

„Synthese komplexer Steroidsaponin-Mimetika“

René Suhr, Dissertation, Universität Hamburg 2001

Zusammenfassung

Pflanzliche Extrakte und daraus gewonnene Naturstoffe weisen durch Coevolution der Pflanzen mit verschiedenen Schädlingsorganismen ein breites Spektrum biologischer Wirkungen mit einem hohen Potential für medizinische Anwendungen auf. Eine in Wirkung und Gesamtstruktur besonders diversifizierte Stoffklasse ist die der Saponine, komplexe Glycoside mit Steroid-, Steroidalkaloid- oder Triterpenaglyconen, die vermutlich den Charakter von Defensivstoffen haben. Als Grundbausteine finden sich eine relativ überschaubare Anzahl verbreiteter Monosaccharide sowie die vielfältig variierten Sapogenine. Systematische Untersuchungen zur Konstitution und Wirkung dieser interessanten Stoffklasse u. A. von den Arbeitsgruppen um Sashida und Mimaki zeigten, daß das sogenannte OSW-1 (**13**) sowie das benzylierte α -L-Rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3 β)-22-homo-23-nor-cholestan-Derivat (**21**) ein hohes cytostatisches Potential bei gleichzeitiger Verträglichkeit gegenüber nicht-transformierten Zellen aufweisen. Ferner wurde u. a. von Shao *et al.* das bidesmosidische Chacotriose-Steroidsaponin mit 26-O-Glucosid (**24**) als Komponente mit ebenfalls vielversprechendem cytostatischem Potential aufgeklärt.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stand die Synthese dreier aus den obigen Verbindungen abgeleiteter Mimetika, insbesondere der komplexen z. T. acylierten Saccharidteile und deren Bindung an vereinfachte Steroidakzeptoren.

Hierzu wurden verschiedene Monosaccharid-Derivate der D-Xylopyranose, L-Arabinopyranose, D-Glucopyranose und L-Rhamnopyranose in Form ihrer Thioglycoside und (Thio-) Orthoester durch selektive Schutzgruppenmanipulationen in geeignete Donoren und Akzeptoren übergeführt. Insbesondere kam auch die Verwendung von Silyl- und *p*-Methoxybenzylschutzgruppen zum Einsatz, um eine selektive Entschützung in Gegenwart der Acylsubstituenten der Zielstrukturen zu gewährleisten.

Als Ausgangsverbindung für Steroidakzeptoren wurde das wohlfeile Diosgenin **8** mit seinem energiearmen E-/F-Ring-Spiroketal verwendet und auch selbst als Akzeptor eingesetzt. Durch literaturbekannte Öffnungsreaktionen des Spiroketals und anschließende Derivatisierungen wurden verschiedene Steroid-Akzeptoren erhalten. Dazu zählen die in der 3 β - und der 26-Hydroxyfunktion durch Schutzgruppen differenzierten Dihydrodiosgeninderivate **176** und

179, das 22-Keton **110**, bei dessen Synthese die bekannte Spiroketal-Öffnungsreaktion erfolgreich modifiziert wurde, sowie das Pseudodiosgenin-Derivat **116**.

Zur Synthese der Zielstrukturen kamen gängige 1,2-*trans*-selektive Glycosylierungsmethoden zum Einsatz, insbesondere die Aktivierung von Thioglycosiden durch DMTST, die Aktivierung von Thioorthoestern durch NIS/TfOH sowie die Trichloracetimidat-Methode.

Das OSW-1-Disaccharid mit 2-*O-p*-Methoxybenzoyl- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-L-arabinopyranosid-Struktur konnte als benzyliertes 4-*O*-Acetyl-Derivat **99** erhalten werden. Ferner wurde noch das 4,2'-Diacetat **98** synthetisiert. Der verwendete Arabinose-Akzeptor **95** wurde in einer kurzen Synthesesequenz aus dem leicht zugänglichen Benzyl- β -L-arabinopyranosid erhalten. Dem waren eine Reihe von Syntheseversuchen vorausgegangen, die die Glycosylierung des α -konfigurierten Methylthio-arabinopyranosids **88**, welches durch eine selektive Garegg-Öffnung aus dem Anisylidenacetal zugänglich ist, zum Ziel hatten. Es wurde jedoch für die α -konfigurierten Verbindungen eine erhöhte Reaktivität der 4-OH-Position gegenüber der unreaktiveren 3-OH-Position festgestellt und daher nur marginale Ausbeuten erzielt.

Als Ersatz für das komplizierte 22-Homo-23-nor-steroid aus **21** diente das Diosgenin. Der silylgeschützte Thioorthoester **141** wurde zu dessen Glucosylierung erfolgreich eingesetzt. Nach selektiver 2-*O*-Dacetylierung wurde der Akzeptor **161** rhamnosyliert. Der 4-*O-p*-methoxybenzoylierte Donor **153** erbrachte dabei nur geringe Ausbeuten. Durch Verwendung des tri-*O*-benzoyl-geschützten Donors **158** wurde das Derivat des α -L-Rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3 β)-diosgenins **163** erhalten.

Zur Synthese bidesmosidischer Saponin-Derivate wurden Dihydrodiosgenin-Akzeptoren eingesetzt, die sich von den natürlichen Verbindungen lediglich durch Reduktion des 22-(Halb-) Acetals unterscheiden. Die Akzeptoren **176** und **179** wurden zur Synthese des Chacotriose-substituierten Zielmoleküls **24** unter DMTST-Aktivierung glucosyliert. Zur selektiven 2,4-Dirhamnosylierung erfolgte eine Differenzierung der Hydroxy-Gruppen der Glucose sowohl auf der Donor-Stufe als auch durch selektive Benzoylierung des Dihydrodiosgenyl-glucopyranosids mit 1-(Benzoyloxy)-benzotriazol. Nach Umsetzung des 3,6-Dibenzoats **185** und des 3,6-Di-silylethers **201** mit dem benzylierten Ethylthio-Donor **158** wurden die 2,4-dirhamnosylierten Verbindungen **186** und **204** jeweils zusammen mit den monorhamnosylierten Derivaten erhalten, wobei die Trennung nur im Falle des Octabenzzoats **186** gelang.

Ferner wurden noch die Dihydrodiosgenin-Glycoside **208**, **209** und **210** hergestellt.

„Synthese komplexer Steroidsaponin-Mimetika“

René Suhr, Dissertation, Universität Hamburg 2001

Summary

Due to the coevolution of plants with different kinds of damaging organisms plant extracts and natural products obtained thereof show a broad spectrum of biological activities with a high potential for medicinal applications.

A diversified class of compounds, concerning their effect and structure are the so called saponines, complex glycosides with a steroid, a steroid alkaloid or triterpene aglycon, which presumably have the character of defense compounds. The main building blocks of these compounds consist of relatively small number of common monosaccharides and the various sapogenins.

Several groups do systematic research on constitutions and biological effects of this interesting class of compounds. Sashida, Mimaki *et al.* discovered the so called OSW-1 (**13**) and the benzoylated α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3 β)-22-homo-23-nor-cholestane derivative (**21**) as well as their high cytostatic potential concurrent with a low effect on non-transformed cells. Shao *et al.* identified the bidesmosidic chacotriose steroid saponin with a 26-O-glucopyranoside (**24**), which also shows a promising cytostatic potential.

The focus of this work is centered on the synthesis of three mimetic compounds, structures of which correspond are similar to the above discribed natural products, especially the complex and in some cases acylated saccharide part and their linkages to simplified steroid acceptors.

Therefore several monosaccharide derivatives of D-xylopyranose, L-arabinopyranose, D-glucopyranose and L-rhamnopyranose in form of their thioglycosides and (thio)orthoesters were transformed by selective protecting group manipulations to suitable donors and acceptors, especially by using silyl and *p*-methoxybenzyl protecting groups, because these can be cleaved without affecting the acyl substituents of the target structures.

Commercially available diosgenin **8** with its stable E-/F-ring spiroketal was used as the starting material of the steroid acceptors and as an acceptor itself. By known opening reactions of the spiroketal system and following derivatisations the dihydrodiosgenin derivatives **176** and **179**, differentiating in the 3 β - and the 26-hydroxy functions, the 22-ketone **110**, the known opening reaction of which was sucessfully modified, as well as pseudodiosgenin derivative **116** were obtained.

For the synthesis of the target structures common 1,2-*trans* selective glycosylation methods were used, especially the activation of thioglycosides with DMTST, the activation of thioorthoesters with NIS/TfOH as well as the trichloroacetimidate method.

The OSW-1 disaccharide with 2-*O-p*-methoxybenzoyl- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-L-arabinopyranoside moiety was obtained as the benzylated 4-*O*-acetyl derivative **99**. Also, the 4,2'-di-*O*-acetate **98** was synthesized. The arabinose acceptor **95** was obtained in a short synthetic sequence from easily available benzyl β -L-arabinopyranoside. Before that a queue of synthetic trials of glycosylating the α -configured methyl thio-arabinopyranoside **88**, which is available by a selective Garegg opening reaction of the 3,4-*O*-anisylidene acetal, was performed. However, the α -configured compounds showed a higher reactivity of the 4-OH position and a strongly decreased reactivity of the 3-OH position, and as a consequence only small yields of the corresponding disaccharide were obtained.

As a substitute for the complicated 22-homo-23-nor-steroid in **21** diosgenin was used. The silyl protected thio-orthoester **141** was successfully used for its glycosylation. After selective 2-*O*-deacetylation, the acceptor **161** was rhamnosylated. The 4-*O-p*-methoxybenzoylated donor **153** gave only small yields. By using the tri-*O*-benzoyl protected donor **158** the protected α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3 β)-diosgenine **163** was obtained.

For the synthesis of bidesmosidic saponin derivatives dihydrodiosgenin acceptors were used, which differ from the natural compounds just by reduction of the 22-(hemi) acetal. The acceptors **176** and **179** were glucosylated for the synthesis of the chacotriose substituted compound **24** under DMTST activation. For selective 2,4-di-rhamnosylation a differentiation of the glucose OH-groups was achieved at the stage of donor as well as by selective benzylation of the dihydrodiosgenin glucopyranoside with 1-(benzyloxy)-benzotriazole. After reaction of the 3,6-di-*O*-benzoate **185** and the 3,6-di-*O*-silylether **201** with the benzoylated ethylthio donor **158** the 2,4-di-rhamnosylated compounds **186** and **204** were obtained together with the mono-rhamnosylated derivatives, whereas only in the case of the octa-benzoate **186** the separation was successful. Finally the dihydrodiosgenin glycosides **208**, **209** and **210** were synthesized.



