

Synthese und konformationelle Analyse von D-Altropyranosederivaten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Clemens Lütjohann

aus Kiel



Otto Diels-Institut für Organische Chemie
Kiel 2025

Erstgutachterin: Prof.in. Dr.in Thisbe K. Lindhorst

Zweitgutachter: Prof. Dr. Frank Sönnichsen

Termin der Disputation: 06.06.2025

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von
Prof.in Dr.in Thisbe K. Lindhorst
am Otto Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
im Zeitraum von
August 2019 bis April 2025 angefertigt.

Abstract

D-Altrose is a rare sugar that exhibits a conformational equilibrium between the chair conformers 4C_1 and 1C_4 due to its low ring inversion energy. Its conformational properties make it a promising starting point for the design of a conformational switch that is capable to reversibly change between ring conformers. However, despite its intriguing conformational behaviour, D-altrose has widely been neglected in glycochemistry. Hence, this work aimed to establish analytical methods for the conformational analysis of altrose and to provide synthetic approaches to modify its conformational properties.

Since D-altrose is rarely found in nature, it must be synthesised from other sugars. Two methods proved to be particularly suitable: the 2,3-epoxidation of a methyl glucoside followed by subsequent *trans*-diaxial opening as well as the Lattrell-Dax epimerisation of the 3-OH group of α -D-mannopyranosides. With these altrosides in hand, the synthesis of altrosyl acceptors and O-(D-altropyranosyl)-trichloroacetimidates as altrosyl donors was achieved, enabling the preparation of the first α -linked methyl (1 \rightarrow 2)-, (1 \rightarrow 3)-, (1 \rightarrow 4)- and (1 \rightarrow 6)-altrobiosides. Subsequent NMR-based conformational analysis of these altrobiosides revealed that the regiochemistry of the glycosidic linkages significantly influences the observed conformational equilibria. Additionally, the altrosyl donor β -O-(D-altropyranosyl) trichloroacetimidate was found to exhibit a conformational dynamic.

Thus, vibrational circular dichroism (VCD), NMR and microwave spectroscopy (MW) were employed for a detailed conformational analysis of the methyl α -D-altroside and the α - and β -O-(D-altropyranosyl) trichloroacetimidates. To accurately interpret the NMR coupling constants and MW data, reference data was obtained from an optimised computational workflow. Fitting theoretical with experimental coupling constants revealed that both α -altrosides predominantly adopt the 4C_1 conformation in solution, whereas the conformation of the β -O-(D-altropyranosyl) trichloroacetimidate is equally balanced between both chairs. To further shift this equilibrium toward the 1C_4 conformation, the sugar ring was modified with substituents of varying electronegativity and their influence on the ring conformation studied.

Another particular focus of this work lied on the investigation of the kinetics of an intramolecular *para*-nitrophenyl (PNP) migration in methyl glycosides. This study demonstrated that the flexibility of the sugar ring strongly affects the rate constants. For migration between *cis*-oriented hydroxyl groups, the rate constant followed the trend Alt>Man>Gal>Glc, correlating with increasing ring inversion energy of the glycosides. Furthermore, the impact of conformational dynamics on PNP migration was particularly evident in the migration between the 2- and 3-positions of altrose. Since migration in 4C_1 is hindered due to the *trans*-diaxial orientation of the hydroxyl groups, a conformational change of the ring must occur to enable the transfer.

This work contributes in expanding the chemistry of altrosides as well as establishing methods for the analysis of conformational equilibria which occur in the altrose series and are also becoming increasingly important for the chemistry and biology of glycans.

Kurzfassung

D-Altrose ist ein seltener Zucker, der aufgrund einer niedrigen Ringinversionsenergie ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den inversen Sesselkonformeren 4C_1 und 1C_4 zeigt. Diese Eigenschaft macht sie zu einem guten Ausgangspunkt für die Entwicklung von Konformationsschaltern, die reversibel zwischen Konformeren wechseln können. Trotz ihrer interessanten konformationellen Eigenschaften ist die D-Altrose jedoch glycochemisch kaum erforscht. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, grundlegende analytische Methoden zur Konformationsanalyse der Altrose sowie synthetische Methoden beizutragen, um die konformationellen Eigenschaften der Altrose zu untersuchen und zu beeinflussen.

Da D-Altrose in der Natur kaum vorkommt, wurde sie synthetisch aus anderen Zuckern zugänglich gemacht. Zwei Methoden erwiesen sich dabei als besonders geeignet: die 2,3-Epoxidierung eines Methylglucosids mit anschließender *trans*-diaxialer Öffnung des Epoxidrings, sowie die Lattrell-Dax-Epimerisierung der 3-OH-Gruppe von α -D-Mannosiden. Ausgehend von den so erhaltenen D-Altrosiden konnten sowohl Altropyranosylakzeptoren als auch die O-(D-Altropyranosyl)-trichloroacetimide als Glycosyldonor hergestellt werden, die für die Synthese von (1 \rightarrow 2)-, (1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 4)- und (1 \rightarrow 6)-verknüpften Altrobiosiden eingesetzt wurden. Eine NMR-gestützte Konformationsanalyse der Altrobioside ergab, dass die Regiochemie der glycosidischen Bindungen maßgeblich das beobachtete Konformationsgleichgewicht beeinflusst. Zudem zeigte auch das als Donor eingesetzte β -Altropyranosyltrichloroacetimidat ein Gleichgewicht zwischen den komplementären Sesselkonformeren.

Zur detaillierten Konformationsanalyse des Methyl- α -D-altrosids und der Altropyranosyltrichloroacetimide kamen dann sowohl Vibrational Circular Dichroism- (VCD) als auch NMR- und Mikrowellenspektroskopie (MW) zum Einsatz. Um die NMR-Kopplungskonstanten und MW-Daten korrekt zu interpretieren, wurde in einer Kooperationsarbeit ein optimierter Workflow entwickelt, der berechnete Referenzdaten bereitstellte. Die Korrelation von computerchemischen mit experimentellen Daten zeigte, dass in Lösung beide α -Altroside bevorzugt die 4C_1 -Konformation annehmen, während das β -Altropyranosyltrichloroacetimidat eine Gleichverteilung der Sesselkonformere aufweist. Um das Gleichgewicht weiter in Richtung der 1C_4 -Konformation zu verschieben, wurden Substituenten von unterschiedlicher Elektronegativität eingeführt und deren Einfluss auf die Ringkonformation untersucht.

Ein besonderes Augenmerk dieser Arbeit lag außerdem auf der Untersuchung der Reaktionskinetik der intramolekularen Arylgruppenwanderung in O-(*para*-Nitrophenyl (PNP))-substituierten Methylglycosiden. Diese Studie zeigte, dass die Flexibilität des Zuckerrings einen starken Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. So nahm bei der Migration zwischen *cis*-ständigen

Hydroxygruppen die Geschwindigkeit der Migration in der Reihenfolge Alt>Man>Gal>Glc ab, was mit der steigenden Ringinversionsenergie der Glycoside korreliert. Der Einfluss der Konformationsdynamik auf die PNP-Migration wurde auch bei der Wanderung zwischen der 2- und 3-Position in Altrose deutlich. Da eine Migration in der 4C_1 -Konformation aufgrund der *trans*-diaxialen Orientierung der Hydroxygruppen nicht möglich ist, muss eine konformationelle Änderung des Rings erfolgen, um eine Übertragung zu ermöglichen.

In dieser Arbeit werden neue Beiträge zur Chemie der Altrose sowie methodische Ansätze zur Analyse von Konformerenmischungen vorgestellt, die besonders in der Altro-Reihe auftreten, aber auch für die Chemie und Biologie der Glycane zunehmend an Bedeutung gewinnen.