection proceeding much more slowly than the cleavage of the $\text{C}(2')\text{Me}_3\text{Si}$ group of **137**.

The iodoalkyne **154**, required for the cross coupling with **135** according to *Cadiot-Chodkiewicz* and *Wityak-Chan*, was prepared by deprotection of **144/145** to **152**, methoxymethylation (\rightarrow **153**), and iodination. Cross-coupling yielded mostly **156**, besides the homodimer **155**. Similarly, cross coupling of **154** and **159** (obtained from **145**) led to **160** and **155**. The structure of **160** was established by X-ray analysis, showing a $\text{C}(6)\text{-C}(5')$ distance of 5.2 Å. The conditions for desilylating **137** were applied to **156**, and led regioselectively to **161** (AgNO_2/KCN), **162** (aq. NaOH), **164** (Bu_4NF), and **163** (HCl/MeOH). Attempted deprotection of the propargylic ether moiety with BuLi , however, failed. The dimer **164** was further deprotected to **165**.

Cleavage of the benzyloxy groups was then studied. Acetolysis ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Me}_3\text{SiOTf}$) transformed **169** into **174**, which was desilylated to **175**, while thiolysis of **169** led to a mixture of **171** and **172**. The tetraacetate **175** has also been obtained from **169** via **170**. Acetolytic debenzylation of the dimer **176**, obtained from **170**, gave **177** (83%), which was deacetylated to **178**. Cross coupling of the alkyne **135** and the bromoalkyne **179**, obtained from **170**, yielded **180**; again, acetolysis proceeded well, leading to **181**. The cellobiose derivative **184** was prepared from the lactone **182** via **183**. The glycosidic linkage of **184** proved resistant to the conditions of acetolysis, leading to **185**. Acetolysis of the benzylated thiophene **186** (from **176** with Na_2S) yielded the octaacetate **187**, but proceeded in substantially lower yields (50%). NaSMe in toluene leads to regioselective de-C-

silylation of the bis(trimethylsilyl (Me₃Si) ethynyl) saccharide **137**, but to decomposition of butadiynes such as **156** or **200**.

We have therefore combined the reagent-controlled, regioselective desilylation of **137** and of **200** (AgNO₂/KCN) with a substrate controlled regioselective de-C-silylation, based on C-silyl groups of different size. This combination was studied with the fully protected **188** which was mono-desilylated to **189** or to **159**. Triethylsilylation of **159** (→ **195**) was followed by removal of the Me₃Si group (→ **196**). Introduction of a *tert.*-butyldimethylsilyl (TBDMS) group (→ **197**) and removal of the triethylsilyl (TES) group yielded **198**; these high-yielding transformations proceed with a high degree of selectivity.

Iodination of **189** gave **190**; this was coupled with **159** to the homodimer **199** and the heterodimer **200**, which was desilylated to **204**. The second building block for the tetramer was obtained by coupling **201** (from **196**) with **159**, leading to **202** and **203**. Removal of the Me₃Si group (→ **206**) and iodination led to **207** which was coupled with **204** to the homotetramer **208** and the heterotetramer **209**. Deprotection of **209** gave **210**, which was, on the one hand, iodinated to **211**, and, on the other hand, protected as the C-TBDMS alkyne **212**. Removal of the TES group and coupling afforded the homooctamer **214** and the heterooctamer **215**. Yields of iodination, silylation, and desilylation were consistently high, while heterocoupling proceeded in only 50–64%.

Cleavage of the (iPr)₃SiO- and MeOCH₂O- groups of **199** (→ **216**), **202** (→ **217**), **208** (→ **218**) and **214** (→ **219**) proceeded in high yields. Complete deprotection in two steps of the heterocoupling products **203** (→ **220** → **165**), **209** (→ **221** → **222**), and **215** (→ **223** → **224**) gave the unprotected dimer **165**, tetramer **222**, and octamer **224** in high yields. Only the dimer **165** is soluble in H₂O; the ¹H-NMR spectra of **165**, **222**, and **224** in D₆-DMSO (relatively low concentration) show no signs of association.

ZUSAMMENFASSUNG

Um den Einfluss von inter- und intramolekularen Wasserstoffbrücken auf die Struktur und die Eigenschaften von Polysacchariden zu untersuchen, wird vorgeschlagen, systematisch modifizierte Oligosaccharidanalogue herzustellen. Dabei sollen Buta-1,3-diy-1,4-diyl-Gruppen einen Teil oder alle der glycosidisch gebundenen Sauerstoffzentren (O-C(1)) ersetzen. Buta-1,3-diy-1,4-diyl-Gruppen sind lang genug, um die Wasserstoffbrückenbildung zu unterdrücken und können leicht modifiziert werden; im weiteren erlauben sie eine binominale Synthese.

Mehrere Wege zur Herstellung der Monomereinheit werden beschrieben. Die Behandlung des Epoxids **105** (aus **104**) mit $\text{LiMe}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi}/\text{Et}_2\text{AlCl}$ [170] ergab neben dem Alkin **106** den Methylether **107**, das Produkt einer Nachbargruppenbeteiligung der MeOCH_2O -Gruppe. Durch den Austausch von Et_2AlCl gegen Me_3Al wurde Ausbeute und Selektivität der Ringöffnung erhöht. Entschützen von **106** (\rightarrow **111**), Dibenzilylierung (\rightarrow **115**), und Acetolyse führten weiter zum Diacetat **116**, welches selektiv entacetyliert (\rightarrow **117**) und zum Lacton **118** oxidiert wurde. Die Addition von $(\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CLi})/\text{TiCl}_4$ an die Lacton-carbonylgruppe führte zu den Halbacetalen **119** (α -D / β -D = 3:2), welche durch reduktive Enthydroxylierung in das Dialkin **120** übergeführt wurden. Die Synthese der Monomere wurde durch die Behandlung des Hydroxyacetals **129** (aus **106**) mit $(\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C})_3\text{Al}$ (*Schema 30*) verkürzt; die Bildung des Alkins **130** (70%) durch Öffnung des Acetals unter Retention wird mit einer Nachbargruppenbeteiligung von HOC(3) erklärt. Die Synthese wurde durch den Ersatz des MeOCH_2O durch den $(i\text{Pr})_3\text{SiO}$ - Substituenten verbessert (*Schema 32*). Das Alkin **132** wurde in einer Ausbeute von 85% aus dem Epoxid **131** (aus **104**) erhalten. **132** wurde einerseits über **133** in den Dibenzylether **115** und andererseits nach C-Desilylierung (\rightarrow **134**) in das Dialkin **135** übergeführt. Die Öffnung des Oxiran- und des 1,3- Dioxolan-Rings von **131** mit einem Überschuss an $\text{Et}_2\text{AlC}\equiv\text{CSiMe}_3$ führte direkt zum Monomeren **137** (77% aus **104**) (*Schema 33*).

Das bis-trimethylsilylethynlierte Anhydroaldit **137** wurde durch die Einwirkung von BuLi an C(1) regioselektiv zu **144/145** entschützt, während AgNO₂/KCN in MeOH zur komplementär regioselektiven Entfernung der Me₃Si- Gruppe an C(2') führte (→ **135**). Beide Me₃Si Gruppen wurden mit NaOH in MeOH (→ **147**) entfernt. Die (i-Pr)₃Si Gruppen wurden selektiv mit HCl in aq. MeOH (→ **146**) abgespalten. Alle Silylgruppen lassen sich mit Bu₄NF (→ **148**) abspalten. Die oxidative Dimerisierung von **144** oder **135**, bzw. einem Gemisch von **144** und **146** ergab ausschliesslich die Homodimeren **149** und **150**. Die Behandlung von **150** mit AgNO₂/KCN führte zu **151**; diese Abspaltung der Schutzgruppe verlief bedeutend langsamer als die jene der Me₃Si-Gruppe an C(2') in **137**. Die regio-selektive Entsilylierung mit BuLi liess sich nicht auf Butadiyne übertragen.

Das Iodoalkin **154**, welches für die Kreuzkupplung gemäss *Cadiot-Chodkiewicz* und *Wityak-Chan* mit **135** benötigt wurde, liess sich durch Abspaltung der Schutzgruppe aus **144/145** (→ **152**), Methoxymethylierung (→ **153**), und Iodierung erhalten. Die Kreuzkupplung ergab neben dem Homodimeren **155** vorwiegend **156**. Die Kreuzkupplung von **154** und **159** (aus **145**) führte zu **160** und **155**. Die Struktur von **160** wird durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt (Abstand C(6)-C(5') = 5.2 Å). Die regio-selektive Entsilylierung von **156** (AgNO₂/KCN) führte zu **161**, **162** (aq. NaOH), **164** (Bu₄NF) oder **163** (HCl/MeOH). Die selektive C-Desilylierung der silylierten Propargylethergruppe mit BuLi schlug jedoch fehl. Das Dimere **164** wurde zu **165** entsilyliert.

Die Spaltung der Benzyloxygruppen wurde als nächstes untersucht. Die Acetolyse (Ac₂O)/Me₃SiOTf von **169** führte zu einem Gemisch von **171** und **172**. Das Tetraacetat **175** wurde auch aus **169** über **170** erhalten. Die acetolytische Debenzylierung der Dimeren **178**, welches aus **170** erhalten wurde, ergab **177** (83%), das zu **178** entacetyliert wurde. Die Kreuzkupplung des Alkins **135** mit dem Bromoalkin **179** (aus **170**) ergab **180**; die Acetolyse führte erneut in hohen Ausbeuten zu **181**. Das Cellobiose-derivat **184** wurde aus dem entsprechenden Lacton **182** über **183** hergestellt. Es wurde unter acetolytischen Bedingungen in **185** übergeführt, wobei die glycosidische Bindung nicht angegriffen wurde. Die Acetolyse des benzylierten Thiophens **186** (aus **176** mit Na₂S) ergab

das Octaacetat **187**, allerdings in einer mässigen Ausbeute (50%). NaSMe in Toluol führte zur regioselektiven Ent-C-silylierung des disilylierten Saccharids **137**; Butadiyne wie **156** und **200** wurden unter diesen Bedingungen zerstört.

Daraufhin wurde die Reagenzien-kontrollierte, regioselektive Entsilylierung von **137** und **200** (AgNO_2/KCN) mit einer Substrat-kontrollierten regioselektiven Ent-C-silylierung kombiniert; dazu wurden C-Silyl Schutzgruppen unterschiedlicher Grösse eingesetzt. Das vollständig geschützte Saccharid **188** wurde zu **189** und **159** monodesilyliert. Die Triethylsilylierung von **159** (\rightarrow **195**) und die Abspaltung der Me_3Si -Gruppe ergab **196**. Die Einführung einer *tert*-Butyldimethylsilyl- (TBDMS) Gruppe (\rightarrow **197**) und die Abspaltung der Et_3Si -Gruppe ergaben **198**. Diese Umwandlungen verlaufen mit guter Ausbeute und Regioselektivität.

Die Iodierung von **189** ergab **190**, welches mit **159** zum Homodimeren **199** und dem Heterodimeren **200** gekuppelt wurde. Das Heterodimere wurde zu **204** entsilyliert. Der zweite Baustein für die Synthese des Tetrameren wurde durch Kupplung von **201** (aus **196**) mit **159** erhalten. Die TMS Gruppe des Heterodimeren **203** wurde abgespalten und das terminale Alkin **206** wurde iodiert (\rightarrow **207**). Die Kupplung von **207** und **204** ergab das Homotetramere **208** und das Heterotetramere **209**. Die Abspaltung der Me_3Si -Gruppe von **209** ergab **210**, welches einerseits zu **211** iodiert und andererseits zum C-TBDMS geschützten Alkin umgesetzt wurde. Die Abspaltung der Et_3Si Gruppe, gefolgt von der Kreuzkupplung, ergab das Homooctamere **214** und das Heterooctamere **215**. Die Ausbeuten bei der Iodierung und Abspaltung der Schutzgruppen waren gut, während die Alkinkupplungen in nur 50-64% zu den gewünschten Heterokupplungsprodukten führten.

Die Abspaltung der (i-Pr) $_3\text{SiO}$ - und MeOCH_2O - Gruppen von **199** (\rightarrow **216**), **202** (\rightarrow **217**), **208** (\rightarrow **218**) und **214** (\rightarrow **219**) verliefen in hohen Ausbeuten. Die Heterokupplungsprodukte **203** (\rightarrow **220** \rightarrow **165**), **209** (\rightarrow **221** \rightarrow **222**) und **215** (\rightarrow **223** \rightarrow **224**) wurden in zwei Stufen vollständig entschützt und ergaben das Dimere **165**, das Tetramere **222** und das Octamere **224** in hohen Ausbeuten. Nur das Dimere **165** ist wasserlöslich. Die $^1\text{H-NMR}$ Spektren von **165**, **222** und **224** in $\text{D}_6\text{-DMSO}$ (rel. tiefe Konzentration) zeigen keine Anzeichen von intermolekularen Assoziationen.