



Patrick Weber, BSc

Chemical Synthesis of C-5a - Modified Derivatives of the Powerful β -Glucosidase Inhibitor Isofagomine

Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Titels

Master of Science (M.Sc.)

Masterstudium Chemie

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer:

Ao. Univ. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Arnold Stütz

Institut für Organische Chemie

Technische Universität Graz

Graz, August 2016

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

Datum

Unterschrift

Meinen Eltern

„Wer sich Steine zurechtlegen kann, über die er stolpert, hat Erfolg in den Naturwissenschaften.“

Erwin Chargaff
(1905 – 2002)

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Arnold Stütz für die Bereitstellung des herausfordernden Themas sowie die ausgezeichnete Betreuung. Lieber Arnold, danke für das in mich gesetzte Vertrauen und dass du in mir die Faszination für synthetische organische Chemie geweckt hast.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor Martin Thonhofer der auch schon meine Bachelorarbeit betreut hat. Danke Martin, dass du mich stets mit größter Begeisterung unterstützt hast und mir auch sehr viele Tipps und Tricks für die praktische Arbeit im Labor beigebracht hast.

Weiters bedanke ich mich bei Frau Prof. Tanja Wrodnigg für die Hilfe bei Problemen und auch für die amüsanten Abende im Kreise der Arbeitsgruppe.

Natürlich bedanke ich mich bei der gesamten Glycogroup. Bei Michael „Michi“ Schalli möchte ich mich vor allem bei der Unterstützung für die Synthese der 5-Fluoro-Derivate bedanken. Weiters bedanke ich mich noch, bei Michi und Manuel Zoidl, für die teilweise hitzigen aber stets interessanten Diskussionen bei denen auch das eine oder andere Bier geflossen ist. Bei meinem „Masterarbeit-Mitstreiter“ René Lebl sowie Cornelia „Conny“ Hojnik möchte ich mich für die lustigen Zeiten im Labor bedanken.

Großer Dank gilt auch den Instiutskollegen begonnen mit Astrid, welche sich immer verlässlich um die nötigen organisatorischen Aspekte für die Durchführung der Arbeit sowie um Institutsangelegenheiten gekümmert hat. Weiters möchte ich mich bei den Laboranten Elisabeth Seidler, Gerhard Thomann sowie Alexander Fragner bedanken welche sich stets um die Bereitstellung von Lösungsmittel sowie Laborarbeitsmittel gesorgt haben. Natürlich möchte ich mich auch noch bei unserem Computerspezialisten Ing. Peter Plachota sowie unserem Techniker Ing. Peter Urdl bedanken.

Bei Carina Illaszewicz-Trattner und Prof. Dr. Hansjörg Weber bedanke ich mit für die Unterstützung bei der Aufnahme der NMR-Spektren sowie für die Durchführung der NOE-Messungen.

Auch bei Prof. Roland Fischer bedanke ich mich für das Aufnehmen von XRD-Spektren.

Ich bedanke mich auch bei meinen Studienkollegen Raffael, Markus und Benjamin mit denen ich eine sehr lustige Studienzeit erlebt habe.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Großmutter, welche mir nicht nur das Studium ermöglichten sondern auch stets hinter mir standen. In diesem Zusammenhang danke ich auch meinem Bruder René mit dem ich fast die gesamte Studienzeit über zusammengewohnt habe und mit dem ich während dieser Zeit sehr viel erlebt habe.

Inhalt

1	Einleitung	9
1.1	Kohlenhydrate	9
1.1.1	Aldosen.....	9
1.1.2	Oligo- und Polysaccharide	10
1.2	Glycosidasen	12
1.2.1	Glycosylhydrolasen	13
1.3	Glycosidaseninhibitoren.....	13
1.3.1	Irreversible Glycosidaseinhibitoren	14
1.3.2	Reversible Glycosidaseninhibitoren.....	15
1.3.3	Basische Zuckeranaloge als Glycosidaseinhibitoren.....	16
1.4	Glycosphingolipide	18
1.4.1	Glycosphingolidpidabbau	19
1.5	Lysosomale Speicherkrankheiten	21
1.5.1	Therapiemöglichkeiten.....	22
1.6	Isofagomin	26
2	Problemstellung	28
3	Durchführung.....	30
4	Zusammenfassung und Ausblick	45
5	Experimenteller Teil.....	47
5.1	Analytik.....	47
5.1.1	Chromatographie	47
5.1.2	NMR-Spektroskopie	48
5.2	Dargestellte Produkte.....	48
6	Lebenslauf	63
7	Publikationen	64
8	Literaturverzeichnis	66

Tabelle verwendeter Abkürzungen

Allgemeine			
$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwert	R_f	relative Laufstrecke am DC
DC	Dünnschichtchromatogramm	RT	Raumtemperatur
LM	Laufmittel; mobile Phase	SC	Säulenchromatographie
M	relative Molekülmasse	δ	chemische Verschiebung
NMR	Kern-Magnet-Resonanz	ρ	Dichte
Chemikalien und Lösungsmittel			
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	IR-120	Stark saurer Ionenaustauscher
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
BF ₃ •Et ₂ O	Bortrifluoriddiethyletherat	MeCN	Acetonitril
BH ₃	Boran	MeOD	Methanol-d4
BnNH ₂	Benzylamin	MeOH	Methanol
BnOH	Benzylalkohol	MOMBr	(Brommethyl)methylether
(Boc) ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	MOMCl	(Chlormethyl)methylether
C	Cyclohexan	N ₂	Stickstoffgas
CDCl ₃	Chloroform-d	NaBH ₄	Natriumborhydrid
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan	Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
CHCl ₃	Chloroform	NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
D ₂ O	Deuteriumoxid	NaOH	Natriumhydroxid
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid	NaOMe	Natriummethanolat
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	OxCl	Oxalylchlorid
DMF	Dimethylformamid	Pd(OH) ₂ /C	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle
DMSO	Dimethylsulfoxid	<i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
EE	Essigester	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
EtOH	Ethanol	TBDPSCI	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid
Et ₂ O	Diethylether	TBSCI	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
Et ₃ N	Triethylamin	<i>t</i> -BuOK	Kalium- <i>tert</i> -Butanolat
H ₂	Wasserstoffgas	TEBBE	μ -Chlorobis(cyclopentadienyl)- (dimethylaluminium)- μ - methylentitan
H ₂ O	Wasser		
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid	THF	Tetrahydrofuran
H ₂ SO ₄	Schwefelsäure	TosMIC	Tosylmethylisocyanid
HCl	Salzsäure	TritCl	Triphenylchlormethan
Hünig-Base	Diisopropylethylamin	ZCl	Chlorameisensäurebenzylester

Organische Reste			
Ac	Acetyl-	MOM	Methoxymethyl-
Bn	Benzyl-	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
Et	Ethyl-	Trit	Triphenylmethyl-
Me	Methyl-	Z	Benzyloxycarbonyl-

Kurzfassung

Imino- und Isoiminozucker sind die bekanntesten niedermolekularen Vertreter der Glycosidaseinhibitoren. Dabei handelt es sich um Kohlenhydrat-Analoga in denen der Ringsauerstoff durch einen basischen, trivalenten Stickstoff ersetzt ist, was ihnen ihre speziellen biologischen Eigenschaften verleiht. Durch ihre Wechselwirkung mit Glycosidasen sind sie wirksam gegen Tumorwachstum, Diabetes Typ II sowie lysosomale Speichererkrankungen.

Ausgehend vom günstigen, nachwachsenden Rohstoff D-Arabinose wird eine Kettenverlängerung mit anschließender 1,4-Addition von geeigneten Aminen, reduktiver Cyclisierung und Kettenverlängerung an C-4/5 durchgeführt. Dadurch werden C-5a-verlängerte Derivate des β -Glucosidase-inhibitors Isofagomin zugänglich die hervorragende Inhibierungseigenschaften zeigen.

Abstract

Imino- and isoiminosugars are the most well-known representatives of low molecular weight glycosidase inhibitors. In these compounds, the ring oxygen is replaced by a basic, trivalent Nitrogen, which gives them their particular biological properties. These compounds are effective against tumor growth, diabetes type II and lysosomal storage diseases which is caused by their interaction with glycosidases.

Starting from the cheap renewable resource D-Arabinose, a synthesis will be conducted via chain extension and subsequent 1,4-addition of suitable amines, reductive ring closure and chain branching at C-4/5. This provides C-5a-modified derivatives of the powerful β -glucosidase inhibitor isofagomine.

1 Einleitung

1.1 Kohlenhydrate

Die für Kapitel 1.1 herangezogenen Informationen stammen aus einschlägigen Lehrbüchern und anderen allgemein zugänglichen Quellen.^{1,2,3}

Kohlenhydrate können in die Stoffgruppe der bioorganischen Verbindungen eingeteilt werden. Bei bioorganischen Verbindungen handelt es sich um organische Verbindungen, die in Lebewesen (wie z.B. Pflanzen) vorkommen. Kohlenhydrate bilden mit einem Anteil von über 50% an der gesamten Trockenmasse der Erde die häufigste Verbindungsklasse innerhalb der bioorganischen Verbindungen. Diese kommen in praktisch allen lebenden Organismen vor und erfüllen dort eine Vielzahl wichtiger Funktionen. Zudem dienen sie hauptsächlich als Speicher für Stoffwechselenergie sowie als struktureller Bestandteil von Zellen.

Frühe Chemiker erkannten, dass Kohlenhydrate die Summenformel $C_n(H_2O)_n$ aufweisen, daher stammt auch der Name Kohlen(stoff)hydrat. Einerseits handelt es sich bei Kohlenhydraten um keine Hydrate, da in Kohlenhydraten keine „H₂O“-Gruppe als solche enthalten ist. Andererseits hat sich jedoch der Begriff Kohlenhydrat bis heute durchgesetzt. Grundsätzlich handelt es sich bei Kohlenhydraten um Polyhydroxyaldehyde oder Aldosen (z.B. Glucose) und Polyhydroxyketone oder Ketosen (z.B. Fructose). Weiters können Monosaccharide auch anhand der Anzahl ihrer Kohlenstoffatome in Triosen (3 C), Tetrosen (4 C), Pentosen (5 C), Hexosen (6 C), usw. unterteilt werden.

1.1.1 Aldosen

Einfache, nicht substituierte Aldosen entsprechen der Strukturformel $HO-CH_2-(CHOH)_n-CHO$. Typischerweise liegen Aldosen jedoch nicht in der offenkettigen Form vor, sondern in der thermodynamisch günstigeren Ringform. Zu diesem Ringschluss kommt es durch eine intramolekulare Reaktion der Aldehydfunktion mit einer Hydroxylgruppe. Dabei erfolgt der Ringschluss unter Bildung eines Halbacetals.

Mithilfe von **Abbildung 1** soll der Ringschluss anhand der D-Glucose erklärt werden. Die offenkettige Form der D-Glucose (**1**) kann dabei stabile Fünf- bzw. Sechsringe bilden, je nachdem, ob das Halbacetal über die Hydroxylgruppe an C-4 bzw. C-5 geschlossen wird. Das Gleichgewicht liegt hier auf der Seite des Sechsrings **2**, wohingegen der Fünfring **3** nur in Spuren gebildet wird. Durch den Ringschluss bildet sich ein neues chirales Kohlenstoffatom, das als anomeres Zentrum bezeichnet wird. Dadurch entstehen 2 neue Epimere die in der Literatur mithilfe der Stereodeskriptoren α und β beschrieben werden.

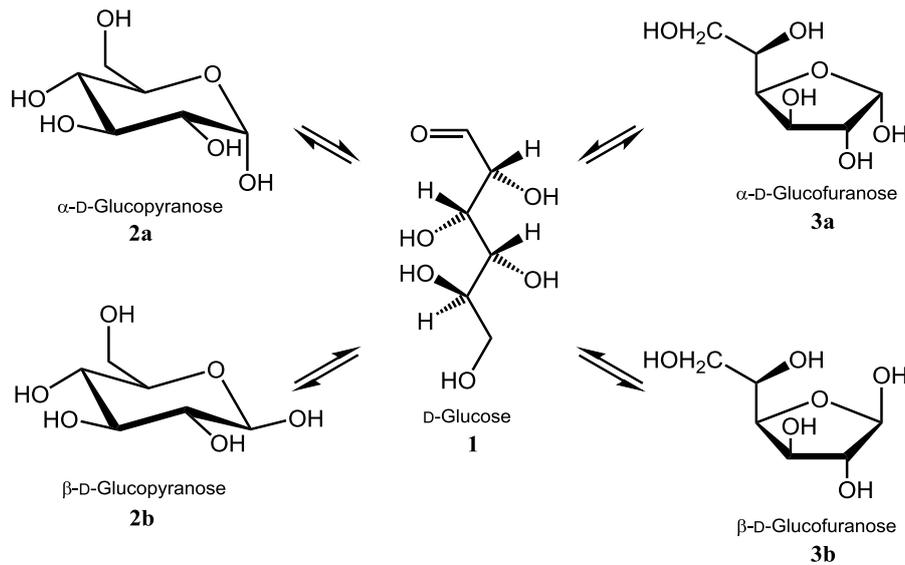


Abbildung 1: Produkte des Ringschlusses der D-Glucose.

Zur graphischen Darstellung der D-Glucose (**1**) haben sich in der Literatur mehrere Darstellungsweisen etabliert. Die wichtigsten werden in **Abbildung 2** gezeigt.

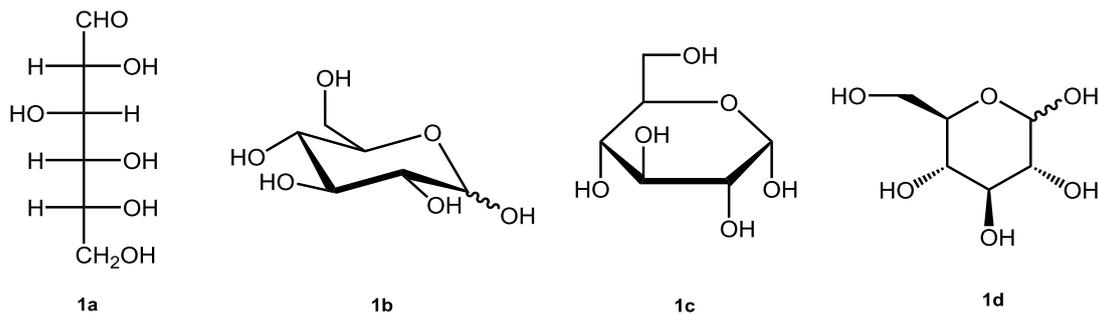


Abbildung 2: D-Glucose in Fischer- (**1a**), Sessel- (**1b**), Haworth- (**1c**) sowie Mills-Darstellung (**1d**).

1.1.2 Oligo- und Polysaccharide

Als Oligosaccharide werden Verbindungen bezeichnet, die aus zwei bis zehn Kohlenhydratmonomereinheiten bestehen und über eine glycosidische Bindung untereinander verknüpft sind. Verbindungen mit mehr als zehn Monomereinheiten werden als Polysaccharide bezeichnet. Dabei werden die Oligo- sowie Polysaccharide, je nach Art der glycosidischen Bindung, in zwei Gruppen eingeteilt. Auf der einen Seite bildet sich die glycosidische Bindung an den jeweiligen anomeren Zentren der Monomereinheiten. Dabei bildet sich zwischen den beiden Zuckern ein Acetal, welches als nicht reduzierender Zucker bezeichnet wird. Auf der anderen Seite stehen die sogenannten reduzierenden Oligosaccharide, bei denen das Acetal aus der Carbonylfunktion im anomeren Zentrum und einer Hydroxylgruppe entsteht.

Die Beschreibung „nicht reduzierend“ sowie „reduzierend“ wird klar, wenn man bedenkt, dass bei nichtreduzierenden Oligosacchariden beide anomeren Kohlenstoffatome über ein Acetal gebunden sind und deshalb keine Carbonylfunktion vorkommt. Bei der reduzierenden Form liegt immer ein Halbacetal bzw. eine freie Carbonylfunktion in offenkettiger Form vor. Diese funktionelle Gruppe kann oxidiert werden und ist somit für die Nomenklatur verantwortlich. In **Abbildung 3** wird Saccharose (**4**) als Beispiel für nicht reduzierende, in **Abbildung 4** wird Lactose (**5** und **5a**) als Beispiel für reduzierende Zucker gezeigt.

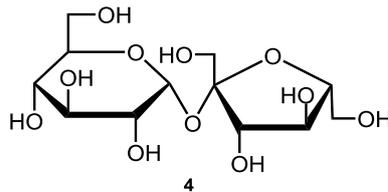


Abbildung 3: Saccharose (**4**) als Beispiel für nicht reduzierende Oligosaccharide.

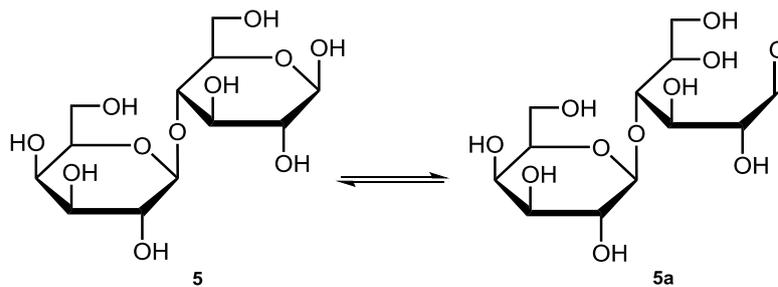


Abbildung 4: Lactose in der zyklischen (**5**) sowie in der offenkettigen Form (**5a**).

Wie beim Ringschluss der Monomere können auch bei den Oligo- und Polysacchariden beide Epimere entstehen. Wie wichtig dieser Unterschied sein kann, soll Anhand der nur aus D-Glucose bestehenden Polysaccharide Amylose (**6**) und Cellulose (**7**) gezeigt werden. Wie in **Abbildung 5** dargestellt wird, weist Amylose eine α -1,4-glycosidische, und Cellulose eine β -1,4-glycosidische Bindung auf.

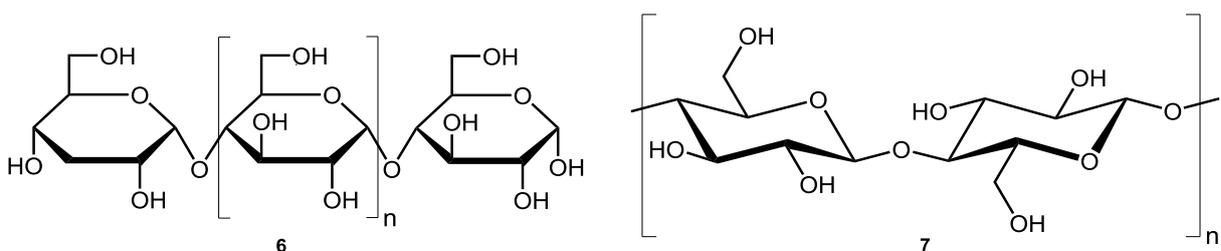


Abbildung 5: Glycosidische Bindung in Amylose (**6**) und Cellulose (**7**).

1.2 Glycosidasen

Glycosidasen gehören zur Enzymklasse der Hydrolasen und kommen in fast allen Lebewesen, wie z.B. in Tieren, Pflanzen und Pilzen vor. Glycosidasen katalysieren die Hydrolyse einer glycosidischen Bindung. Prinzipiell spalten sie Glycoside, aktivierte Zucker sowie Oligosaccharide. Diese werden auch als Glycosylhydrolasen bezeichnet welche den Abbau von Kohlenhydraten katalysieren. Im Rahmen dieser Arbeit wird näher auf die Glycosylhydrolasen eingegangen. In **Abbildung 6** und **Abbildung 7** werden die zwei möglichen Mechanismen der Hydrolyse dargestellt. Da im Übergangszustand zwischen C₁ und dem Ringsauerstoffatom eine sp²-ähnliche hybridisierte Bindung vorliegt, kann die Hydrolyse unter Retention (**Abbildung 6**) oder unter Inversion am anomeren Zentrum (**Abbildung 7**) ablaufen. In beiden Abbildungen wird die Hydrolyse eines β-D-Glucopyranosides (**8**) durch eine β-Glucosidase dargestellt. Bei beiden Mechanismen findet im ersten Schritt der Reaktion ein katalysierter nukleophiler Angriff am anomeren Zentrum statt. In beiden Fällen erfolgt die Katalyse im aktiven Zentrum des Enzyms durch eine basische und saure Funktionalität.

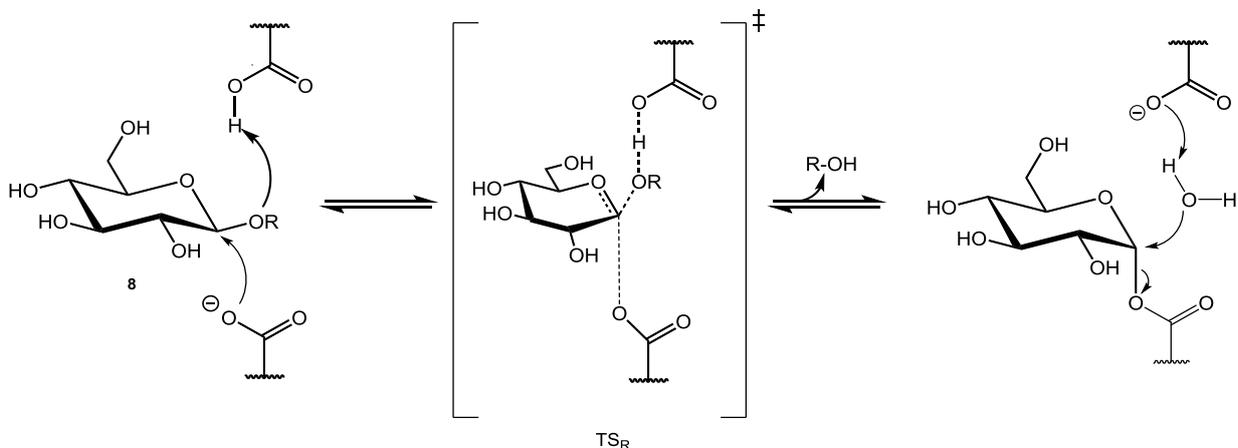


Abbildung 6: Hydrolyse mit Retention an C₁.

Der unter Retention verlaufende Mechanismus beginnt mit der Protonierung von O-1 gefolgt von einem nukleophilen Angriff eines Carboxylates am anomeren Kohlenstoff. Dadurch kommt es zur Bildung des Übergangszustandes (TS_R). Der Abgang des Aglycons wird durch eine saure Carboxylgruppe erleichtert, der gleichzeitig zu einer Enzym-Glycosyl-Bindung führt. Wenn nun z.B. Wasser durch eine basische Carboxylfunktion deprotoniert wird, erfolgt ein nukleophiler Angriff am anomeren Kohlenstoffatom, welcher zur Freisetzung der Monomereinheit führt.

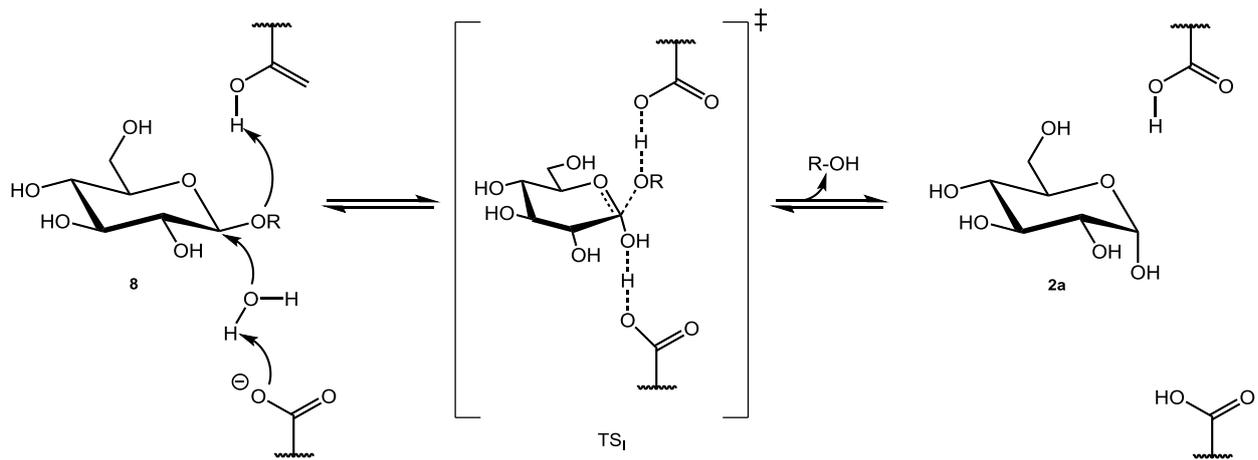


Abbildung 7: Hydrolyse mit Inversion an C1.

Bei der invertierenden Hydrolyse erfolgt eine Substitution des Aglycons. Dabei wird das Aglycon durch eine saure Carbonylfunktion am aktiven Zentrum des Enzyms erheblich verbessert. Weiters wird zusätzlich die Nukleophilie von z.B. Wasser durch eine basische Carboxylatgruppe des Enzyms gesteigert und somit die Reaktion erleichtert. Die Substitution des Aglycons verläuft über den Übergangszustand (TS_1).

1.2.1 Glycosylhydrolasen

Wie bereits erwähnt, zählen die Glycosylhydrolasen zur Enzymklasse der Hydrolasen und spielen in allen lebenden Organismen eine tragende Rolle in der Energiegewinnung. Diese Enzyme werden in Exoglycosidasen, welche Monosaccharineinheiten vom nicht reduzierenden Ende von Polysaccharidketten abspalten, sowie in endoglycosidasen welche Oligosaccharide freisetzen, eingeteilt. Hierbei besitzt die bereits erwähnte α - und β -Konfiguration am anomeren Kohlenstoffatom eine wichtige Funktion. Hydrolasen weisen eine hohe Selektivität gegenüber natürlich vorkommenden Kohlenhydraten auf. Hierbei spielt die Art der glycosidischen Bindung eine Rolle sowie auch die Konfiguration der Zuckereinheiten wie z.B. *D-gluco* oder *D-galacto*.

1.3 Glycosidaseninhibitoren

Glycosidaseninhibitoren sind Substanzen die in der Lage sind, die Aktivität von Glycosidasen zu senken bzw. diese zu deaktivieren. Glycosidaseninhibitoren werden anhand ihrer molekularen Masse in hochmolekulare (z.B. Proteine, Polysaccharide) bzw. in niedermolekulare Inhibitoren (Mono- Oligosaccharide, Alkaloide) eingeteilt. Niedermolekulare Glycosidaseninhibitoren können außerdem in reversible und irreversible Inhibitoren unterteilt werden.

1.3.2 Reversible Glycosidaseninhibitoren

Bei reversiblen Inhibitoren handelt es sich um Verbindungen, die Enzyme vorübergehend inhibieren. Dabei kommt es zu keiner kovalenten Bindung im aktiven Zentrum des Enzyms. Vertreter der reversiblen Inhibitoren sind zum Beispiel D-Glucono-1,5-lacton⁶ (**11**) und 5-Amino-5-desoxy-D-glucono-1,5-lactam (**12**). (siehe **Abbildung 10**)

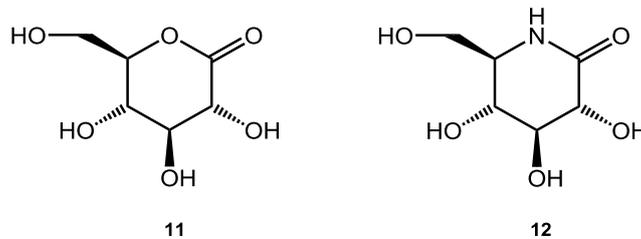


Abbildung 10: Beispiele für reversible Glycosidaseninhibitoren.

Die wichtigsten Vertreter dieser Verbindungsklasse sind jedoch die „basischen Zucker-Analoga“, welche in Kapitel 1.3.3 näher beschrieben werden, deren biologische Aktivität auf der großen Ähnlichkeit zu den natürlichen Substraten beruht. Die meisten Vertreter dieser Untergruppe sind Iminozucker, jedoch gibt es auch noch einige Vertreter aus der Klasse der Glycosylamine⁷. Die Wirkung der basischen Zuckeranaloga beruht auf ihrer basischen Funktionalität. Dadurch binden sie nicht kovalent, wie nicht reversible Inhibitoren, sondern sie bilden eine ionische Bindung mit dem aktiven Zentrum des jeweiligen Enzyms. Durch die große Ähnlichkeit zu den natürlichen Substraten kommt es hier zu einem nukleophilen Angriff im aktiven Zentrum des Enzyms. Dieser Angriff führt zu einer Salzbildung des basischen Stickstoffs des Iminozuckers mit der sauren Funktionalität des Enzyms. Diese Wechselwirkung bewirkt die reversible inhibierende Wirkung der Iminozucker auf Glycosidasen. Die Ausbildung dieser ionischen Bindung (**I**) wird anhand des Beispiels des protonierten 1-Desoxynojirimycin (**13**), als Vertreter der 6-Ring-Klasse sowie 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannit (**14**) als Vertreter der 5-Ring-Klasse in **Abbildung 11** dargestellt.

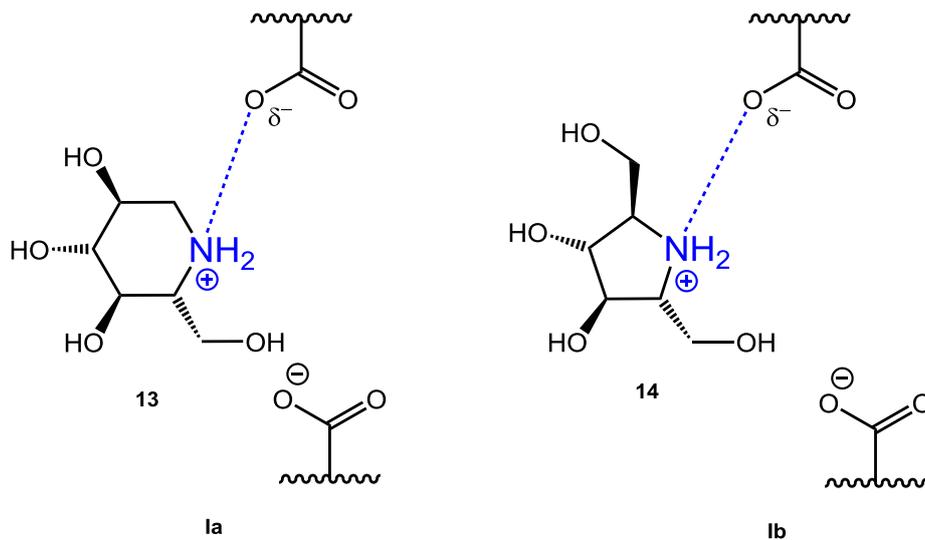


Abbildung 11: Reversible Inhibierung von Glycosylhydrolasen durch Iminozucker.

1.3.3 Basische Zuckermanaloga als Glycosidaseinhibitoren

Bei basischen Zuckermanaloga handelt es sich prinzipiell um Verbindungen, welche eine basische Stickstofffunktion im Ring selbst oder auch außerhalb des Ringes aufweisen. In **Abbildung 12** werden die Grundgerüste von drei Vertretern dieser Verbindungsklasse gezeigt, zunächst jene der Iminozucker (A). Bei diesen wird der Ringsauerstoff durch ein Stickstoffatom ersetzt. Bei den Isoiminozuckern (B) hingegen ist der Ringsauerstoff durch ein Kohlenstoffatom und das anomere Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom substituiert. basische Carbazucker (C) als dritter Vertreter haben anstelle eines Ringsauerstoffes eine Methylengruppe und anstatt einer Hydroxylgruppe eine Aminogruppe am anomeren Zentrum.⁸

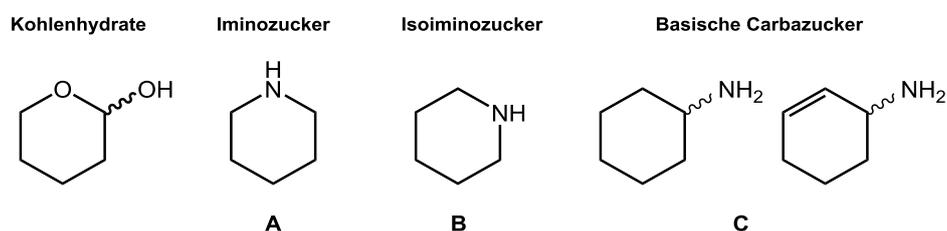


Abbildung 12: Übersicht über Imino-, Isoiminozucker sowie basische Carbazucker.

Imino- und Isoiminozucker

Wie erwähnt, handelt es sich bei Iminozuckern um Verbindungen, die anstelle des Ringsauerstoffs ein Stickstoffatom tragen. Durch diesen Austausch erhält diese Form von Kohlenhydraten zusätzlich eine basische Eigenschaft, die für die physiologische Wirkung verantwortlich ist.

In der Natur kommen Iminozucker in Pflanzen vor oder werden auch von Bakterien synthetisiert. Bei diesen in Bakterien vorkommenden Iminozuckern handelt es sich um reversible Glycosidaseinhibitoren. In den letzten Jahrzehnten erhalten Iminozucker immer mehr Aufmerksamkeit in der Medizin. Wie bei Kohlenhydraten üblich, gibt es eine große Anzahl an Isomeren, die grob in Fünfring- (2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannit (**14**)^{9,10}), Sechsring- (Nojirimicin (**15**)) oder auch bicyclische Systeme (Castanospermin (**16**)) eingeteilt werden können. Die genannten Vertreter sind in **Abbildung 13** dargestellt.

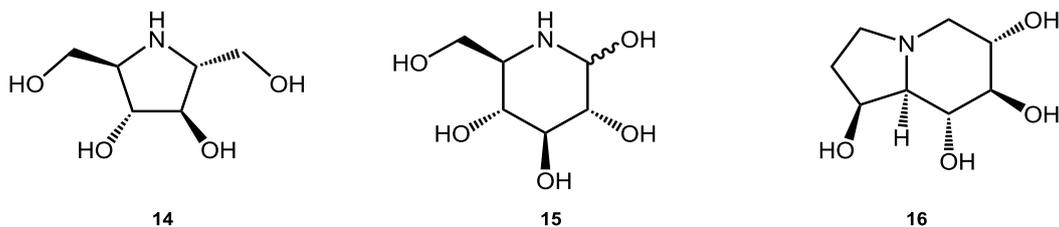


Abbildung 13: Unterschiedliche Vertreter der Iminozucker.

Der wohl bekannteste Vertreter der Iminozucker ist die als Nojirimicin (**15**) bezeichnete 5-Amino-5-desoxy-D-glucopyranose. Dieser Iminozucker wurde erstmals in den frühen 1960er Jahren isoliert und weckte aufgrund seiner hervorragenden Inhibierung von β -Glucosidasen großes medizinisches Interesse¹¹. Aufgrund dessen wird er als Grundsubstanz für viele Derivate herangezogen. Als Beispiel ist hier die als Galactostatin oder auch Galactonojirimycin (**5**)¹² bezeichnete 5-Amino-5-desoxy-D-galactopyranose zu nennen. Der Name des Iminozuckers beruht auf der Konfiguration der D-Galactose. Weitere wichtige Vertreter der Gruppe der Iminozucker bilden die Isoiminozucker. Dabei handelt es sich um Iminozucker, bei denen das anomere Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt wurde. Isoiminozucker kommen nicht in der Natur vor und werden ausschließlich synthetisch hergestellt. Der erste Vertreter dieser Gruppe war das sogenannte Isofagomin (**17**), welches im Jahr 1994 erstmals hergestellt wurde¹³. Im Rahmen dieser Arbeit soll ein neuer Syntheseweg für 5a-substituierte Isofagomin-Analoga gefunden werden. In einem späteren Kapitel wird detaillierter auf das Isofagomin eingegangen. In **Abbildung 14** sind die im Text erwähnten Imino- und Isoiminozucker dargestellt.

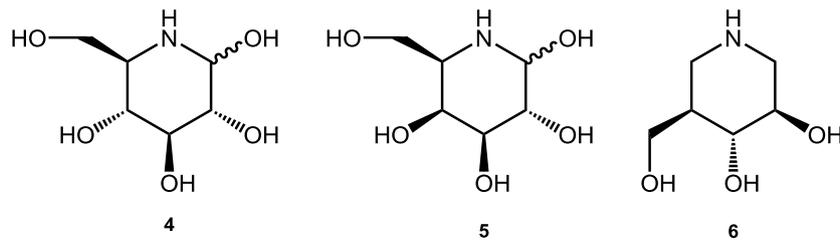


Abbildung 14: Nojirimycin (**15**), Galactonojirimycin (**16**), Isfagomin (**17**).

Ein wichtiges Derivat des Nojirimycins (**15**) ist 1-Desoxynojoirimycin (**13**), dessen Synthese erstmals im Jahr 1966 gelang¹⁴. Weiters gibt es Derivate mit substituiertem Ringstickstoff wie N-Butyl-1-desoxynojoirimycin¹⁵ (**18**). Iminozucker werden auch als Arzneistoffe verwendet. Hier soll das unter dem Handelsnamen bekannte Miglitol¹⁶ (**19**) erwähnt werden. Es handelt sich hierbei um ein am Ringstickstoffatom substituiertes Desoxynojoirimycin *N*-Hydroxyethyl-1-desoxynojoirimycin. Miglitol wird bei der Therapie von Diabetes Typ 2 verwendet¹⁷. Die Wirkung beruht auf der Hemmung des Enzyms α -Glycosidase. Durch diese Inhibierung kann der Abbau von Polysacchariden in Einfachzucker je nach Dosis beeinflusst werden. Dadurch steigt der Blutzuckergehalt nach einer Mahlzeit nicht so stark an. In **Abbildung 15** werden diese Derivate gezeigt.

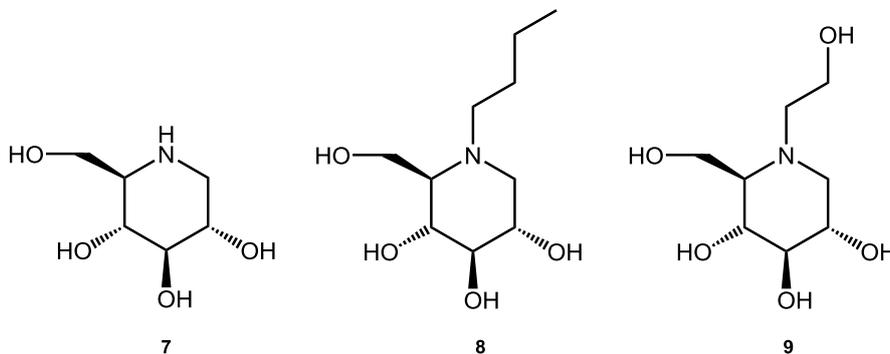


Abbildung 15: 1-Desoxynojoirimycin (**13**), N-Butyl-1-desoxynojoirimycin (**18**), Miglitol (**19**).

1.4 Glycosphingolipide

Glycosphingolipide setzen sich aus dem Sphingolipid Ceramid (**20**) und einem Kohlenhydrat zusammen. Diese zwei Komponenten sind über eine β -glycosidische Bindung zwischen dem reduzierenden Ende eines Kohlenhydrates sowie der primären Hydroxylfunktion des Ceramides verknüpft. Ceramid besteht aus dem Aminoalkohol Sphingosin (**21**) und einer Fettsäure, die über eine Amidgruppe gebunden ist.

Aus dieser sehr allgemeinen Definition ergeben sich die unterschiedlichsten Varianten für Glycosphingolipide. Zum einen kann der Kohlenhydratrest selbst variiert werden, zum anderen auch der Fettsäurerest. Diese Gruppe von Verbindungen wird auch als Ganglioside bezeichnet, wenn es sich bei der Kohlenhydratgruppe um ein Oligosaccharid handelt. In **Abbildung 16** soll anhand des Glucosylceramids (**22**) die beschriebene allgemeine Struktur graphisch dargestellt werden.^{18,19}

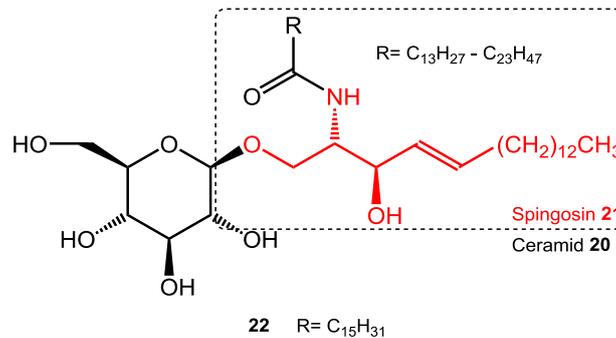


Abbildung 16: Allgemeine Struktur der Glycosphingolipide.

Glycosphingolipide sind ein essentieller Bestandteil der Zellmembran-Struktur in Säugetieren. Deshalb nehmen sie in den letzten Jahren einen immer wichtiger werdenden Platz in der Forschung ein. Im Mittelpunkt stehen vor allem Funktionen sowie deren Teilnahme an Erkennungs- und Signalübertragungsvorgängen. Damit verbundene Krankheiten sind z.B. Alzheimer, Diabetes Typ 2 oder auch die weiter unten noch detaillierter beschriebenen lysosomalen Speichererkrankungen.²⁰

1.4.1 Glycosphingolipidabbau

Am Ende ihres Lebenszyklus müssen Glycosphingolipide wieder abgebaut werden. Dies geschieht mittels verschiedenster Glycosylhydrolasen. Der Abbau beginnt mit der katalysierten Abspaltung terminaler Monosaccharide und endet mit der Freisetzung von Spingosin (**21**) und der entsprechenden Fettsäure. Wie bereits angesprochen, läuft die Hydrolyse durch die Glycosylhydrolasen mit einer sehr hohen Selektivität gegenüber dem Substrat ab. In **Abbildung 17** wird der strukturelle Aufbau von Gangliosid G_{M1} (**23**) G_{M2} (**24**), G_{M3} (**25**) gezeigt.

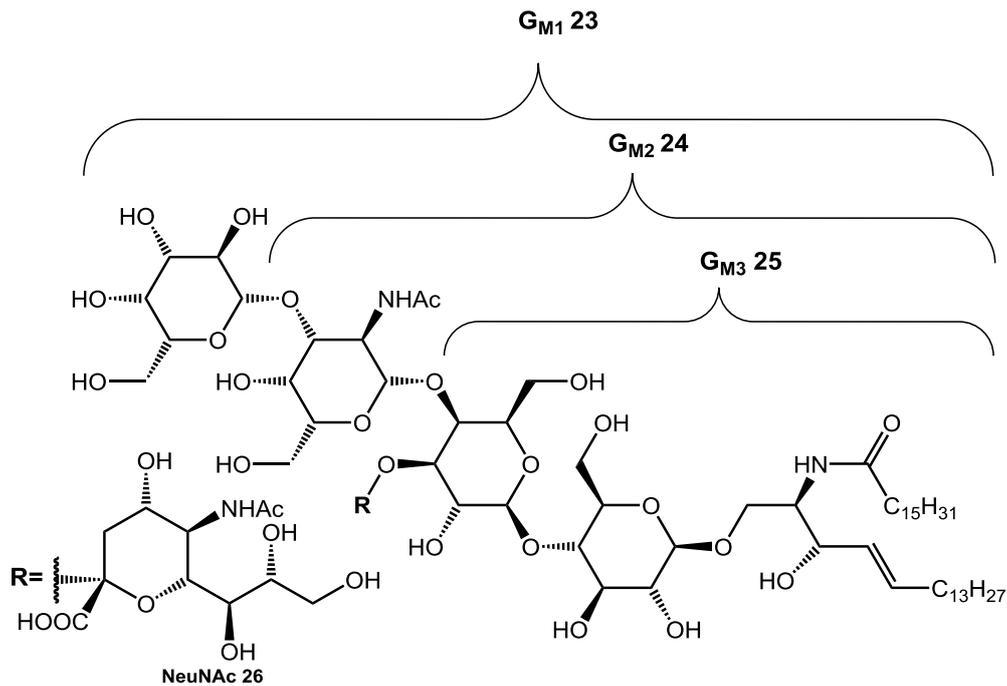


Abbildung 17: Aufbau von Gangliosid G_{M1} , G_{M2} , G_{M3} .

Weiters wird in **Abbildung 18** der Aufbau von Globosid (27), Globotriaosylceramid (28) sowie Lactosylceramid (29) gezeigt.

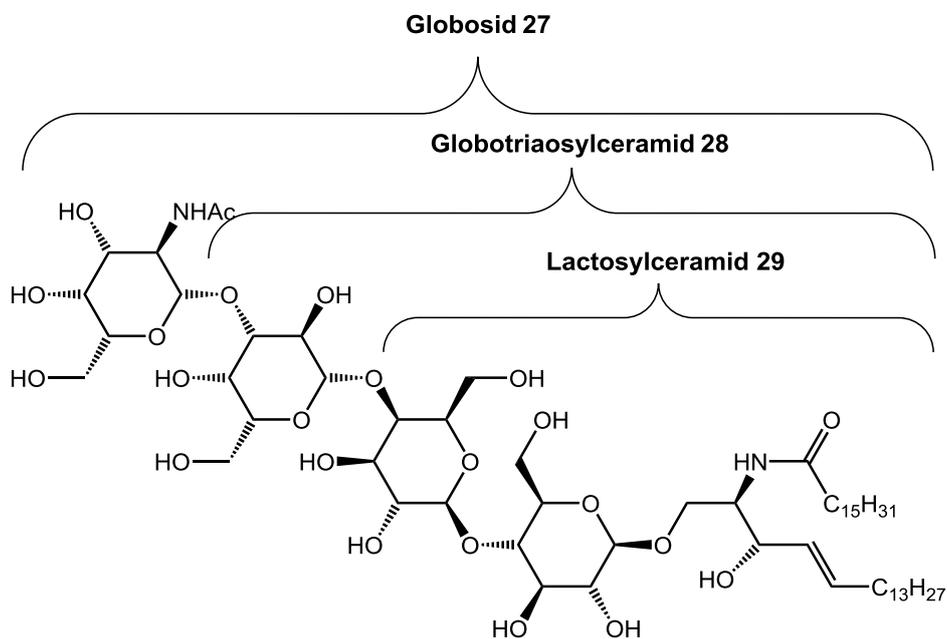


Abbildung 18: Aufbau von Globosid, Globotriaosylceramid und Lactosylceramid.

Wie in **Abbildung 19** schematisch dargestellt, ist z.B. eine G_{M1} - β -Galactosidase für die Abspaltung von D-Galactose vom Gangliosid G_{M1} (23) verantwortlich. Das dabei entstehende Gangliosid G_{M2} (24) wird von einer β -Hexosaminidase A in 2-(Acetylamino)-2-desoxy-D-galactopyranose sowie Gangliosid G_{M3} (25) gespalten. Zudem wird noch der allgemeine Ablauf des Abbaus von Glycosphingolipiden im menschlichen Körper gezeigt.

Es sind jeweils die entsprechenden Enzyme und mit Enzymfehlfunktionen verbundenen Krankheiten angegeben.^{20,21,22}

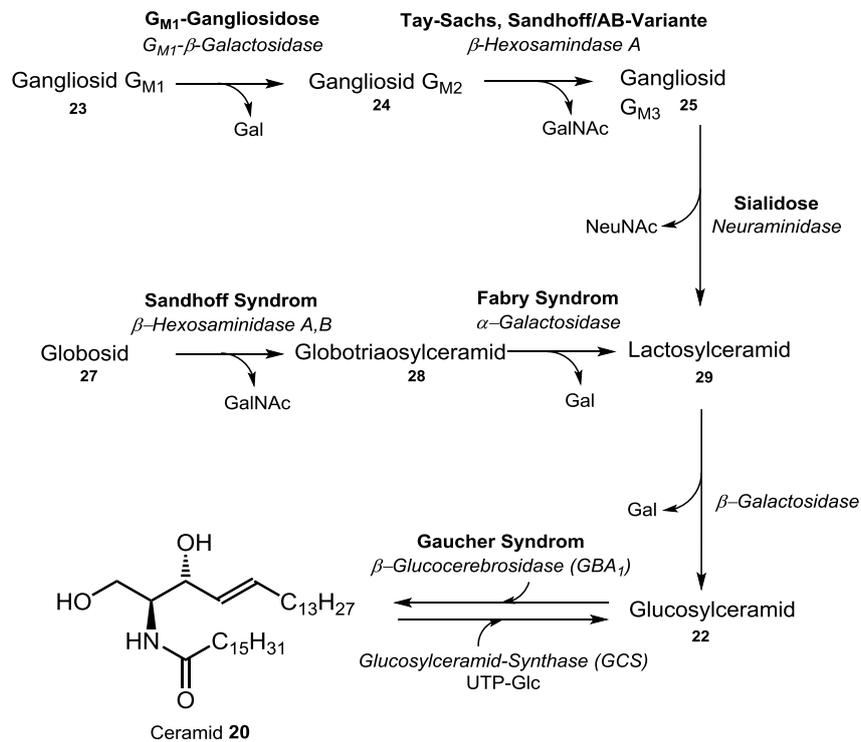


Abbildung 19: Allgemeiner Abbau von Glycosphingolipiden.

1.5 Lysosomale Speicherkrankheiten

Bei lysosomalen Speicherkrankheiten handelt es sich um erbliche Stoffwechselerkrankungen²³. Bei diesen Krankheiten ist der Abbau von Makromolekülen wie z.B. Glycosphingolipiden, Proteinen, Lipiden, Glycogenen oder Glycoproteinen gestört. Die Störung tritt durch einen genetisch bedingten Defekt der für den Abbau verantwortlichen sauren Hydrolasen auf²⁴. Da die erwähnten Makromoleküle nicht bzw. nur unzureichend verstoffwechselt werden, sammeln sich diese in den Lysosomen an, wodurch sich der Name dieser Krankheiten erklären lässt. Die Ansammlung von nicht verstoffwechselten Makromolekülen stört zunächst nur die betroffenen Zellen, kann aber bis zum Zelltod führen. In **Tabelle 1** sind die bekanntesten lysosomalen Speicherkrankheiten mit Syndrom, fehlerhafte Glycosylhydrolase sowie Speicherstoff aufgelistet. Bei diesen Krankheiten ist die prozentuelle Konzentration an Enzymen in den betroffenen Zellen stark herabgesetzt. Die herabgesetzte Enzymaktivität ist ein Ansatzpunkt diverser Therapien zur Behandlung der Krankheiten. Entsprechende Therapien von diesen Syndromen setzen genau bei diesem Unterschied der relativen zellulären Enzymaktivität an.^{25,26}

Tabelle 1: Vertreter der bekanntesten lysosomalen Speicherkrankheiten.

Krankheit	fehlerhafte Glycosylhydrolase	Speicherstoff
Pompe	<i>α-Glucosidase</i>	Glycogen
Gaucher	<i>β-Glucocerebrosidase (GBA1)</i>	Glucosylceramid (22)
GM₁-Gangliosidose	<i>GM₁-β-Galactosidase</i>	Gangliosid G _{M1} (23)
Tay-Sachs	<i>β-Hexosaminidase A</i>	Gangliosid G _{M2} (24)
Sialidose	<i>Neuraminidase</i>	Gangliosid G _{M3} (25)
Sandhoff	<i>β-Hexosaminidase B</i>	Globosid (27)
Fabry	<i>α-Galactosidase A</i>	Globotriaosylceramid (28)

1.5.1 Therapiemöglichkeiten

Es gibt bereits mehrere Ansätze zur Therapie von lysosomalen Speicherkrankheiten. Die wichtigsten sollen hier kurz erläutert werden.²⁷

1.5.1.1 Enzymersatztherapie

Bei dieser Therapie werden die betroffenen Enzyme ersetzt. Dafür werden rekombinante lysosomale Hydrolasen aus Zellen und Gewebe verabreicht. Dadurch sollen die defekten Enzyme substituiert werden. Mit dieser Therapie konnten bereits Erfolge beim Typ 1 Gaucher Syndrom erzielt werden. Der größte Nachteil sind die sehr hohen Kosten (ca. 700.000 € je Patient pro Jahr)²⁸. Ein weiterer Nachteil ist die eher aufwendige Verabreichung der Enzyme. Diese müssen bei einer Therapie regelmäßig über Infusionen injiziert werden. Neben diesen Problemen ist ein weiterer Nachteil dieser Therapie die molekulare Größe der Enzyme wodurch die Enzyme nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dadurch sind sie auch wirkungslos bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen, die in Zusammenhang mit diesen Syndromen stehen.

1.5.1.2 Substratreduktionstherapie

Im Gegensatz zur Enzymersatztherapie bietet die Substratreduktionstherapie die genau entgegengesetzte Möglichkeit zur Therapie der Symptome. Hierbei wird die Biosynthese unterschiedlicher Glycosphingolipide inhibiert. Dadurch fallen durch inaktive Enzyme weniger Speicherstoffe an.

Hier wären Inhibitoren, die in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, wünschenswert, da somit auch neurologische Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Speicherkrankheiten stehen, behandelt werden können.

1.5.1.3 Knochenmarktransplantation

Bei dieser Behandlung kann die bereits erwähnte Blut-Hirn-Schranke überwunden werden. Knochenmarkmakrophagen können diese in kleinen Konzentrationen überwinden und sind somit die Enzymquelle im Hirn.²⁹ In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass manche neurologischen Symptome gelindert wurden. Jedoch eignet sich diese Therapie nicht besonders für die Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten.

1.5.1.4 Chaperon Therapie (CMT)

Wie bereits beschrieben, treten lysosomale Speicherkrankheiten durch eine reduzierte Aktivität bestimmter Enzyme auf. Ein Grund für diese reduzierte Aktivität ist unter anderem die fehlerhafte Faltung der Proteine im Laufe ihrer Biosynthese. Dadurch sind die Enzyme entweder inaktiv oder werden von der zelleigenen Qualitätskontrolle als fehlerhaft erkannt und abgebaut.³⁰ Die Chaperontherapie baut auf dem Konzept auf, dass ein reversibler Inhibitor bereits während der Biosynthese der Proteine mit dem aktiven Zentrum des Enzyms in Wechselwirkung treten kann. Durch diese Wechselwirkung wird die korrekte Faltung des Proteins durch die chemischen bzw. sterischen Eigenschaften des Inhibitors positiv beeinflusst. Dadurch steigt die Konzentration an richtig funktionierenden Enzymen an. Wenn das Enzym seinen Bestimmungsort erreicht, wird das Chaperon wieder abgespalten oder es wird von einem natürlichen Substrat verdrängt. Essentiell für die korrekte Faltung und die Stabilisierung des Enzyms während des Transportes ist, dass der Inhibitor in nicht hemmenden Mengen vorliegt. Diese als pharmakologische Chaperone (PC) bezeichneten Inhibitoren werden in zwei Gruppen eingeteilt. Zu einer die chemischen, wie z.B. Glycerin oder Dimethylsulfoxid (DMSO), und in die sogenannten „active-site-specific“ Chaperone (ASSC). Diese Chaperone sind eher kleine Moleküle ($MG < 1000 \text{ g/mol}$), wodurch sie auch in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Iminozucker eignen sich hervorragend als ASSC. Aufgrund ihrer Konfiguration weisen die Iminozucker eine sehr hohe Selektivität gegenüber bestimmten Enzymen auf. Dadurch wird ein gezielter therapeutischer Einsatz möglich, da nur spezielle Glycosidasen inhibiert werden. Ein weiterer Vorteil der Iminozucker ist die große Modifikationsmöglichkeit durch entsprechende Derivatisierungen. So kann die korrekte Faltung der Enzyme weiter verbessert werden.

Beispiele für ASSC sind basische Zucker-Analoga und vor allem Iminozucker. Durch ihre entsprechende Konfiguration weisen die Iminozucker eine sehr hohe Selektivität gegenüber entsprechenden Enzymen auf. Dadurch wird deren gezielter Einsatz möglich, da nur das betroffene Enzym inhibiert wird und andere lebensnotwendige Enzyme unbeeinflusst bleiben. Weiters können die Eigenschaften von Iminozuckern noch durch entsprechende Derivatisierungen verbessert werden. So kann zum Beispiel ein lipophiler Rest eingeführt werden, der aus dem aktiven Zentrum des Enzyms herausragt und so mit dem lipophilen Gebiet des Enzyms wechselwirken kann. Dadurch kann die korrekte Faltung zusätzlich verbessert werden. Ein ASSC kann nur dann eingesetzt werden, wenn dieser im Lysosomen leicht aus dem aktiven Zentrum dissoziiert werden kann. Die Inhibierung muss daher bei niedrigem pH-Wert schlecht sein. Die Wirkung dieser Therapieform konnte erstmals bei der Behandlung des Fabry-Syndroms beschrieben werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass 1-Desoxygalactonojirimycin (**30**), welches in subinhibitorischen Mengen verabreicht wird, in der Lage ist, defekte α -Galactosidase A teilweise zu reaktivieren.³¹

In **Abbildung 20** werden Beispiele für Chaperone gezeigt. Dabei handelt es sich um 1-Desoxy-D-galactonojirimycin³² (**30**), 4-*epi*-Isogalactosamin³³ (**31**) auch als 1,2,5-Trideoxy-2-hydroxymethyl-1,5-imino-D-ribit bezeichnet sowie α -*allo*-Homonojirimycin³⁴ (**32**).

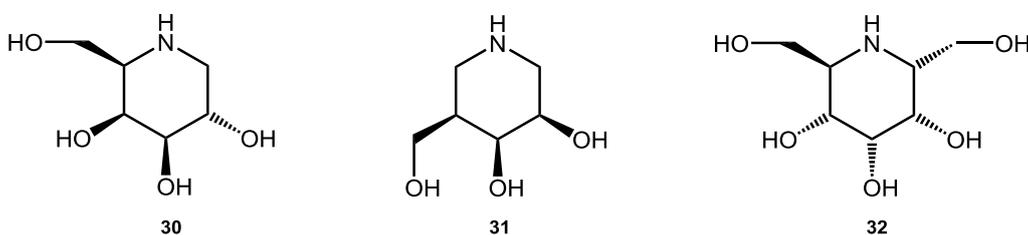


Abbildung 20: Einige Iminozucker- sowie Isoiminozucker-Vertreter für Chaperone.

In **Abbildung 21** werden 2 Verbindungen miteinander verglichen, bei denen eine lipophile Seitenkette die Chaperonaktivität um das ca. 500fache steigern konnte. Dabei wurde 1-Desoxynojirimycin (**13**) zum α -1-C-Octyl-1-deoxynojirimycin (**33**) derivatisiert.³⁵

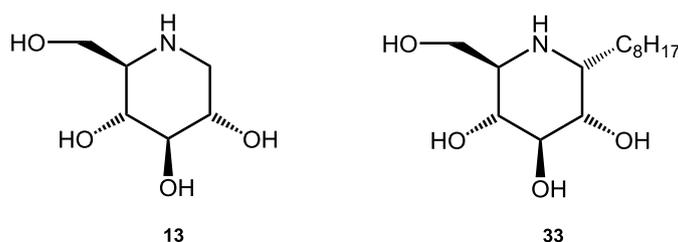


Abbildung 21: 1-Desoxynojirimycin (**13**) und α -1-C-Octyl-1-deoxynojirimycin (**33**).

In **Abbildung 22** soll der Ablauf dieser Stoffwechselprozesse vereinfacht dargestellt werden. Dabei wird eine Übersicht über die Proteinfaltung, Qualitätskontrolle und die mutmaßliche Wirkung eines pharmakologischen Chaperons geliefert. Sämtliche der genannten Prozesse finden im endoplasmatischen Retikulum (ER) von eukaryotischen Zellen statt. Im ersten Schritt entfernen die zwei Enzyme *ER-Glucosidase I* und *II* zwei von drei Glucoseeinheiten eines bestimmten Oligosaccharids.

Das natürliche Chaperon Calnexin, welches zu den Proteinen gehört, erkennt das zuvor gekürzte Oligosaccharid, wodurch die korrekte Proteinfaltung unterstützt wird. Anschließend wird die Hydrolyse des verbleibenden Glucoserestes von einer *ER-Glucosidase II* katalysiert. Wenn das Protein richtig gefaltet ist, kann die Sortierung und der Transport zum Zielort stattfinden. Falls das Protein jedoch eine fehlerhafte Faltung aufweist, wird es zunächst vom UDP-Glucose-Glycoprotein (*Glucosyltransferase UGGT*) erkannt. Dabei sind zwei Abläufe möglich, entweder erfolgt eine Reglucosylierung durch die UGGT und ein neuer Faltungsversuch kann erfolgen. Die zweite Möglichkeit ist das Verwerfen und Einschleusen in den ER-assoziierten Abbauweg (ERAD)²⁰.

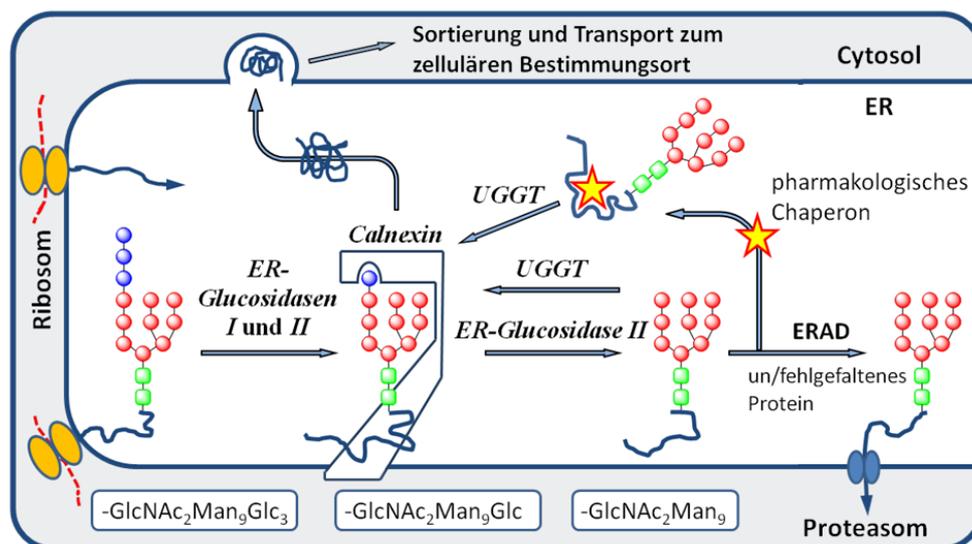


Abbildung 22: Übersicht über die im ER stattfindende Proteinfaltung, Qualitätskontrolle und putative Wirkung eines pharmakologischen Chaperons in der CMT.²⁰

Schließlich soll auch noch die erste gelungene Synthese von 5a-C-Nonyl-isofagomin (**34**) gezeigt werden. Beginnend mit Benzyl- α -L-xylopyranosid (**44**), welches über 2 Schritte zum Nitril **45** umgesetzt wird. Dieses Nitril wird mit einem Grignard-Reagenz zum Amin **46** überführt und schlussendlich wird mittels reduktiver Aminierung das Endprodukt **34** erhalten.³⁶ **Abbildung 25** soll einen Überblick über die Synthese von 5a-C-Nonyl-isofagomin (**34**) ermöglichen.

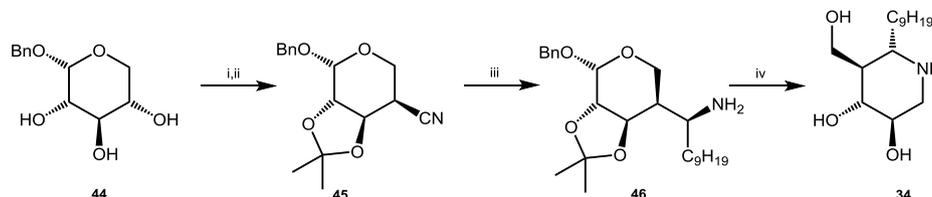


Abbildung 25: Synthese von 5a-C-Nonyl-isofagomin (**34**): i) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OMe})\text{Me}$, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$; ii) Tf_2O , Pyridin, KCN; iii) $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{MgBr}$, NaBH; iv) NaIO₄; v) H_2 , Pd/C, HCl.

Wie zuvor erwähnt, handelt es sich bei Isofagomin (**17**) um einen hervorragenden Inhibitor von β -Glucosidasen. An dieser Stelle soll ein Vergleich zwischen Isofagomin (**17**) und dessen strukturähnlichen Glycosidaseinhibitoren gezeigt werden. Die jeweiligen Auswirkungen dieser Inhibitoren auf bestimmte Enzyme werden in **Tabelle 2** angeführt.

Tabelle 2: Inhibitorkonstanten von bestimmten Verbindungen auf bestimmte Enzyme.

	Isofagomin 17	1-DNJ 38	1-DGNJ 31	1-DMNJ 32	4-epi-IFG 33
α -Glucosidase	86 ⁴² (yeast)	25 ⁴² (yeast)	-	keine ⁴²	-
β -Glucosidase	0,11 ⁴² (almonds)	47 ⁴² (almonds)	570 ⁴³ (c. liver cytos.)	300 ⁴² (almonds)	0,097 ⁴⁴ (almonds)
Isomaltase	7,2 ⁴² (yeast)	11 ⁴² (yeast)	-	490 ⁴² (yeast)	-
Glucoamylose	3,7 ⁴² (Asp. Awamori)	9,8 ⁴² (Asp. Awamori)	-	66 ⁴² (Asp. Awamori)	-
α -Mannosidase	770 ⁴² (jack bean)	270 ⁴² (jack bean)	-	280 ⁴² (jack bean)	-
α -Galactosidase	-	-	0,016 ⁴³ (g. coffee b.)	-	50 ⁴⁴ (g. coffee b.)
β -Galactosidase	-	-	0,16 ⁴⁵ (Aspergillus.)	-	0,004 ⁴⁶ (A. Oryzae)

2 Problemstellung

Isfagomin Derivate mit einer lipophilen Seitenkette an C-5a (wie z.B. n-Nonyl) sind ausgezeichnete Inhibitoren. Wie M. Thonhofer⁴⁷ in seiner Dissertation anhand von C-5a-verlängerten 4-*epi*-Isfagominen zeigen konnte, sind diese Derivate bei denen C-5a R-konfiguriert ist, aktivere Inhibitoren als jene, die (5aS)-Konfiguration aufweisen. In **Abbildung 26** werden die beiden Serien mit den entsprechenden Produkten und IC₅₀-Werten dargestellt.

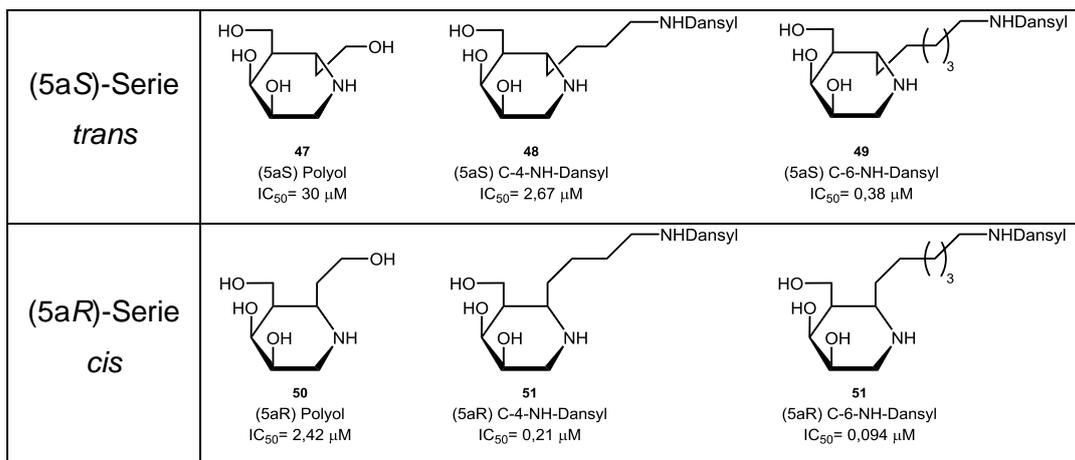


Abbildung 26: IC₅₀-Werte (humane lysosomale β-galactosidase) von C-5a-verlängerten 4-*epi*-Isfagominen.⁴⁷

Bei der Synthese von 5a-C-Nonyl-isfagomin **34** gelang nur die Darstellung der (5aS)-Serie.³⁶ Deswegen stellt sich hier, wie in **Abbildung 27** gezeigt, die Frage ob die (5aR)-Serie **52** ebenfalls eine erhöhte Inhibitoraktivität besitzt.

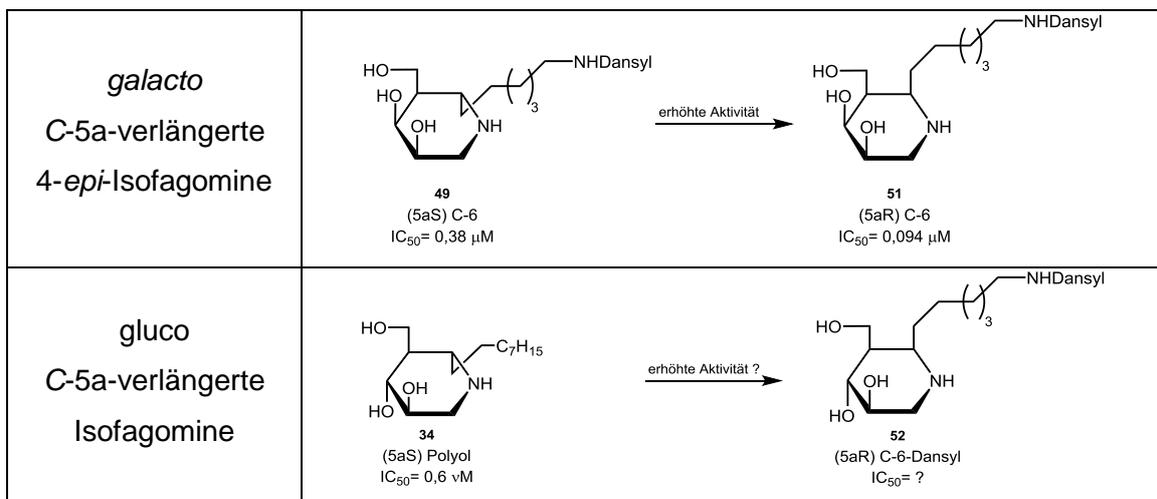


Abbildung 27: Übersicht über die Problemstellung.

Ziel dieser Arbeit war die Synthese der *cis* konfigurierten Isogagomin-Derivate. Dabei soll die gleiche Synthesestrategie wie bei den C-5a-verlängerten 4-*epi*-Isogagominen verwendet werden. In **Abbildung 28** werden die Zielmoleküle dieser Arbeit dargestellt.

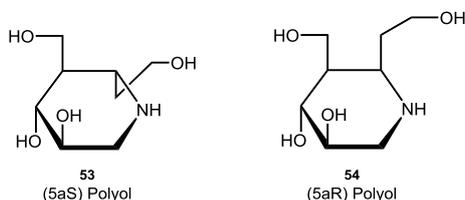


Abbildung 28: Zielmoleküle.

Abbildung 29 zeigt die retrosynthetische Analyse der beiden Zielmoleküle **53** und **54**. Beide Zielmoleküle können durch Hydroborierung von Alken **I** erhalten werden. Dieses wiederum wird aus Keton **II** synthetisiert, welcher das Produkt der Oxidation von Alkohol **III** ist. Dieser Iminozucker wird aus der reduktiven Aminierung von **IV** erhalten, als Produkt der 1,4-Addition eines primären Amins an den α,β -ungesättigten Ester **V**. Letzterer entsteht aus dem geschützten Zucker **VI**.

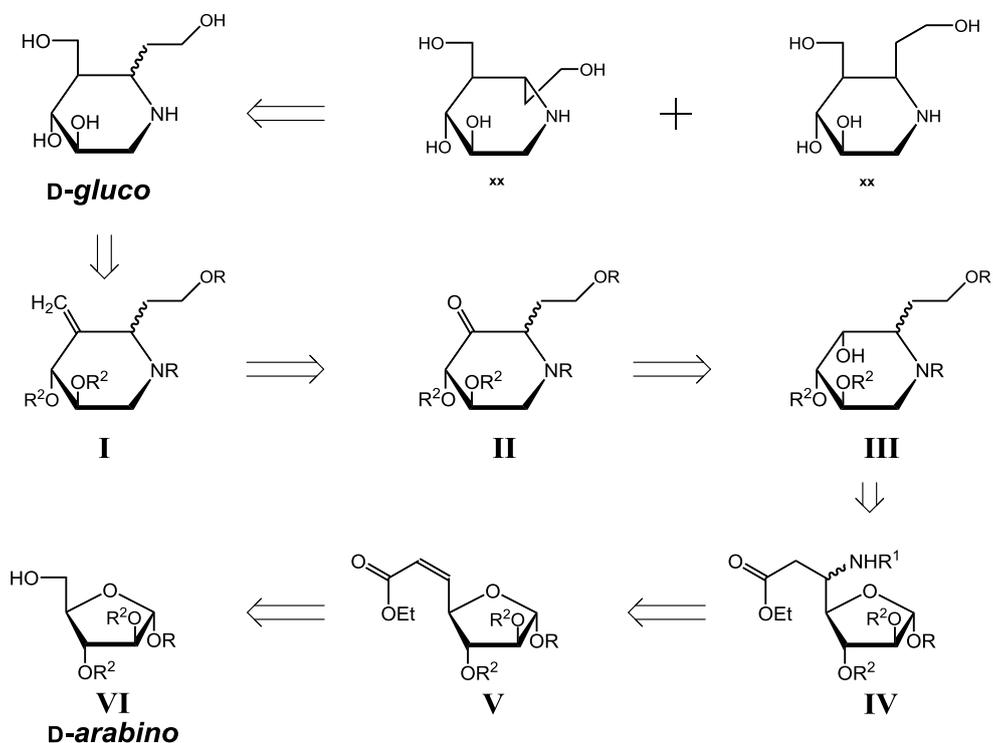


Abbildung 29: Retrosynthetische Analyse der Zielmoleküle.

3 Durchführung

Zuerst muss Verbindung **VI** (**Abbildung 29**) synthetisiert werden. Da diese *D-arabino*-Konfiguration aufweist, ist es am Sinnvollsten mit *D-Arabinose* (**41**) zu beginnen. Im ersten Schritt wurde *D*-Arabinopyranose (**55**) mit Triphenylchlormethan in Pyridin umgesetzt wodurch sich 5-*O*-Trityl-*D*-arabinofuranose (**56**) bildete. Dadurch wurde mittels Ac_2O in Pyridin zu **57** per-*O*-acetyliert und anschließend die Trityl-Gruppe zum Alkohol **58** abgespalten.⁴⁸ (**Abbildung 30**)

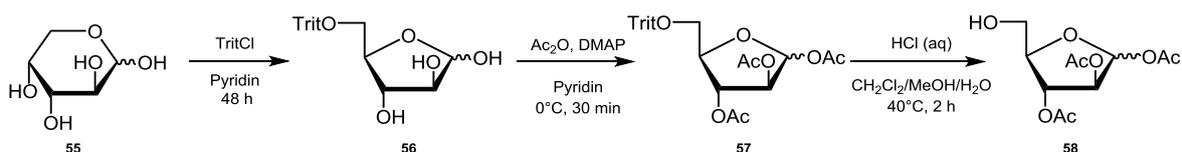


Abbildung 30: Synthese von Verbindung **58**.

Alkohol **58** wurde mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zum per-*O*-acetylierten Zucker **59** umgesetzt. Umacetalisierung unter sauren Bedingungen in Gegenwart von Benzylalkohol lieferte vorwiegend α -Benzylfuranosid **60**. Die verbleibenden Acetylgruppen wurden mit NaOMe in Methanol verseift (Verbindung **61**). (**Abbildung 31**)

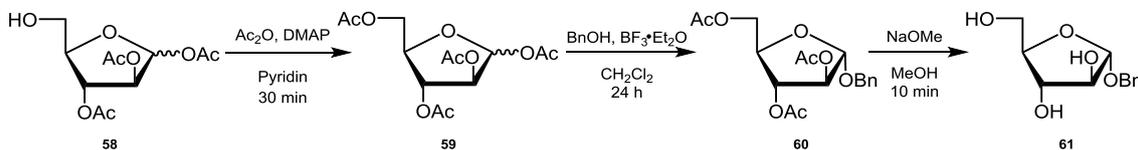


Abbildung 31: Synthese von Verbindung **61**.

Die freie primäre Hydroxylfunktion wurde anschließend mit einer TBS-Gruppe selektiv geschützt wodurch Diol **62** entsteht. Die verbleibenden freien Hydroxylgruppen wurden mithilfe von Chloromethyl-methylether geschützt und lieferte den voll geschützten Zucker **63**. Durch Spaltung des Silylethers bildete sich in Analogie zu Verbindung **IV** Alkohol **64** welcher analog zu Verbindung **IV** ist. (**Abbildung 32**)

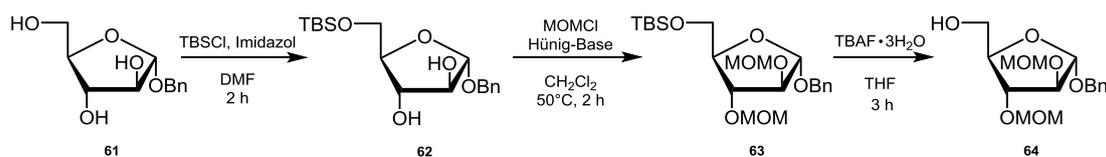


Abbildung 32: Synthese von Verbindung **64**.

Die Durchführung dieses Reaktionsschemas verlief relativ problemlos. Jedoch hat die relativ hohe Stufenzahl einen negativen Einfluss auf die Ausbeute von Verbindung **VI**. Deshalb wurde die ebenfalls sterisch anspruchsvolle TBDPS-Gruppe selektiv am primären Alkohol eingeführt und die furanoside Form **65** erhalten.⁴⁹ Anschließend wurde per-O-acetyliert um Verbindung **66** zu erhalten, welche wie zuvor unter sauren Bedingungen zu **67** umacetalisiert wurde. Die TBDPS-Gruppe kann unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Jedoch ist die TBDPS-Gruppe ca. 250-mal stabiler gegenüber saurer Hydrolyse als die TBS-Gruppe⁵⁰. Bei Reaktionszeiten unter ca. 2-3 Stunden konnten Ausbeuten von ca. 70 % erreicht werden. (**Abbildung 33**)

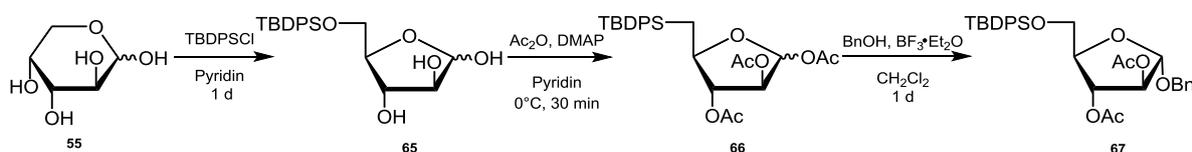


Abbildung 33: Synthese von Verbindung **67**.

Die weiterführende Synthese verfolgte eine ähnliche Strategie wie die zuvor beschriebene. Zunächst wurde das voll geschützte α -Benzylfuranosid **68** zu Diol **69** verseift. Die freien Hydroxylgruppen wurden mit MOM-Schutzgruppen geschützt. Anschließend wurde der Silylether mit TBAF zum Alkohol **64** hydrolysiert, der auch aus der vorher beschriebenen Synthese (**Abbildung 32**) entsteht. (**Abbildung 34**)

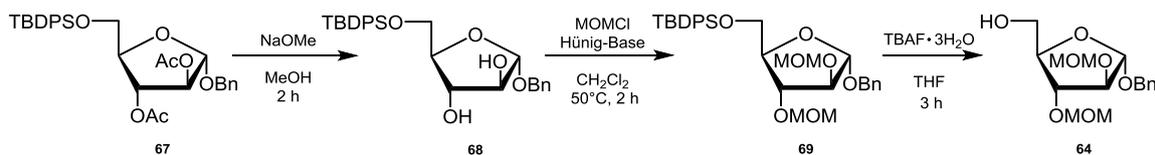


Abbildung 34: Alternative Synthese von Verbindung **64**.

Aufgrund der geringeren Stufenanzahl weist diese Alternative eine höhere Gesamtausbeute auf und wird deswegen bevorzugt. Ein weiterer Nachteil der Variante mit der Trityl-Gruppe ist die Nebenreaktion die zur Bildung der pyranosiden Form führt. Dieser 6-Ring ist für die weitere Synthese unbrauchbar.

Ziel ist es nun einen α,β -ungesättigten Ester herzustellen. Zunächst der primäre Alkohol **64** zu Aldehyd **70** oxidiert. Anschließend können die α,β -ungesättigten Ester **71a/b** über eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mittels Triethylphosphonoacetat erzeugt werden. Das erhaltene Alken zeigte ein E/Z-Verhältnis von ca. 95:5. Folgend wurde eine 1,4-Addition mit Benzylamin durchgeführt wobei die Amine **72a/b** entstanden. (**Abbildung 35**)

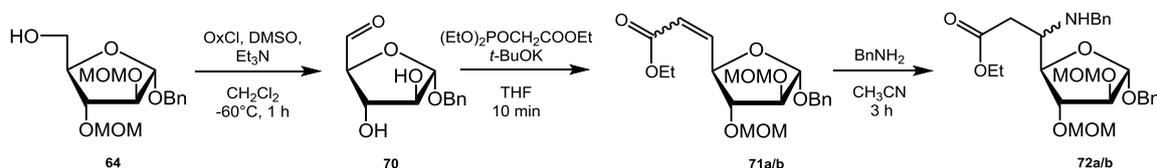


Abbildung 35: Darstellung von Verbindung **72a/b**.

Das Produkt der 1,4-Addition wies ein R/S Verhältnis von ca. 1:1 auf. Die Konfiguration an C-5 legt in weiterer Folge die Konfiguration der 5-a-C-Seitenkette fest. Eine saubere Trennung der beiden Epimere mittels Säulenchromatographie erwies sich als schwierig. Deshalb wurden die Folgereaktionen mit dem Isomerengemisch durchgeführt. Zuerst wurden die Ester **72a/b** mit LAH zu den entsprechenden Alkoholen **73a/b** reduziert. Anschließend erfolgte die Cyclisierung zu den Iminozuckern **74a/b**, H_2 -Atmosphäre und $Pd(OH)_2/C$ als Katalysator. Dabei wurden durch die reduktiven Bedingungen beide Benzylgruppen abgespalten, wodurch ein freies Amin sowie ein Hemi-Acetal vorliegen. Die Reaktion zwischen dieser beiden liefert ein Imin, welches vom aktivierten Wasserstoff zu den entsprechenden Aminen **74a/b** reduziert wird. Nach der Cyclisierung wurden die Iminozucker **74a/b** mit $(Boc)_2O$ in MeOH zu den geschützten Iminozuckern **75a/b** umgesetzt. (**Abbildung 36**)

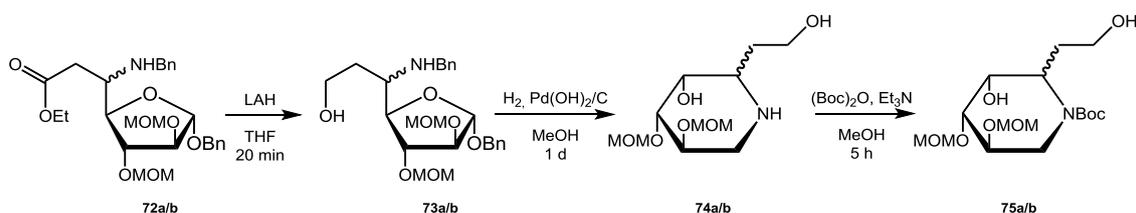


Abbildung 36: Cyclisierung zu Verbindung **75a/b**.

Im folgenden Schritt wurde die primäre Hydroxylfunktion von Verbindung **75a/b** geschützt. Die selektive Einführung der Schutzgruppe wurde mit TBSCl in DMF erreicht und lieferte das Gemisch der Silylether **76** und **77**. Dabei konnten beide Epimere hervorragend mittels Kieselgelchromatographie getrennt werden.

Die gesamte Folgechemie konnte nun mehr mit den reinen Stereoisomeren betrieben werden. (Abbildung 37)

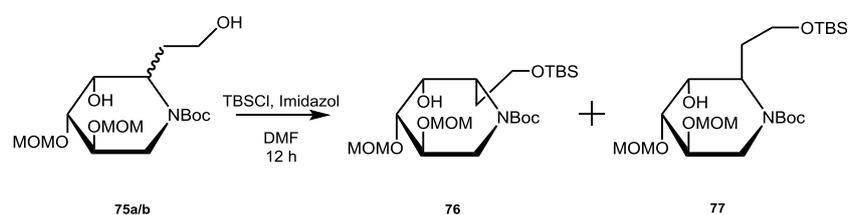


Abbildung 37: Darstellung und Trennung von Verbindung **76** und **77**.

Planmäßig sollten beide Synthesen unter den gleichen Reaktionsbedingungen ablaufen. Der erste Schritt war die Oxidation der beiden Alkohole **76** und **77**. Die Darstellung der Ketone **78** und **79** wurde anfangs mittels Dess-Martin-Oxidation durchgeführt. Bei der (5a*S*)-Serie verlief diese Reaktion in gewohnt guter Ausbeute von 90% nach 15 Minuten Reaktionszeit. Jedoch betrug die Ausbeute bei der (5a*R*)-Serie nur 60% Ausbeute nach 6 Stunden Reaktionszeit. Dies ist möglicherweise auf das sterisch anspruchsvolle Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on) zurückzuführen, welches in der (5a*R*)-Serie schlechteren Zugang zur Hydroxylfunktion findet. Die jeweilige Ulose **78** bzw. **79** wurde mittels Tebbe-Reagenz zu den entsprechenden Alkenen **80** bzw. **81** umgesetzt. (Abbildung 38)

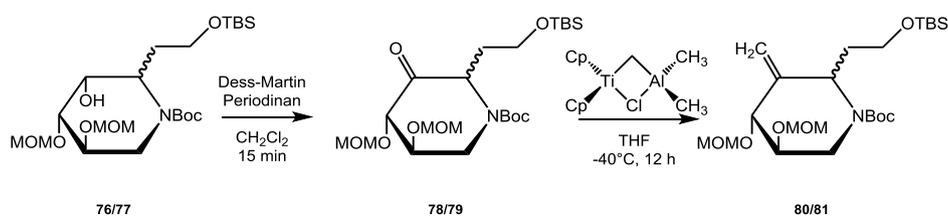


Abbildung 38: Oxidation und Olefinierung zu **80** und **81**.

Der große Vorteil des Tebbe-Reagenzes ist, dass es im Gegensatz zu anderen Olefinierungsmethoden wie z.B. der Wittig-Reaktion oder auch der Petterson-Reaktion nicht nukleophil und damit auch nicht basisch ist. Durch die Basizität der Reagenzien, welche für die genannten Methoden nötig ist kann es zur Eliminierung des β -H (Wasserstoffatom an C-3) kommen. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines 1,4-ungesättigten Systems und die Verbindung kann nicht weiter verwendet werden. Ferner besteht unter diesen basischen Bedingungen die Möglichkeit der Enolisierung.

Alternativ kann die Oxidation des sekundären Alkohols **77** mittels Swern-Oxidation erfolgen. Dies ist in der (5aR)-Serie vorteilig da die Ausbeuten auf ca. 85% verbessert werden konnten. Auch war die Reaktionsdauer mit ca. einer Stunde deutlich kürzer als bei der Dess-Martin Oxidation.

Allen Vorteilen des Tebbe-Reagenzes zum Trotz wurde auch die Wittig-Reaktion zur Bildung der Alkene **80** und **81** untersucht. Hauptmotivation dazu ist vor allem der relativ hohe Preis des Tebbe-Reagenzes im Vergleich zu den Chemikalien welche bei der Wittig-Reaktion verwendet werden. Bei der (5aS)-Serie konnte die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden. Nach Reinigung der Produkte mittels Säulenchromatographie konnte das gewünschte Produkt **80** mit ca. 40 % Ausbeute über 2 Stufen isoliert werden.

Eine Nebenreaktion der Wittig-Reaktion in der (5aS)-Serie war die Enolisierung. Dabei wird vom basischen Ylid ($pK_s = 22,4$)⁵¹, welches als Reagenz in dieser Wittig-Reaktion dient, der Wasserstoff H-5 deprotoniert und es kommt zur Bildung des Enols **82**. Da aber Enole, bis auf wenige Ausnahmen, weniger stabil sind als die entsprechenden Ketone, kommt es zur Rückbildung der Ulose. Dabei muss sich nicht zwingend das Ausgangsketon **78** bilden sondern es ist auch die Bildung von Ulose **79** möglich. Grund dafür ist, dass durch die Enolisierung die Ausbildung eines sp^2 -Zentrums zur Folge hat wodurch C-5 temporär achiral wird. Deswegen kann es bei der Rückreaktion zur Epimerisierung kommen. Das Auftreten dieser Nebenreaktion konnte mit DC nachgewiesen werden und entsprach ca. 5 % der theoretischen Ausbeute an Alken **78**. (**Abbildung 39**)

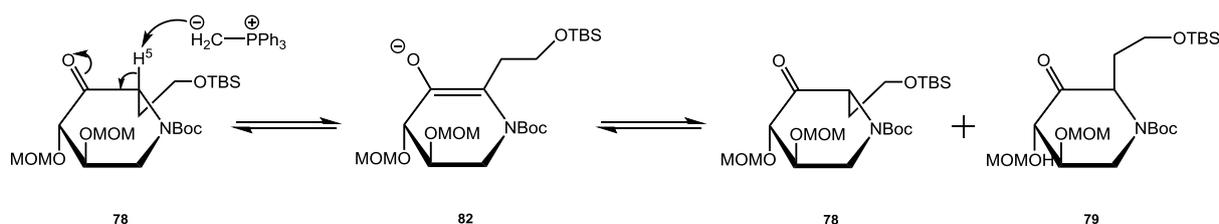


Abbildung 39: Nebenreaktion der Wittig-Reaktion in der (5aS)-Serie.

Eine weitere Nebenreaktion die unter den basischen Bedingungen der Wittig-Reaktion auftreten kann, ist eine Eliminierungsreaktion, welche die Bildung eines 1,4-ungesättigten Systems zur Folge hat. Die Bildung dieses Eliminierungsproduktes konnte während des Reaktionsverlaufes mittels DC unter UV-Licht gut erkannt werden. Das Nebenprodukt wurde säulenchromatographisch isoliert und mit von NMR-Spektroskopie charakterisiert (**Abbildung 40**). Dabei wird das Wasserstoffatom an C-3 vom Wittig-Reagenz deprotoniert und die –OMOM-Gruppe an C-2 fungiert als Abgangsgruppe. (**Abbildung 41**)

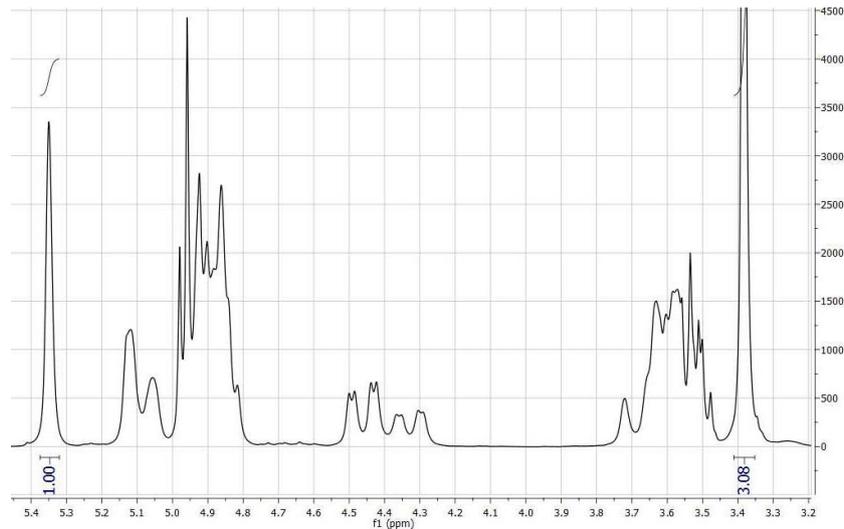


Abbildung 40: ^1H -Spektrum der Eliminierung in der (5a*S*)-Serie.

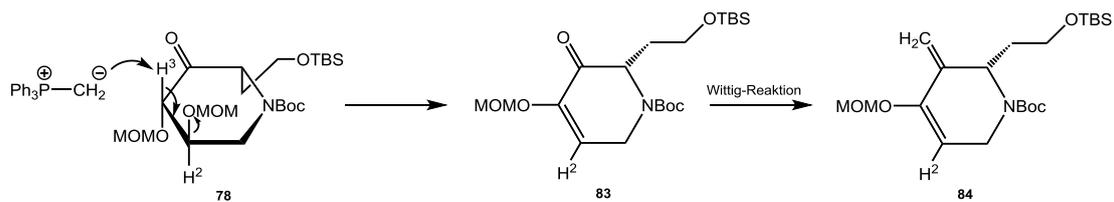


Abbildung 41: Eliminierung während der Wittig-Reaktion in der (5a*S*)-Serie.

Im ^1H -NMR-Spektrum kann man einerseits sehr gut das tertiäre H-2 bei ca. 5,4 ppm sehen. Weiters kann man anhand des Integrals über das CH_3 -Signal der MOM-Schutzgruppe sehen, dass nur noch eine Gruppe vorhanden ist und ist bei ca. 3,4.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Nebenreaktionen der (5a*S*)-Serie waren jene in der (5a*R*)-Serie nicht so ausgeprägt. In ähnlichem Ausmaß fand ebenfalls eine Epimerisierung an C-5 statt (wie in der (5a*S*)-Serie). Jedoch war die Eliminierungsneigung ein weitaus geringeres Problem als in der (5a*S*)-Serie. In **Abbildung 42** werden zur Linken ein Reaktions-DC der (5a*S*)-Serie sowie zur rechten ein Reaktions-DC der (5a*R*)-Serie miteinander verglichen.

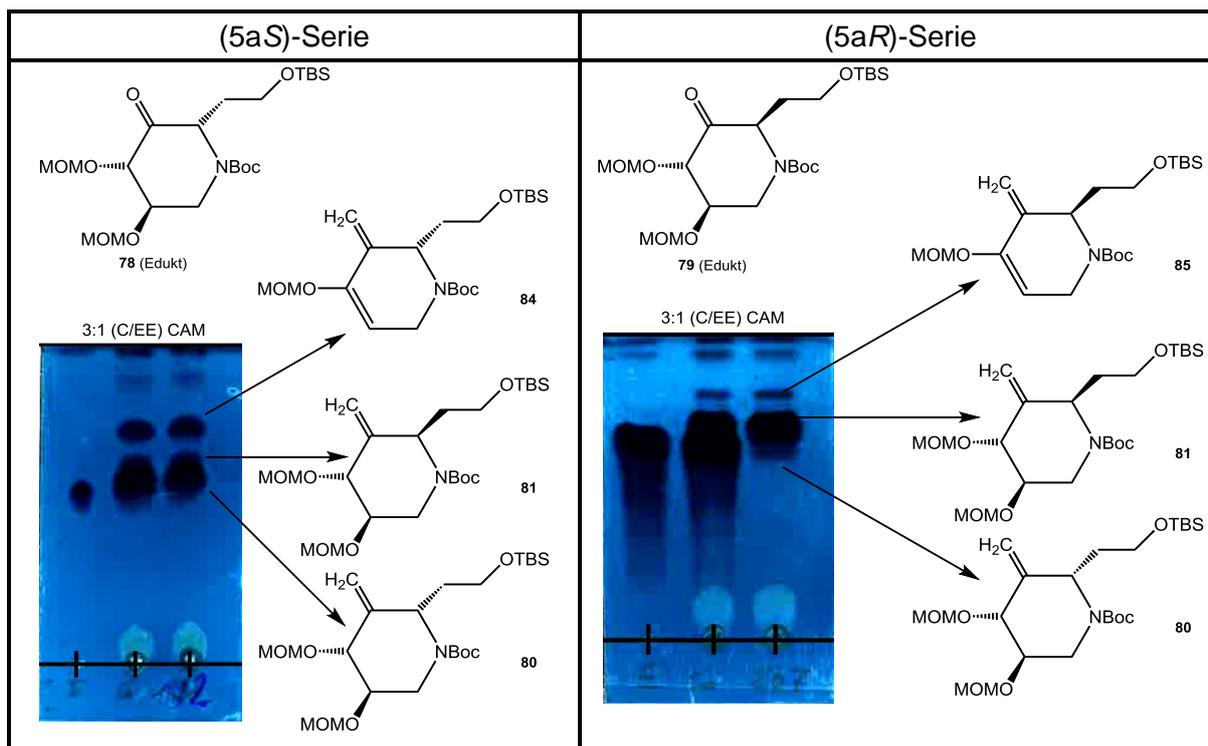


Abbildung 42: Vergleich der DCs der (5a*S*)-Serie mit der (5a*R*)-Serie.

Im vorletzten Syntheseschritt musste die Hydroxymethylgruppe eingeführt werden. Diese kann mithilfe einer Hydroborierung und anschließender oxidativer Aufarbeitung synthetisiert werden. Im ersten Versuch wurde $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ bei RT für die (5a*S*)-Serie verwendet. Interessanterweise führte Boran nicht zum erwarteten Anti-Markovnikov-Produkt **86** sondern ausschließlich zum Markovnikov-Produkt **87**. Prinzipiell gilt bei der Hydroborierung die Markovnikov-Regel nicht und es wird normalerweise fast ausschließlich das Anti-Markovnikov-Produkt gebildet.⁵² Deswegen wurde im zweiten Versuch das sterisch anspruchsvollere 9-BBN bei 0 °C verwendet. Unter diesen Bedingungen kommt es ausschließlich zur Bildung des Anti-Markovnikov-Produkts. Die Bildung des Markovnikov-Produktes mit Boran hat höchstwahrscheinlich sterische Gründe. (**Abbildung 43**)

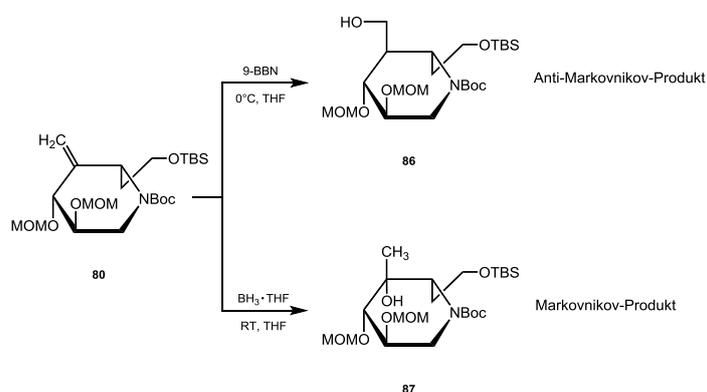


Abbildung 43: Hydroborierung von **80** unter verschiedenen Bedingungen.

Die Hydroborierung mit 9-BBN funktionierte in der (5*a*S) sowie in der (5*a*R)-Serie problemlos mit 9-BBN. Wie sich jedoch später bei der Analyse der Polyole **99** und **100** herausstellte wurde nicht das *D*-*gluco*-konfigurierte Produkt erhalten, sondern fast ausschließlich das *L*-*ido*-konfigurierte. (**Abbildung 44**)

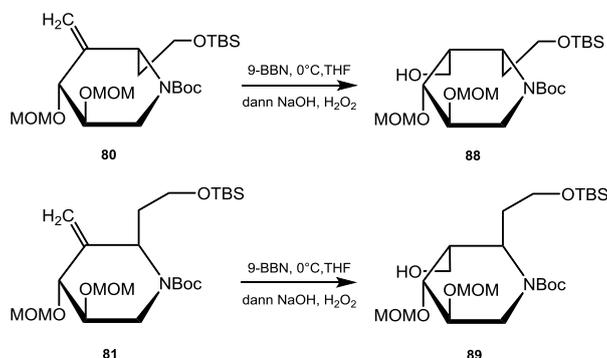


Abbildung 44: Hydroborierung von **80** und **81**.

Den Grund für die *L*-*ido*-Konfiguration zeigt **Abbildung 45**. Wie gut zu erkennen ist, wird der Ausgang dieser Reaktion von der Konformation sowie durch die sterische Hinderung der benachbarten funktionellen Gruppen beeinflusst. Hierbei ist jeweils der Angriff von einer Seite durch eine –OMOM-Gruppe behindert. Die Konformation der beiden Produkte konnte noch nicht nach diesem Schritt bestimmt werden, sondern erst anhand der freien Endprodukte.



Abbildung 45: Angriff des Borans an **80** und **81**.

Die oxidative Aufarbeitung nach der Hydroborierungsreaktion kann zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe führen. Dies wird unter kontrollierten Bedingungen (ca. 3-Fache molare Menge von NaOH bezogen auf 9-BBN, sowie 30 min Reaktionsdauer) leicht vermieden werden. Diese unerwünschte Reaktion fällt bei der Synthese der Polyole nicht ins Gewicht da alle Schutzgruppen ohne weitere Reinigungsschritte sauer abgespalten werden. Wenn allerdings Folgechemie, wie z.B. die Isomerisierung an C-5 ist, ist dies eine kritische Nebenreaktion. Die Reaktionsverfolgung wird durch Artefakte die aus 9-BBN entstehen und

am DC nicht von **88** unterschieden werden können, erschwert. Diese Nebenreaktion wurde nach O-Acetylierung erkannt.

Dabei wurde die gesamte Menge des Rohproduktes der Reaktion in Pyridin gelöst und mit der fünffachen Menge Ac_2O (bezogen auf die eingesetzte Menge des Edukts) versetzt. Bei dieser Reaktion konnten am DC drei Spots erkannt werden, welche mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt und anschließend von NMR-spektroskopisch charakterisiert wurden. (**Abbildung 46**)

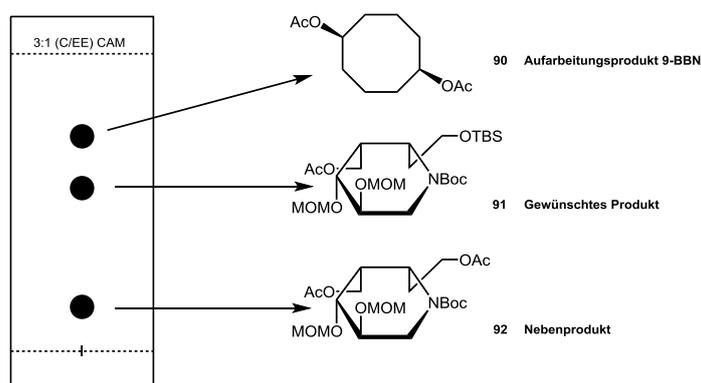


Abbildung 46: Schematische Darstellung der Acetylierungsprodukte.

Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **91** und **92** wird in **Abbildung 47** gezeigt. Wie gut zu erkennen ist, handelt es sich beim unpolaren Spot (Fraktion 46 – 87) um **91** und beim polaren Spot (Fraktion 102 – Ende) um **92**. Der Hauptunterschied der beiden Spektren ist das Vorhandensein der $\text{CH}_3\text{-Si}$ -Signale (unten) welche bei ca. 0 ppm liegen und mit einem Rahmen markiert wurden.

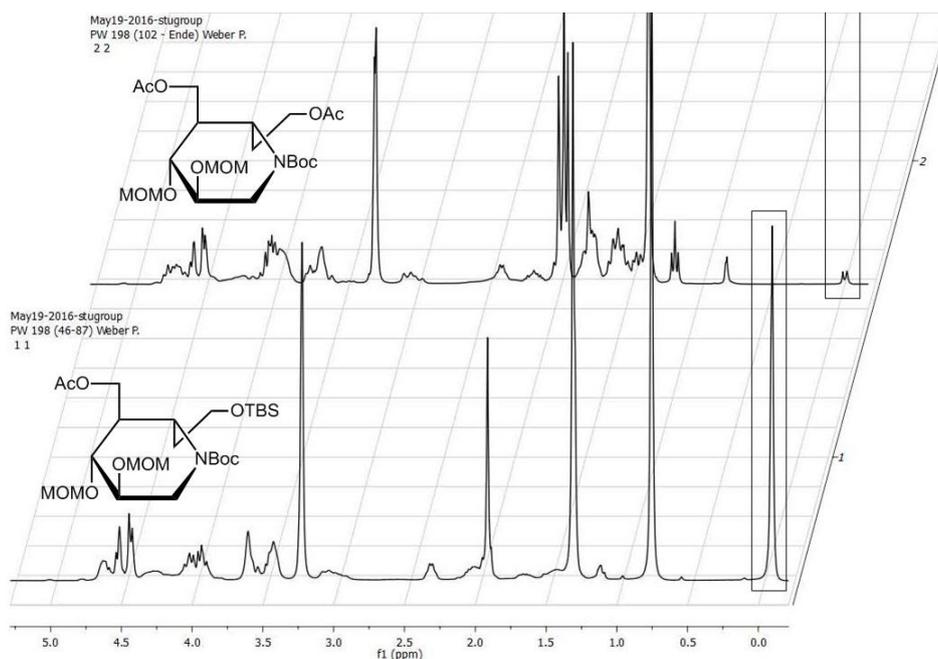


Abbildung 47: Vergleich der beiden ^1H -Spektren von **91** und **92**.

Da bei der Hydroborierung in der (5a*R*)-Serie im Gegensatz zur (5a*S*)-Serie nur der *L-ido* konfigurierte Zucker **89** dargestellt werden konnte, war es von besonderem Interesse auch einen Zugang zur *D-gluco* Konfiguration zu schaffen. Um die Isomerisierung von der *L-ido* Konfiguration zur *D-gluco* Konfiguration zu erreichen wurde der primäre Alkohol **88** mittels Dess-Martin-Oxidation zum entsprechenden Aldehyd **93** umgesetzt. Danach wurde versucht, die Enolisierung des Aldehyds zu erreichen, wodurch die stereochemische Information an C-5 verloren geht. Ähnlich wie bei der Nebenreaktion der Wittig-Reaktion kann es bei der Rückreaktion zum Aldehyd zur Isomerisierung kommen. Um die Enolisierung zu bewirken, wurden milde basische Bedingungen gewählt. Milde Bedingungen sind essentiell, da starke Basen zu einer Eliminierungsreaktion führen. Als milde Bedingungen wurden Pyridin in Methanol (Verhältnis 1:2) gewählt. Diese Bedingungen wurden bereits erfolgreich während der Diplomarbeit von M. Schalli⁵³ bei einer Isomerisierung auf einem anderen System eingesetzt. Zuerst wurde dies in der (5a*S*)-Serie versucht, da diese Serie schon literaturbekannt ist und sich deswegen ausgezeichnet zum Bestimmen der optimalen Bedingungen eignet. Dafür wurde zunächst Aldehyd **93** durch Dess-Martin-Oxidation erhalten und durch Kieselgelfiltration gereinigt. Anschließend wurde **9**, unter den beschriebenen milden basischen Bedingungen umgesetzt.

Als nach 24 Stunden am DC keine Reaktion feststellbar war, wurde die Reaktionsmischung auf 60 °C erwärmt. Nach weiteren 12 Stunden konnte noch immer keine Reaktion am DC festgestellt werden und deshalb wurde der Reaktion NaBH_4 zugegeben um wieder den Alkohol zu erhalten. Die Reaktion wurde wie üblich sauer und basisch aufgearbeitet, an Kieselgel gereinigt und mit NMR-Spektroskopie analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass es

zu einer Eliminierungsreaktion gekommen war. Dies erklärt auch, warum kein Reaktionsfortschritt erkennbar war. Besonders problematisch bei dieser Eliminierung ist, dass sie bereits während der Oxidation zum Aldehyd auftritt. Das bedeutet, dass bei der Oxidation des Alkohols **88** nur der α,β -ungesättigte Aldehyd **94** entsteht welcher nicht isomerisiert werden kann. (**Abbildung 48**)

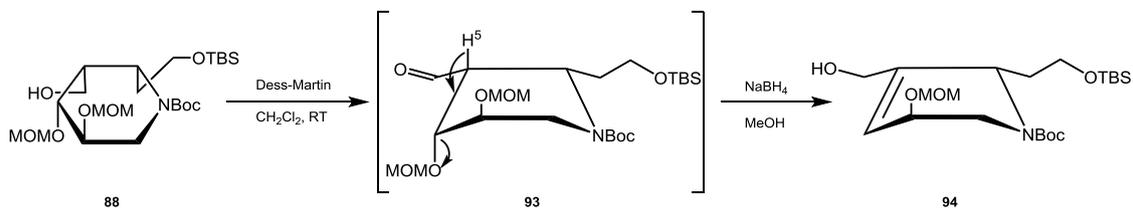


Abbildung 48: Eliminierung beim Oxidieren des terminalen Alkohols **88** und anschließender Reduktion.

Anhand der gezeigten Struktur kann man erkennen, dass H-5 trans-diaxial zur –OMOM-Gruppe an C-4 steht. Die *anti*-Stellung des Wasserstoffes und der Abgangsgruppe bieten somit eine schnelle Überlappung der p-Orbitale und sind daher die optimale Ausgangsbasis für eine E2-Eliminierung.⁵⁴ Das gemessene ¹H-NMR-Spektrum wird in **Abbildung 49** gezeigt.

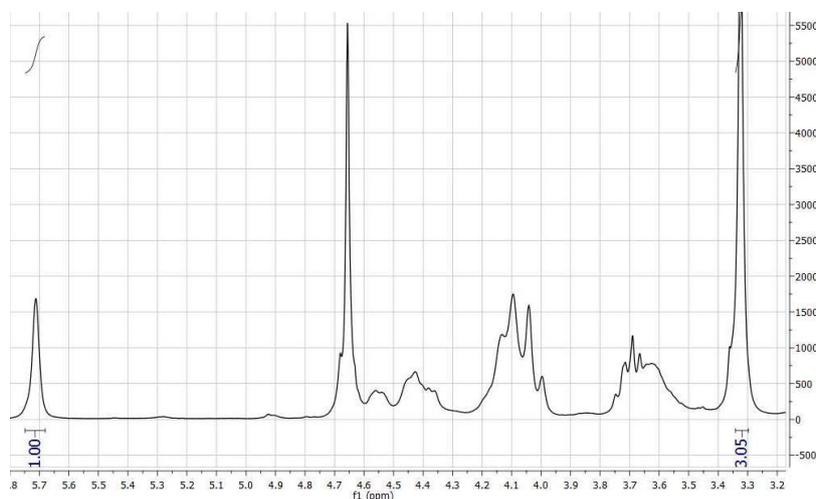


Abbildung 49: ¹H-Spektrum von Alkohol **94**.

Wie schon bei der Eliminierung die bei der Wittig-Reaktion in der *trans*-Serie aufgetreten ist, kann man auch hier sehr gut das tertiäre Wasserstoffatom bei ca. 5,7 ppm erkennen. Weiters ist auch hier das Integral der MOM-CH₃-Gruppe nur drei Protonen, was bedeutet, dass nur mehr eine der zwei ursprünglichen Gruppen vorhanden sein kann. Trotz der Eliminierung in der (5a*S*)-Serie wurde auch in der (5a*R*)-Serie eine Isomerisierung zu **95**

durchgeführt. Dafür wurden zunächst dieselben Bedingungen wie in der *trans*-Serie verwendet. Leider lieferten diese Bedingungen auf diesem System hauptsächlich Eliminierungsprodukt **96**. Deshalb wurde in einem neuen Anlauf eine geringere Pyridin-Konzentration von 5 % in Methanol bei 0 °C verwendet. Hier kam es zwar zu fast keiner Eliminierung, jedoch konnte auch so gut wie keine Isomerisierung festgestellt werden. Wie in **Abbildung 50** gezeigt, ist der Aldehyd **97** zwar stabil gegen eine E2-Eliminierung, da hier H-5 und die benachbarte Abgangsgruppe –OMOM nicht trans-diaxial stehen. Jedoch sobald es zur Umlagerung zum *L-ido*-Konfigurierten (1C_4) Aldehyd **98** kommt, ist eine *anti*-Eliminierung wieder möglich. Diese Reaktionen werden in **Abbildung 51** anhand eines DCs gezeigt.

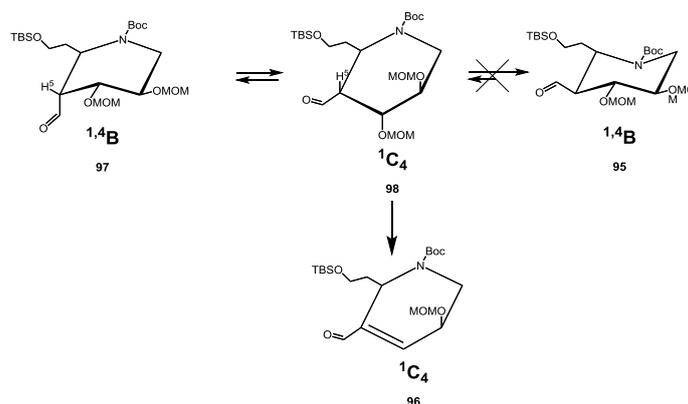


Abbildung 50: Isomerisierung in der (5a*R*)-Serie.

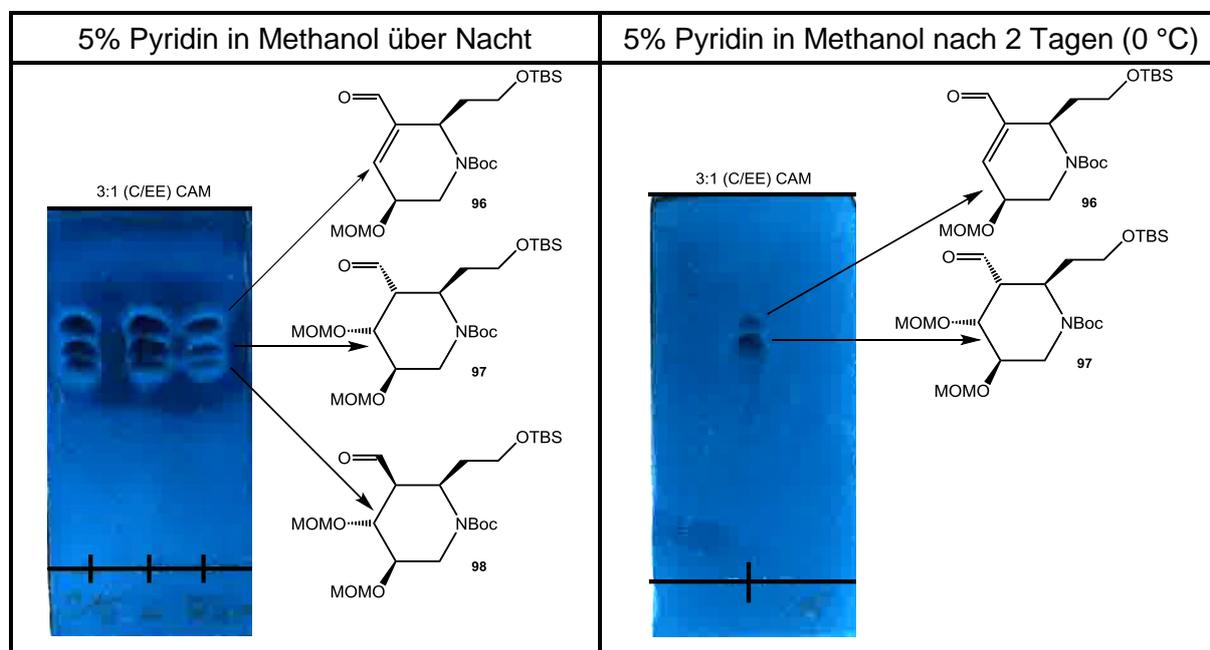


Abbildung 51: Isomerisierung in der (5a*R*)-Serie.

Weiters wurde untersucht ob es auch ohne Zugabe von Base zur Isomerisierung kommt. Dazu wurde Aldehyd **97** in trockenem THF über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde das LM abgezogen und die Verbindung mittels von NMR-Spektroskopie

charakterisiert. Im gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann man gut erkennen, dass der Aldehyd noch vorhanden ist und es zu keiner Eliminierung gekommen ist. Der Aldehyd an sich ist also stabil. (**Abbildung 52**)

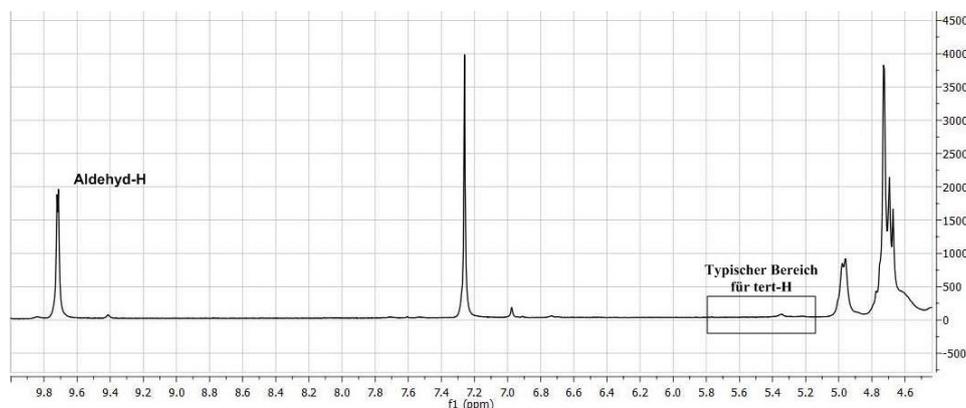


Abbildung 52: ^1H -Spektrum von Aldehyd **97**.

Das Wasserstoffatom des Aldehyds ist sehr gut bei ca. 9,7 ppm zu erkennen. Weiters ist auch im typischen Bereich (ca. 5,7 – 5,2 ppm) für tertiäre Wasserstoffatome, die an einer Doppelbindung gebunden sind, kein deutliches Signal zu erkennen. Jedoch ist in diesem Bereich ein kleines Signal zu sehen, welches eventuell auf eine langsame Eliminierung schließen lässt.

Prinzipiell war nun die gewünschte Struktur der Zielmoleküle erreicht. Als finaler Schritt mussten noch die Schutzgruppen abgespalten werden. Der große Vorteil der gewählten Schutzgruppen ist, dass sie säurelabil sind. Deshalb reichte es mit HCl konz. auf pH 1 anzusäuern und auf 50 °C zu erwärmen. Nach ca. 3 Stunden lagen die Polyole **99** und **53** sowie **100** vor die nach Kieselgelchromatographie isoliert werden konnten. (**Abbildung 53**)

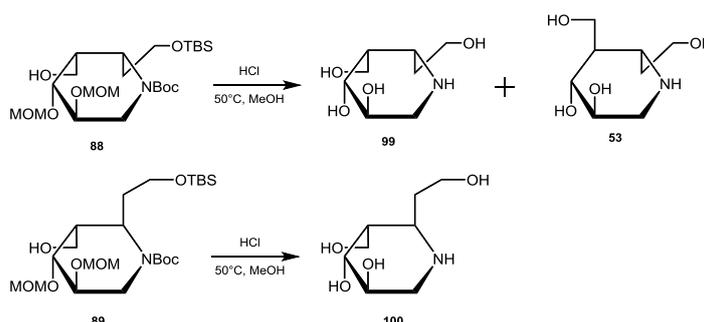


Abbildung 53: Abspalten aller Schutzgruppen unter sauren Bedingungen.

Wie bereits bei der Beschreibung der Hydroborierung erwähnt wurde, zeigte das Hauptprodukt *L-ido*-Konfiguration. Jedoch konnte bei der (5*aS*)-Serie ein Verhältnis von ca. 4:1 zwischen **99** und **53** bestimmt werden. Das bedeutet, dass in der (5*aS*)-Serie sehr wohl die gewünschte *D-gluco*-Konfiguration erreicht werden konnte. Bei der (5*aR*)-Serie war dies

leider nicht der Fall und es wurde ausschließlich **100** isoliert. Die jeweils vorliegende Konformation konnte über NOE (Kern-Overhauser-Effekt) bestimmt werden. Die wichtigsten Kopplungen in der (5a*S*)-Serie, welche Aufschluss über die Konformation geben werden in **Abbildung 54** gezeigt.

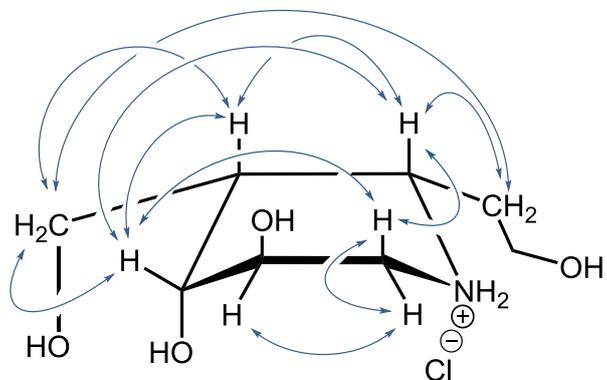


Abbildung 54: Gefundene H-H-Kopplungen durch die NOE-Messung für Polyol **99**.

Die wichtigsten Kopplungen in der (5a*R*)-Serie, welche Aufschluss über die Konformation geben werden in **Abbildung 55** gezeigt.

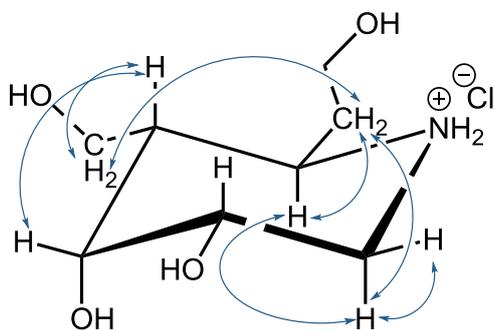


Abbildung 55: Gefundene H-H-Kopplungen durch die NOE-Messung für Polyol **100**.

Alternativ zur Olefinierung mit anschließender Hydroborierung, welche in der (5a*S*)-Serie hauptsächlich die *L-ido*-Konfiguration und in der (5a*R*)-Serie ausschließlich die *L-ido*-Konfiguration lieferte, wurde die Einführung eines Nitrils mit einer Van-Leusen-Reaktion versucht. Der Zweck dieser Alternativsynthese war die Aussicht auf den Zugang zur *D-gluco*-Serie, die Einführung der Nitril-Gruppe, mit der eine Vielzahl an Folgereaktionen erfolgen kann. In **Abbildung 56** werden die Schlüsselschritte des Mechanismus gezeigt, welche eine Isomerisierung zur stabilsten Konformation vermuten lassen. Beim gebildeten Intermediat **a** befindet sich ein sp²-Zentrum im Ring. Bei der folgenden Umlagerung zum Nitril **b** kann der Angriff des relativ kleinen H⁺-Ions von beiden Seiten erfolgen.⁵⁵

Dadurch entstehen wahrscheinlich Nitrile **101a/b**. Es ist anzunehmen, dass trotzdem ein Epimer bevorzugt entsteht, jedoch sollte das kleine Proton (bzw. Hydronium) nicht so stark von den sterischen Einflüssen beeinflusst werden, wie das bei der Hydroborierung der Fall ist.

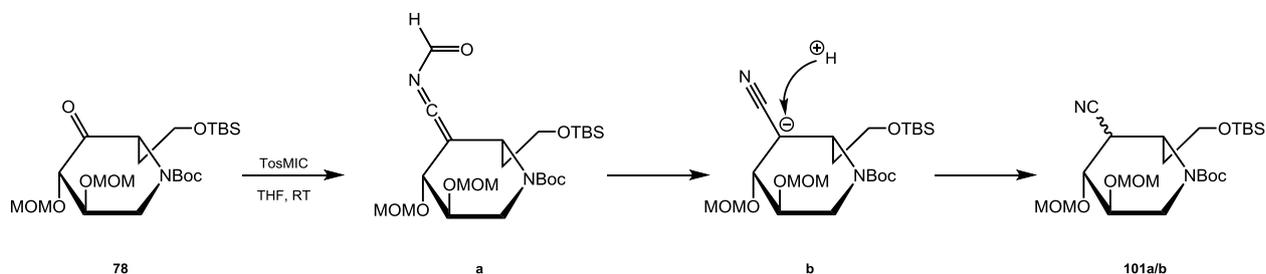


Abbildung 56: Van-Leusen-Reaktion an Keton **78**.

Unglücklicherweise konnte im Anschluss an die Reaktion kein Nitril **101a/b** isoliert werden. Eventuell muss die Reaktion noch einmal unter optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Planmäßig hätte das Nitril **101a/b** zum entsprechenden Aldehyd reduziert werden sollen, der dann weiter zum *L-ido* oder *D-gluco* Alkohol umgesetzt werden kann.

Weiters wurde die Synthese von 5-Fluoro-Derivaten untersucht. Dabei wurde von Keton **78** ausgegangen und mit einer Grignard-Reaktion zum entsprechenden Alkohol **102** umgesetzt. Bei der Grignard Reaktion konnten 2 Epimere in einem Verhältnis von 2:1 isoliert werden, wobei das Epimer welches in größerer Menge vorlag für die Folgereaktion verwendet wurde. Der tertiäre Alkohol wurde mit DAST zum 5-Fluoro Derivat **103** umgesetzt. (**Abbildung 57**) Als Folgereaktion wäre eine Ozonolyse optimal, bei der das terminale Alken in Verbindung **103** zum Alkohol **104** umgesetzt wird.

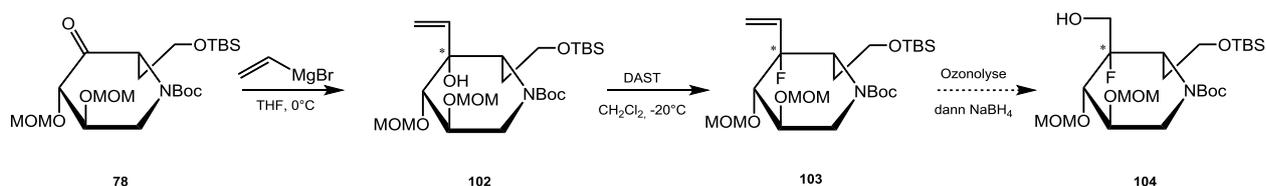


Abbildung 57: Fluorierung mit DAST.

Bei einer NMR-Analyse von Verbindung **104** zeigen sich Charakteristika von Fluor-Kopplungen im ^{13}C -Spektrum. Jedoch sind diese Kopplungen nicht eindeutig zuzuordnen da in diesem Vorversuch nur eine sehr kleine Menge von Verbindung **104** vorhanden war. Allerdings bietet diese Reaktion Verbesserungspotential. Zudem ist die TBS-Gruppe für Reaktionen mit DAST nicht optimal, da diese leicht von Fluorid-Ionen abgespalten werden kann.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Adaptierung der Synthese von der *D-galacto*-Konfiguration auf die *D-gluco*-Konfiguration bis zu den Alkenen **80** und **81** problemlos verlief. Der größte Nachteil dieser Synthese ist jedoch die Tatsache, dass vor allem in der (5a*R*)-Serie nur das *L-ido* Epimer dargestellt werden konnte. Grund dafür ist die Einführung der Hydroxymethyl-Gruppe durch eine Hydroborierung, welcher der 16. Schritt in der 17-stufigen Synthese ist. Zwar wurde versucht, die *D-gluco*-Konfiguration durch Isomerisierung an C-5a zu erlangen, jedoch schlugen die Versuche im basischen Milieu fehl.

Die Strategie mit der TBDPS-Gruppe anstelle der Trityl-Gruppe erleichterte die Synthese vor allem für größere Mengen. Umacetalisierung mit Benzylalkohol und einer starken Lewis-Säure lieferte selektiv das α -Anomer **67**. Einerseits spielt es keine Rolle ob das α -oder das β -Anomer vorliegt, da die Stereochemie am anomeren Zentrum bei der Cyclisierung verloren geht. Jedoch wird die Synthese dadurch erleichtert, dass von den entsprechenden β -Anomeren keine Analytik durchgeführt werden musste, da diese nicht vorhanden waren. Das Umschützen von Acetyl- **68** zu MOM-Gruppen **69** verlief ebenfalls unproblematisch. Nachdem die TBDPS-Gruppe abgespalten wurde und der Alkohol **64** zum Aldehyd **70** oxidiert wurde, verlief die Synthese analog zu der bereits bekannten Darstellung des 5aC-verlängerten 4-*epi*-Isofagomins. Aldehyd **70** wurde über eine Horner-Wadsworth-Emmons zu den α,β -ungesättigten-Estern **71a/b** umgesetzt. Dabei wurde ein E/Z-Verhältnis von 95:1 erreicht, was jedoch keine Rolle spielt, da die Doppelbindung durch den Folgeschritt verloren geht. Die Ester **71a/b** wurden mit Benzylamin über eine Aza-Michael-Addition zu den Aminen **72a/b** umgesetzt. In diesem Schritt wird die Stereochemie der späteren Seitenkette festgelegt. Beide Isomere wurden in einem Verhältnis von ca. 1:1 erhalten und mussten für die weitere Synthese nicht getrennt werden. Die Ester **72a/b** wurden mit LAH zu den Alkoholen **73a/b** reduziert und der Ringschluss zu den Iminozuckern **74a/b** erfolgte durch H₂ und Pearlman-Katalysator. Anschließend wurde der Stickstoff durch eine Boc-Gruppe zu **75a/b** geschützt und der primäre Alkohol der Seitenkette mit einer TBS-Gruppe zu **76a/b** geschützt. Nach diesem Schritt erfolgte auch die Trennung der beiden Isomere **76** und **77** durch Säulenchromatographie. Anschließend werden beide Isomere separat behandelt und zuerst zu den entsprechenden Ulosen **78** und **79** oxidiert und mit einer Tebbe- oder Wittig-Reaktion zu den Alkenen **80** und **81** umgesetzt. Die Darstellung der Isoiminozucker **88** und **89** erfolgte nun über eine Hydroborierungsreaktion welches in der (5a*R*)-Serie ausschließlich *L-ido* lieferte sowie in der (5a*S*)-Serie teilweise auch *D-gluco* in einem Verhältnis von 1:4 hervorbrachte. Zum Schluss werden noch alle Schutzgruppen sauer abgespalten und man erhält die entsprechenden Polyole **99** und **53** (5a*S*) sowie **100** (5a*R*).

Leider waren die Versuche einer Isomerisierung von L-*ido* zu D-*gluco* unter den gewählten basischen Bedingungen nicht von Erfolg geprägt. Es soll jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine Isomerisierung möglich ist. Optimierte Bedingungen wie z.B. eine andere Base oder ein anderes Lösungsmittel könnten das gewünschte Produkt hervorbringen. Weiters können auch leicht saure Bedingungen zur Isomerisierung führen, jedoch muss beachtet werden das sämtliche Schutzgruppen am Molekül säurelabil sind.

Die Einführung einer Nitril-Gruppe an C-5 könnte einen Zugang zur D-*gluco*-Konfiguration liefern. Dies kann entweder über die bereits durchgeführte Van-Leusen-Reaktion unter optimierten Bedingungen erfolgen bzw. über Einführen einer Cyanidgruppe über eine S_N2 -Reaktion. Weiters kann durch die Einführung eines Nitrils die Synthese von Derivaten erfolgen, welche an C-6 ein Amin aufweisen.

Weitere mögliche Verbindungen wären die 5-Fluoro-Derivate, bei denen es unter optimierten Bedingungen möglich wäre, auch einen Zugang zu den D-*gluco*-Produkten zu schaffen. Außerdem wäre es denkbar, das Fluorid mit einer Wittig-Reaktion und anschließender Reaktion mit Select-Fluor[®] (1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanebis(tetrafluorborat)) einzuführen.

Schlussendlich können noch die in **Abbildung 58** gezeigten Derivate synthetisiert werden, wenn ein Zugang zur D-*gluco*-Konfiguration erfolgreich durchgeführt werden kann. Dabei kann zu einem die Kettenlänge n sowie der Rest X variiert werden wodurch sich ein großes Spektrum an Zielmolekülen ergibt. Prädestiniert für X ist unter anderem der bereits erwähnte Dansyl-Rest.

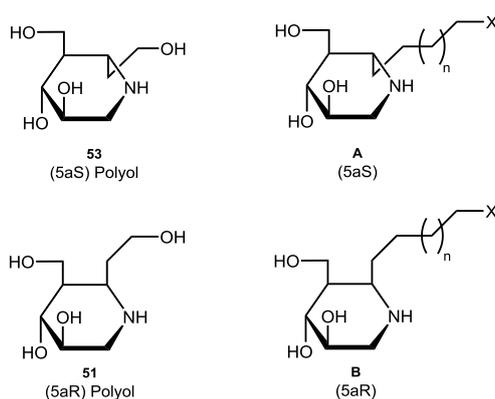


Abbildung 58: Mögliche Zielmoleküle mit zusätzlichem lipophilen Spacer.

5 Experimenteller Teil

5.1 Analytik

5.1.1 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie:

Für die Untersuchung des Reaktionsverlaufes mithilfe der Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 und dem Fluoreszenzindikator F254 beschichtete Aluplättchen vom Hersteller Merck (TLC Silica gel 60 F254; 1.05554.0001) verwendet. Die Produktdetektion erfolgte mithilfe einer UV-Lampe (Wellenlänge 254 nm) und weiters über die anschließend aufgelisteten Tauchreagenzien. Die verwendeten Laufmittel sind jeweils bei den einzelnen Produkten angeführt.

Tauchreagenzien:

- Vanillin / Schwefelsäure (**VAN**):

(3 g Vanillin in: 300ml H₂O, 40 ml H₂SO₄ (konz.) und 250 ml EtOH)

- Ammoniummolybdat / Cersulfat (**CAM**):

Lösung 1: Ammoniummolybdat (100 g in 1000 ml H₂SO₄ (10%))

Lösung 2: Cer(IV)-sulfat (8 g in 80 ml H₂SO₄ (10%))

Separate Herstellung der beiden Lösungen sowie anschließende Vereinigung.

- Kaliumpermanganat (**KMnO₄**)

18 g KMnO₄ und 120 g K₂CO₃ in 30 ml 5 % NaOH und 1800 ml dest. H₂O

Kieselgelchromatographie:

Die Reinigung der dargestellten Produkte erfolgte mithilfe der Säulenchromatographie. Die stationäre Phase bildet hierbei Kieselgel vom Hersteller Acros Organics (Kieselgel 0,035 – 0,070 mm, 60 A, für die Chromatographie). Die verwendeten Laufmittel sind jeweils bei den einzelnen Produkten angeführt.

5.1.2 NMR-Spektroskopie

Die NMR Spektren wurden mit einem VARIAN 300 MHz-Spektrometer, bei 75,5 MHz für ^{13}C -NMR-Spektren bzw. bei 300 MHz für ^1H -NMR-Spektren, aufgenommen. Als Referenz für die chemischen Verschiebungen δ (Angabe in ppm) werden die Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittel verwendet⁵⁶. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Herz (Hz). Die aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -entkoppelt.

NMR-Daten:

δ chemische Verschiebung bezogen auf Trimethylsilan (in Klammer):

^{13}C : zugeordnetes Kohlenstoffatom

^1H : Multiplizität, Anzahl der Wasserstoffatome, Kopplungskonstante J in Hz, zugeordnetes Wasserstoffatom

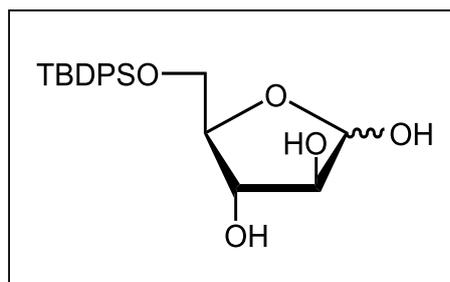
Multiplizität:

s	Singlett	d	Dublett
bs	Breites Signal	dd	dublettisches Dublett
t	Triplett	ddd	dublettisches dd
m	Multipllett	n.a.	Nicht aufgelöst

5.2 Dargestellte Produkte

5-O-tert-Butyldiphenylsilyl-D-arabinofuranose⁵⁷ (65):

Es wurden 10,0 g D-Arabinose (**41**) (66,6 mmol) in 250 ml Pyridin suspendiert und mit 20,8 ml TBDPSCI (79.9 mol) versetzt. Die Reaktion wurde ca. 24 Stunden bei RT gerührt und anschließend zur Trockene einrotiert. Das gelbliche Öl wurde durch Kieselgel Chromatographie gereinigt (LM C:EE/4:1) und es konnten 18,5 g (47,6 mmol, 71,5 % Ausbeute) **65** isoliert werden.



$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$

$M = 388,53 \text{ g/mol}$

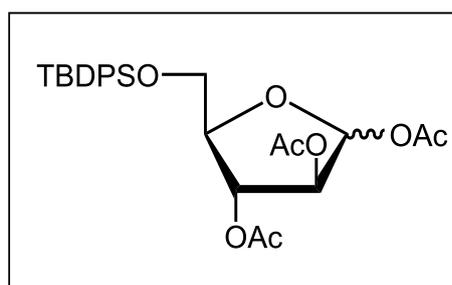
DC: UV und VAN

$R_f = 0,2$ (C/EE 1:1 v/v)

SC-LM: (C/EE 5:1 v/v)

1,2,3-Tri-O-acetyl-5-O-tert-butyldiphenylsilyl-D-arabinofuranose⁵⁸ (66):

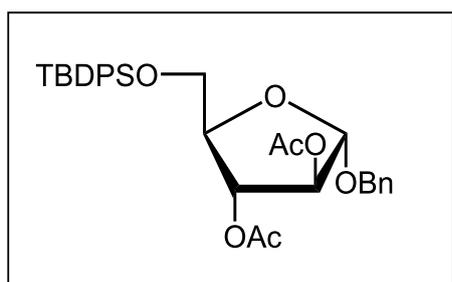
Es wurden 18,5 g **65** (47,6 mmol) in 200 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 23 ml Pyridin (286 mmol) versetzt. Anschließend wurde auf 0°C gekühlt, 21 ml Ac₂O (214 mmol) zugetropft und eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Die Reaktion wurde nach 30 Minuten mit ca. 20 ml MeOH gequenchet, sauer/basisch aufgearbeitet, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene einrotiert. Nach Kieselgelfiltration konnten 23,3 g peracetylierter Zucker (**66**) (45,2 mmol) isoliert werden, was einer Ausbeute von 94,9 % entspricht.



C₂₇H₃₄O₈Si
M = 514,65 g/mol
DC: UV und VAN
R_f = 0,5 (C/EE 1:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 5:1 v/v)

Benzyl-2,3-di-O-acetyl-5-O-tert-butyldiphenylsilyl-α-D-arabinofuranosid (67):

Es wurden 28,5 g **66** (55,4 mmol) in 250 ml CH₂Cl₂ gelöst, 6,92 ml BnOH (66,5 mmol) zugegeben und mit 4,76 ml BF₃•Et₂O (38,8 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde nach 2 Stunden mit ca. 100ml ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abgezogen. Nach anschließender Reinigung durch Säulenchromatographie konnten 22,7 g (40,4 mmol) **67** isoliert werden, was einer Ausbeute von 72,8 % entspricht.



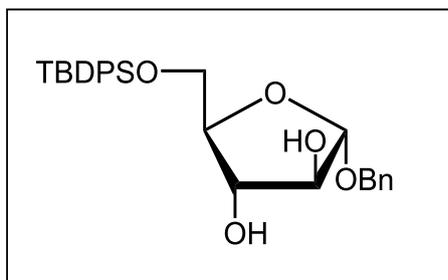
C₃₂H₃₈O₇Si
M = 562,73 g/mol
DC: UV und VAN
R_f = 0,5 (C/EE 3:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 10:1 v/v)
[α]_D²⁰ = + 76,2 (c 1,38, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.29 (dd, 1H, J_{3,4} 5.7 Hz, H-3), 5.19 (s, 1H, H-2), 5.12 (s, 1H, H-1), 4.20 (ddd, J_{4,5a} 4.3 Hz, J_{4,5b} 9.3 Hz, H-4), 3.92 (m, 2H, H-5a, H-5b).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 169.9 (2x Ac), 137.4-127.7 (2x ipso TBDPS, aromatisch TBDPS, ipso OBn, aromatisch OBn), 104.7 (C-1), 83.0 (C-4), 82.2 (C-2), 77.2 (C-3), 68.6 (OCH₂Ph), 63.3 (C-5), 28.1, 19.4 (TBDPS), 20.9, 20.8 (2x Ac).

Benzyl-5-O-tert-butylidiphenylsilyl- α -D-arabinofuranosid (68):

Zum Abspalten der Acetyl-Schutzgruppen werden 22,7 g **67** (40,4 mmol) in 200 ml MeOH gelöst und ca. 5 ml NaOMe (1 M in MeOH) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion mit IR-120 neutralisiert und zur Trockene einrotiert. Nach Kieselgelfiltration konnten mit 92,6 % Ausbeute 17,9 g (37,4 mmol) des Diols **68** isoliert werden.



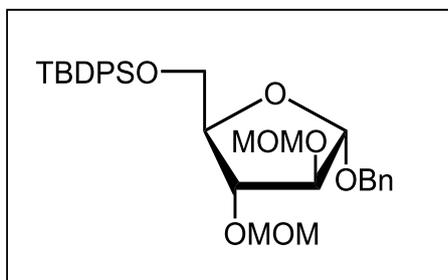
$C_{28}H_{34}O_5Si$
M = 478,66 g/mol
DC: UV und VAN
 $R_f = 0,2$ (C/EE 3:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 5:1 v/v)
 $[\alpha]_D^{20} = + 57,9$ (c 1,00, $CHCl_3$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.18$ (s, 1H, H-1), 4.07 (bs, 2H, H-2, H-4), 4.00 (s, 1H, H-3), 3.77 (dd, 1H, $J_{4,5a} 11.4$ Hz, $J_{5a,5b} 11.4$ Hz, H-5a), 3.67 (dd, 1H, $J_{4,5b} < 1$ Hz).

^{13}C NMR (75,5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 137.2-128.1$ (2x *ipso* TBDPS, aromatisch TBDPS, *ipso* OBn, aromatisch OBn), 107.5 (C-1), 87.8 (C-4), 78.6 (C-3), 78.2 (C-2), 69.2 (OCH_2Ph), 64.2 (C-5), 26.8, 19.2 (TBDPS).

Benzyl-5-O-tert-butylidiphenylsilyl-2-3-di-O-methoxymethylen- α -D-arabinofuranosid (69):

Zum Schutz der freien Hydroxylgruppen werden 17,9 g **68** (37,4 mmol) in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst, 54,6 ml Hünig-Base (336 mmol) zugegeben und anschließend 13,6 ml 90 % MOMBr (150 mmol) zugetropft. Die Reaktion wurde für 24 Stunden unter Rückfluss gehalten, das Überschüssige MOMBr mit ca. 30 ml MeOH gequenchet, sauer/basisch aufgearbeitet, über Na_2SO_4 getrocknet und das LM abgezogen. Nach Kieselgelfiltration konnten 15,8 g **69** (27,9 mmol, 74,4%) isoliert werden.



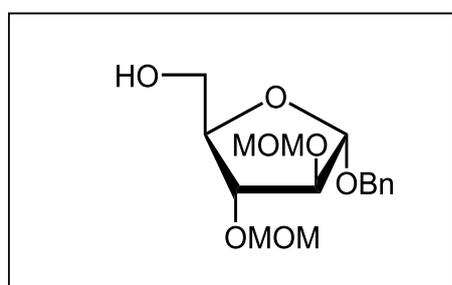
$C_{32}H_{42}O_7Si$
M = 566,77 g/mol
DC: UV und VAN
 $R_f = 0,6$ (C/EE 3:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 10:1 v/v)
 $[\alpha]_D^{20} = + 57,0$ (c 0,97, $CHCl_3$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.98$ (s, 1H, H-1), 4.15-4.02 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.79 (dd, 1H, $J_{4,5a} = J_{4,5b} 4.6$ Hz, $J_{5a,5b} 11.1$ Hz, H-5a), 3.74 (dd, 1H, H-5b).

^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.9\text{-}127.8$ (2x *ipso* TBDPS, aromatisch TBDPS, *ipso* OBn, aromatisch OBn), 105.5 (C-1), 96.2, 95.2 (2x MOM), 86.0 (C-4), 83.3, 81.9 (C-2, C-3), 68.7 (OCH_2Ph), 64.0 (C-5), 55.7, 55.6 (2x MOM), 26.9, 19.5 (TBDPS).

Benzyl-2,3-di-O-methoxymethylen- α -D-arabinofuranosid (64):

Zum Abspalten der TBDPS Schutzgruppe wurden 15,8 g **69** (27,9 mmol) in 200 ml THF gelöst und mit 5 g TBAF (19,1 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend sauer/basisch aufgearbeitet, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene einrotiert. Nach Reinigung mithilfe von Säulenchromatographie konnten 7,84 g (23,9 mmol, 85,7 % Ausbeute) des Alkohols **64** isoliert werden.



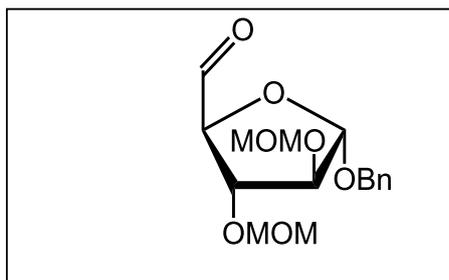
$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$
 M = 328,36 g/mol
 DC: UV und VAN
 $R_f = 0,4$ (C/EE 1:1 v/v)
 SC-LM: (C/EE 8:1 v/v)
 $[\alpha]_D^{20} = + 127$ (c 0,95, CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.99$ (s, 1H, H-1), 4.13-4.08 (m, 2H, H-2, H-4), 4.01 (dd, 1H, $J_{2,3} 2.2$ Hz, $J_{3,4} 5.9$ Hz, H-3), 3.82 (dd, 1H, $J_{4,5a} 3,1$ Hz, $J_{5a,5b} 12.0$ Hz, H-5a), 3.67 (dd, 1H, $J_{4,5b} 4.1$ Hz, H-5b).

^{13}C NMR (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.6$ (*ipso* OBn), 127.5-126.8 (aromatisch OBn), 104.5 (C-1), 95.6, 95.0 (2x MOM), 84.9 (C-2), 81.9 (C-4), 80.9 (C-3), 67.8 (OCH_2Ph), 61.3 (C-5), 54.7, 54.6 (2x MOM).

Benzyl-2,3-di-O-methoxymethylen-5-ulo- α -D-arabinofuranosid (70):

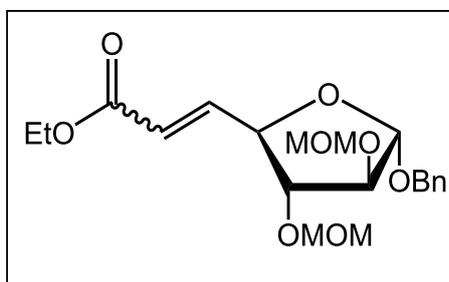
Für die Oxidation des primären Alkohols **64** wurden 7,18 ml Oxalylchlorid (83,7 mmol) in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst und mithilfe eines Methanol Kühlbades auf -70 °C abgekühlt. Nach dem Abkühlen wurden 7,14 ml DMSO (101 mmol) vorsichtig zugetropft und für 20 Minuten gerührt. Danach wurden 11,0 g Alkohol (33,4 mmol), gelöst in 50 ml CH_2Cl_2 , zugegeben und für weitere 20 Minuten gerührt. Abschließend wurde die Suspension mit 27,9 ml Et_3N (201 mmol) versetzt und das Kühlbad nach 30 Minuten entfernt. Anschließend wurde sauer, basisch aufgearbeitet, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene einrotiert.



$C_{16}H_{22}O_7$
 $M = 326,34 \text{ g/mol}$
 DC: UV und VAN
 $R_f = 0,4 \text{ (C/EE 1:1 v/v)}$

Benzyl-5,6-dideoxy-2,3-di-O-methoxymethylen-hept-5-eno- α -D-arabinofuranosid-uronsäureethylester (71a/b):

Bei der Einführung der 5-a Seitenkette wurden 5,00 g KO-*t*-butyl (50.3 mmol) in 100 ml THF vorgelegt und mit 9,76 ml Triethylphosphonoacetat (43,6 mmol) versetzt und für 10 Minuten gerührt. Danach wurde die gesamte Menge des nicht gereinigten Aldehyds **70**, gelöst in 50 ml THF, zugegeben. Fertig nach 10 Minuten, sauer basisch aufarbeiten, über Na_2SO_4 trocknen, LM abziehen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie konnten 10,9 g **71a/b** (27,5 mmol, 81,7 % Ausbeute) des Produkts mit einem E/Z-Verhältnis von 95:5 isoliert werden.



$C_{20}H_{28}O_8$
 $M = 396,34 \text{ g/mol}$
 DC: UV und VAN
 $R_f = 0,8 \text{ (C/EE 1:1 v/v)}$
 SC-LM: (C/EE 10:1)
 $[\alpha]_D^{20} = + 79,2 \text{ (c 1,08, CHCl}_3)$

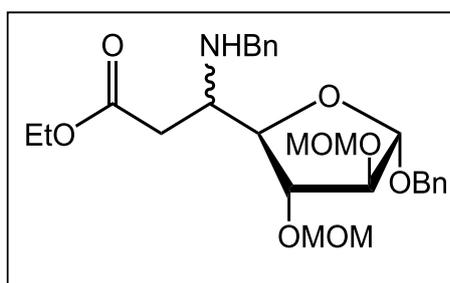
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.96$ (dd, 1H, $J_{4,5} 5.4 \text{ Hz}$, $J_{5,6} 15.7 \text{ Hz}$, H-5), 6.08 (d, 1H, H-6), 5.03 (s, 1H, H-1), 4.53 (m, 1H, H-4), 4.11 (m, 3H, H-2, OCH_2CH_3), 3.85 (dd, 1H, $J 6.2 \text{ Hz}$, $J 2.0 \text{ Hz}$, H-3), 1.21 (t, 3H, $J 7.1 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3).

^{13}C NMR (75,5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 166.1$ (C-7), 144.2 (C-5), 137.5 (*ipso* OBn), 128.4-127.9 (aromatisch OBn), 122.1 (C-6), 102.5 (C-1), 96.4, 96.1 (2x MOM), 86.1 (C-2), 85.7 (C-3), 80.7 (C-4), 68.9 (OCH_2Ph), 60.5 (OCH_2CH_3), 55.7 (2x MOM), 14.3 (OCH_2CH_3).

Benzyl-5-benzylamino-5,6-dideoxy-2,3-di-O-methoxymethylene- α -D-altrofuranosiduronsäureethylester und

Benzyl-5-benzylamino-5,6-dideoxy-2,3-di-O-methoxymethylene- β -L-galactofuranosiduronsäureethylester (72a und 72b)

Bei der 1,4-Addition wurden 10,9 g Ester **71a/b** (27,5 mmol) in 60 ml einer 1:1 MeCN/BnNH₂ Mischung gelöst. Die Reaktion wurde für 2 Tage bei RT gerührt, zur Trockene einrotiert, sauer/basisch aufgearbeitet, über Na₂SO₄ getrocknet, einrotiert und anschließend mithilfe von Kieselgelfiltration gereinigt. Es wurden 10,2 g einer Mischung der Amine **72a/b** (20,3 mmol, 73,6 %, Verhältnis ca. 1:1) isoliert. Eine vollständige Trennung der beiden Isomere war nicht möglich.



C₂₇H₃₇NO₈
M = 503,59 g/mol
DC: UV und VAN
SC-LM: (C/EE 6:1 v/v)

Isomer 72a: R_f: 0,55 (C/EE 2:1 v/v); $[\alpha]_D^{20} = + 81,1$ (c 0,84, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.94$ (s, 1H, H-1), 4.16-3.96 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, OCH₂CH₃), 3.24 (m, 1H, H-5), 2.55 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ 13.7 Hz, $J_{5,6a}$ 4.5 Hz, H-6a), 2.48 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ 5.1 Hz, H-6b), 1.15 (t, 3H, J 7.2 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.3$ (C-7), 140.6 (*ipso* NHBn), 137.7 (*ispo* OBn), 128.4-127.0 (aromatisch OBn, NHBn), 105.3 (C-1), 96.3, 95.8 (2x MOM), 85.9, 83.9, 82.1 (C-2, C-3, C-4), 68.9 (OCH₂Ph), 60.5 (OCH₂CH₃), 55.7 (2x MOM), 54.6 (C-5), 51.4 (NHCH₂Ph).

Isomer 72b: R_f: 0,5 (C/EE 2:1 v/v); $[\alpha]_D^{20} = + 60,1$ (c 0,985, CHCl₃)

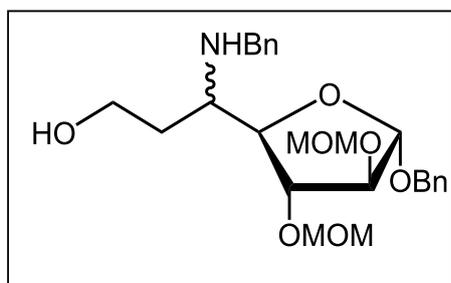
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.95$ (s, 1H, H-1), 4.15-3.95 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, OCH₂CH₃), 3.24 (m, 1H, H-5), 3.22 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ 16.1 Hz, $J_{5,6a}$ 5.3 Hz, H-6a), 2.55 (dd, 1H, $J_{5,6b}$ 7.2 Hz, H-6b), 1.15 (t, 3H, J 7.1 Hz, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.3$ (C-7), 140.5 (*ipso* NHBn), 137.7 (*ispo* OBn), 128.4-126.9 (aromatisch OBn, NHBn), 105.3 (C-1), 96.2, 95.6 (2x MOM), 85.1, 84.3, 82.7 (C-2, C-3, C-4), 68.5 (OCH₂Ph), 60.4 (OCH₂CH₃), 55.9, 55.7, 55.6 (C-5, 2x MOM), 51.4 (NHCH₂Ph), 35.7 (C-6), 14.3 (OCH₂CH₃).

Benzyl-N-benzyl-5-amino-5,6-dideoxy-2,3-di-O-methoxymethylene-β-L-galactofuranosid und

Benzyl-N-benzyl-5-amino-5,6-dideoxy-2,3-di-O-methoxymethylene-α-D-altroheptofuranosid (73a und 73b)

Bei der Reduktion der Mischung beider Ethylester **72a/b** wurden 0,385 g (10,1 mmol) LAH in 50 ml THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach dem Abkühlen wurden 3,40 g Ester **72a/b** (6,76 mmol) gelöst in 25 ml THF vorsichtig zugetropft. Nach der ersten Gasentwicklung wurde das Eisbad entfernt und für 30 Minuten gerührt. Zum Quenchen wurden vorsichtig und unter Eiskühlung 0,4 ml H₂O, 0,4 ml 3 M NaOH und 1,2 ml H₂O zugetropft. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat komplett einrotiert und durch Säulenchromatographie gereinigt. Die beiden Isomere **73a/b** konnten auch hier nicht getrennt werden. Es konnten 2,71 g des Alkohols **73a/b** (5,87 mmol, 86,9 % Ausbeute) isoliert werden.



C₂₅H₃₅NO₇
M = 461,55 g/mol
DC: UV und VAN
SC-LM: (C/EE 6:1 v/v)

Isomer 73a: R_f: 0,5 (C/EE 1:2 v/v); [α]_D²⁰ = + 56,9 (c 0,91, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (s, 1H, H-1), 4.11 (m, 2H, H-2, H-4), 3.92-3.66 (m, 3H, H-3, H-7a, H-7b), 2.99 (m, 1H, H-5), 1.81 (m, 1H, H-6a), 1.62 (m, 1H, H-6b).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 139.7 (*ipso* NHBn), 137.7 (*ispo* OBn), 128.6-127.5 (aromatisch OBn, NHBn), 105.4 (C-1), 96.3, 95.9 (2x MOM), 85.5, 83.5, 83.0 (C-2, C-3, C-4), 68.9 (OCH₂Ph), 61.9 (C-7), 59.1 (C-5), 55.9, 55.7 (2x MOM), 55.1 (NHCH₂Ph), 30.9 (C-6).

Isomer 73b: R_f: 0,4 (C/EE 1:2 v/v); [α]_D²⁰ = + 83,4 (c 1,07, CHCl₃)

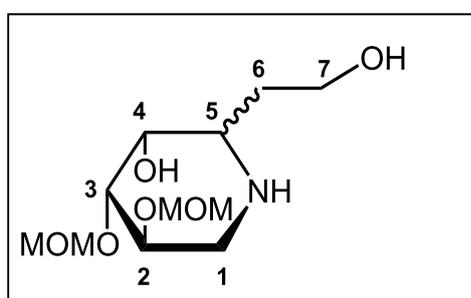
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.98 (s, 1H, H-1), 4.22 (m, 1H, H-4), 4.10 (bs, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-3), 3.82-3.64 (m, 2H, H-7a, H-7b), 2.97 (m, 1H, H-5), 1.86 (m, 2H, H-6a, H-6b).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 139.6 (*ipso* NHBn), 137.7 (*ispo* OBn), 128.5-127.2 (aromatisch OBn, NHBn), 105.3 (C-1), 96.3, 95.9 (2x MOM), 85.6, 83.1, 82.3 (C-2, C-3, C-4), 68.8 (OCH₂Ph), 62.3 (C-7), 59.0 (C-5), 55.7 (2x MOM), 55.5 (NHCH₂Ph), 30.4 (C-6).

1,5,6-Trideoxy-1,5-imino-2,3-O-methoxymethylen-L-galacto-heptitol und

1,5,6-Trideoxy-1,5-imino-2,3-O-methoxymethylen-D-altro-heptitol (74a und 74b)

Für die reduktive Aminierung wurden 2,71 g des Isomerengemisches **73a/b** in 100 ml MeOH gelöst. Nebenbei wurden vorsichtig 2 große Spatelspitzen Pearlman-Katalysator in einem Spitzkolben überführt und vorsichtig mit Wasser versetzt. Die Katalysatorsuspension wurde der Reaktionsmischung zugegeben und der Kolben mithilfe eines Ballons unter Wasserstoffatmosphäre versetzt. Die Reaktion wurde für 48 Stunden bei RT gerührt, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es konnten 1,35 g einer Mischung zweier Epimere **74a/b** (5,08 mmol, 86,9 %) isoliert werden. Diese Mischung wurde unmittelbar danach für die nächste Reaktion verwendet.



$C_{11}H_{23}NO_6$

M = 265,31 g/mol

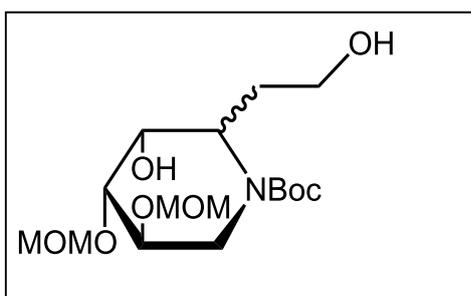
DC: CAM

$R_f = 0,35$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH 8:1:0,01 v/v/v)
und 0,40 (CHCl₃/MeOH/NH₄OH 8:1:0,01 v/v/v)

N-tert-Butyloxycarbonyl-1,5,6-Trideoxy-1,5-imino-2,3-O-methoxymethylen-L-galacto-heptitol und

N-tert-Butyloxycarbonyl-1,5,6-Trideoxy-1,5-imino-2,3-O-methoxymethylen-D-altro-heptitol (75a und 75b)

Es wurden 2,73 g der Iminozucker **74a/b** (10,2 mmol) in 50 ml Methanol gelöst mit 5,64 ml Et₃N (40,7 mmol) versetzt und 3,99 g (Boc)₂O (18,3 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde für 4 Stunden bei RT gerührt, sauer und basisch aufgearbeitet, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Um die überschüssigen Reagenzien zu entfernen, wurde durch Kieselgelfiltration gereinigt und es konnten 2,91 g des Isomerengemisches **75a/b** (7,9 mmol, 78,3%) erhalten werden. Das Reaktionsprodukt wurde unmittelbar danach für die Folgereaktion verwendet.



$C_{16}H_{31}NO_8$

M = 365,42 g/mol

DC: CAM

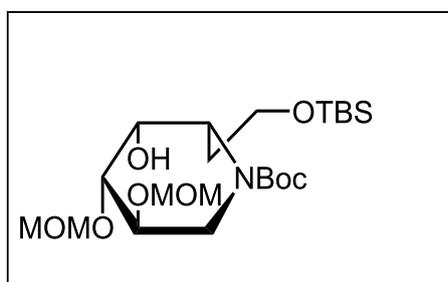
$R_f = 0,54$ (CHCl₃/MeOH/NH₄OH 8:1:0,01 v/v/v)
und 0,55 (CHCl₃/MeOH/NH₄OH 8:1:0,01 v/v/v)
SC-LM: (CHCl₃/MeOH/NH₄OH 8:1:0,01 v/v/v)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-7-O-tert-butyldimethylsilyl-1,5,6-Trideoxy-1,5-imino-2,3-O-methoxymethylen-D-altro-heptitol (76)** und

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-7-O-tert-butyldimethylsilyl-1,5,6-Trideoxy-1,5-imino-2,3-O-methoxymethylen-L-galacto-heptitol (77)**

Für die Einführung der TBS-Schutzgruppe wurden 0,40 g des isomeren Gemisches **75a/b** (1,09 mmol) in 8 ml DMF gelöst, mit 0,19 g Imidazol (2,85 mmol) und 0,20 g TBSCl (1,31 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei RT gerührt. Nach Reinigung mit Kieselgelchromatographie konnten 0,29 g **76** (0,60 mmol, 55,2 %) und 0,10 g **77** (0,21 mmol, 19,0 %) isoliert werden.

Verbindung **76**:

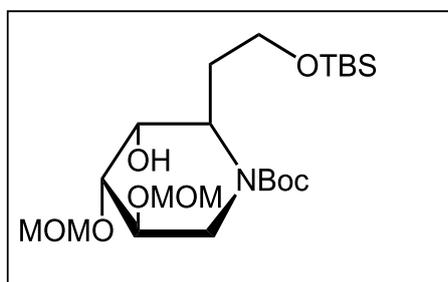


$C_{22}H_{45}NO_8Si$
M = 479,69 g/mol
DC: CAM
 $R_f = 0,7$ (C/EE 1:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 10:1 v/v)
 $[\alpha]_D^{20} = -12,9$ (c 1,41, $CHCl_3$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.25$ (m, 1H, H-5), 4.08-3.95 (m, 2H, H-1eq, H-4), 3.85 (m, 1H, H-2), 3.74 (m, 1H, H-3), 3.71-3.57 (m, 2H, 2x H-7), 3.41 (m, 1H, H-1ax), 2.88, 1.87 (2m, je 1H, 2x H-6).

^{13}C NMR (75,5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 155.3$ (Boc), 97.9, 94.9 (2x MOM), 79.8 (C-3), 79.7 (Boc), 73.3 (C-2), 66.2 (C-4), 61.9 (C-7), 56.1, 55.7 (2x MOM), 54.0 (C-5), 38.7, 38.5 (C-1), 30.7 (Boc), 26.1, 18.5, -5.3 (TBS).

Verbindung **77**:



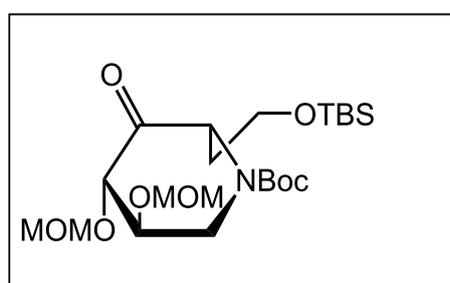
$C_{22}H_{45}NO_8Si$
M = 479,69 g/mol
DC: CAM
 $R_f = 0,6$ (C/EE 1:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 10:1 v/v)
 $[\alpha]_D^{20} = +6,1$ (c 0,915, $CHCl_3$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.47$ -4.20 (m, 2H, H-1eq, H-5), 3.98-3.74 (m, 2H, H-2, H-4), 3.61 (m, 3H, H-3, 2x H-7), 2.59 (m, 1H, H-1ax), 1.84-1.57 (m, 2H, 2x H-6).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 155.7 (Boc), 96.8, 96.5 (2x MOM), 80.1 (Boc), 77.6 (C-3), 73.2 (C-2), 71.2 (C-4), 60.6 (C-7), 56.1, 53.9 (C-5), 42.1, 41.8 (C-1), 33.6 (C-6), 28.5, 28.4 (Boc), 26.0, 18.4, -5.3, -5.4 (TBS).

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-7-O-tert-butydimethylsilyl-1,5,6-trideoxy-1,5-imino-2,3-di-O-methoxymethylen-L-xylo-hept-4-ulose (**78**)**

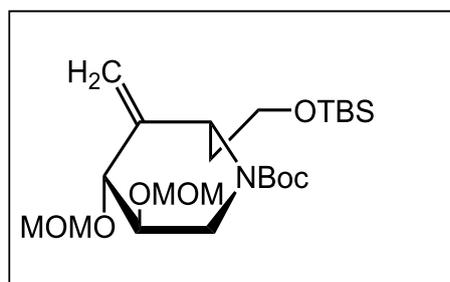
Bei der Oxidation von Alkohol **76** wurden 0,29 g (0,60 mmol) in 3 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 0,31 g Dess-Martin-Periodinan (0,73 mmol) versetzt. Die Reaktion wurde für 20 Minuten bei RT gerührt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde zur Gänze getrocknet und anschließend konnten durch Säulenchromatographie 0,25g Ulose **78** (0,52 mmol, 86,6 %) isoliert werden und wurden ohne weitere Charakterisierung für die nächste Reaktion verwendet.



C₂₂H₄₃NO₈Si
M = 477,67 g/mol
DC: CAM
R_f = 0,75 (C/EE 2:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 5:1 v/v)

***N*-tert-Butyloxycarbonyl-7-O-tert-butydimethylsilyl-1,5,6-trideoxy-1,5-imino-2,3-di-O-methoxymethylen-4-C-methylene-L-ribo-hepitol (**80**)**

Bei dieser Reaktion wurden 0,25 g Ulose **78** (0,52 mmol) in einem 2-Hals-Kolben unter N₂ Schutzgasatmosphäre versetzt auf – 40 °C gekühlt und in 5 ml trockenem THF gelöst. Anschließend wurden 1,3 ml Tebbe-Reagenz (0,5 M in Toluol, 0,65 mmol) zugegen und über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden 10 ml Et₂O und 0,7 ml 3 M NaOH zugegen und wieder über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockene einrotiert. Nach Reinigung durch Kieselgelchromatographie konnten 150 mg des Alkens **80** (0,32 mmol, 60,3 %) isoliert werden.



C₂₃H₄₅NO₇Si
M = 475,70 g/mol
DC: UV, CAM und KMnO₄
R_f = 0,75 (C/EE 1:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 10:1 v/v)
[α]_D²⁰ = -50,4 (c 0,88, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.22, 5.08 (2s, je 1H, *exo*-methylen), 4.79 (m, 1H, H-5), 4.28-3.98 (m, 2H, H-1eq, H-3), 3.77 (m, 1H, H-2), 3.68-3.42 (m, 2H, 2x H-7), 3.41 (m, 1H, H-1ax), 1.97, 1.78 (2m, je 1H, 2x H-6).

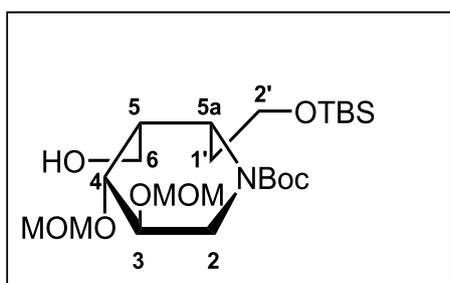
¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (Boc), 139.4 (C-4), 119.2 (*exo*-methylen), 98.4, 93.1 (2x MOM), 79.8, 79.6 (Boc), 75.2 (C-3), 72.3 (C-2), 60.9, 60.3 (C-7), 55.6 (2x MOM), 54.5, 53.4 (C-5), 37.9, 37.4, 36.9, 36.8 (C-1, C-6), 28.55 (Boc), 26.1, 18.4, -5.2, -5.3 (TBS).

(5a*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-3,4-di-*O*-methoxymethylen-5a-*C*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl-5-*epi*-isofagomin (88) und

(5a*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-3,4-di-*O*-methoxymethylen-5a-*C*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl-isofagomin (105)

In einem 2-Hals-Kolben wurden 100 mg des Alkens **80** (0,21 mmol) unter N₂-Atmosphäre versetzt und in 2 ml THF gelöst. Anschließend wurde mithilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt und es wurden 2 ml 9-BBN (0,5 M in THF, 1,0 mmol). Es wird über Nacht gerührt und zum aufarbeiten werden 3 ml H₂O, 5 ml 3M NaOH und 5 ml 33 % H₂O₂ zugegeben. Nach 30 Minuten werden noch 5 ml Et₂O zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet. Verbindung **105** muss zwar vorhanden sein, konnte jedoch nicht isoliert werden.

Verbindung **88**:



C₂₃H₄₇NO₈Si

M = 493,71 g/mol

DC: CAM

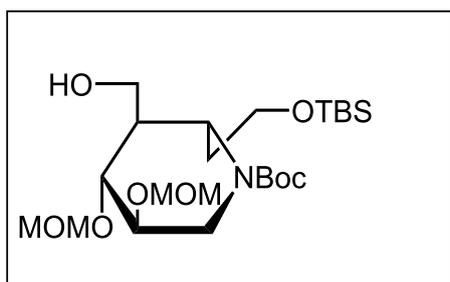
R_f = 0,6 (C/EE 1:2 v/v)

[α]_D²⁰ =

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.36-4.01 (m, 2H, H-5a, H-2eq), 3.81-3.76 (m, 1H, H-4), 3.73-3.51 (m, 5H, H-3, H-6, H-2'), 3.20-3.01 (m, 1H, H-2ax), 2.33-2.22 (m, 1H, H-5), 2.19-1.95 (m, 2H, H-1').

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 155.5 (Boc), 97.3, 94.6 (2x MOM), 79.6 (Boc), 74.7 (C-4), 70.0 (C-3), 61.7, 61.2 (C-2'), 56.1, 55.7 (C-6), 48.5 (C-5a), 40.1 (C-5), 37.1 (C-2), 31.3 (C-1'), 28.5, 25.8 (Boc), 26.1, 18.5, -5.2, -5.2 (TBS).

Verbindung **105**:



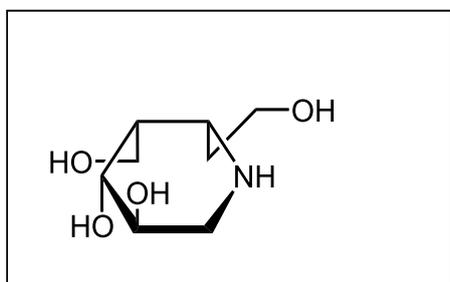
$C_{23}H_{47}NO_8Si$
M = 493,71 g/mol
DC: CAM
 $R_f = 0,6$ (C/EE 1:2 v/v)
 $[\alpha]_D^{20} =$

(5aS)-5a-C-(2-Hydroxy)ethyl-5-epi-isofagomin (99) und

(5aS)-5a-C-(2-Hydroxy)ethyl-isofagomin (53)

Für das Abspalten aller Schutzgruppen wird die gesamte Menge des Isomerengemisches **88/105** in 5 ml MeOH gelöst und mit 2 Tropfen HCl conc. versetzt. Anschließend wird für 3 Stunden bei 50 °C gerührt und das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Nach Reinigung durch Kieselgelfiltration konnten 22 mg Polyol **99** (0,12 mmol, 54,7 %) sowie 7 mg Polyol **53** (0,04 mmol, 17,4 %) isoliert werden.

Verbindung **99**:



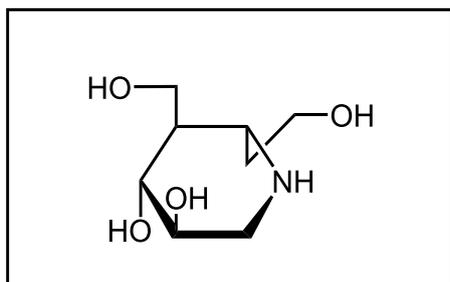
$C_8H_{17}NO_4$
M = 191,23 g/mol
DC: CAM und $KMnO_4$
 $R_f = 0,45$ ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 8:4:1 v/v/v)
SC-LM: ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 8:4:1 v/v/v)
 $[\alpha]_D^{20} =$

1H NMR (300 MHz, D_2O) (hydrochlorid): $\delta = 4.06$ (m, 1H, H-3), 3.92 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 3.2 Hz, $J_{6a,6b}$ 11.6 Hz, H-6a), 3.84-3.59 (m, 4H, H-4, H-6b, 2x H-2'), 3.54 (m, 1H, H-5), 3.42 (dd, 1H, $J_{2ax,2eq}$ 12.8 Hz, $J_{2eq,3}$ 4.7 Hz, H-2eq), 2.83 (dd, 1H, $J_{2ax,3}$ 9.3 Hz, H-2ax), 2.18 (dt, 1H, J 8.3 Hz, J 4.3 Hz, H-5), 2.03 (m, 1H, H-1'), 1.92 (m, 1H, H-1').

^{13}C NMR (75,5 MHz, D_2O) (hydrochlorid): $\delta = 71.1$ (C-4), 65.6 (C-3), 58.7 (C-2'), 56.3, 56.1 (C-5a, C-6), 45.2 (C-2), 39.9 (C-5), 30.2 (C-1').

^{13}C NMR (75,5 MHz, D_2O) (freie base): $\delta = 73.6$ (C-4), 67.4 (C-3), 59.0 (C-2'), 56.6 (C-6), 55.1 (C-5a), 47.6 (C-2), 43.0 (C-5), 32.5 (C-1').

Verbindung **53**:



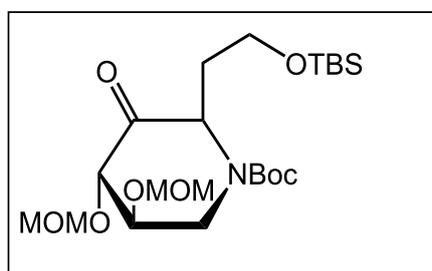
$C_8H_{17}NO_4$
 $M = 191,23 \text{ g/mol}$
 DC: CAM und $KMnO_4$
 $R_f = 0,4$ ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 8:4:1 v/v/v)
 SC-LM: ($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$ 8:4:1 v/v/v)
 $[\alpha]_D^{20} =$

1H NMR (300 MHz, D_2O) (hydrochloride): $\delta = 4.02$ (dd, $J_{5,6a}$ 2.4 Hz, $J_{6a,6b}$ 12.3 Hz, H-6a), 3.81-3.65 (m, 4H, H-3, H-6b, 2x H-2'), 3.63 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4), 3.50 (dd, 1H, $J_{2eq,3}$ 5.1 Hz, H-2eq), 3.46 (ddd, 1H, $J_{5,5a}$ 11.4 Hz, $J_{5a,1}$ 9.1 Hz, $J_{5a,1}$ 3.8 Hz, H-5a), 2.89 (t, 1H, $J_{2ax,2eq} = J_{2ax,3}$ 12.0 Hz, H-2ax), 2.25-1.82 (m, 2H, 2x H-1'), 1.74 (m, 1H, H-5).

^{13}C NMR (75,5 MHz, D_2O) (hydrochloride): $\delta = 70.4$ (C-4), 68.4 (C-3), 58.3 (C-2'), 56.1, 55.9 (C-5a, C-6), 46.3 (C-2), 44.9 (C-5), 31.0 (C-1').

N-tert-Butyloxycarbonyl-7-O-tert-butyltrimethylsilyl-1,5,6-trideoxy-1,5-imino-2,3-di-O-methoxymethylen-L-arabino-hept-4-ulose (79)

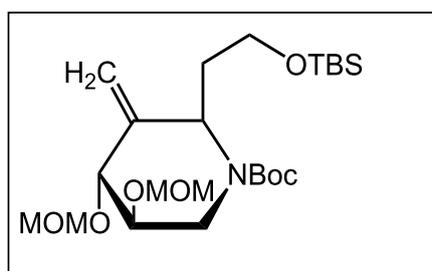
Für die Oxidation des Alkohols **77** in der cis-Serie wurden 0,94 ml Oxalylchlorid (10,9 mmol) in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und mithilfe eines Methanol Kühlbades auf -70 °C abgekühlt. Nach dem Abkühlen wurden 0,93 ml DMSO (13,1 mmol) vorsichtig zugetropft und für 20 Minuten gerührt. Danach wurden 2,10 g Alkohol (4,38 mmol), gelöst in 5 ml CH_2Cl_2 , zugegeben und für weitere 20 Minuten gerührt. Abschließend wurde die Suspension mit 3,64 ml Et_3N (26,3 mmol) versetzt und das Kühlbad nach 30 Minuten entfernt. Anschließend wurde sauer, basisch aufgearbeitet, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene einrotiert. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung für die nächste Reaktion verwendet.



$C_{22}H_{43}NO_8Si$
 $M = 477,67 \text{ g/mol}$
 DC: CAM
 $R_f = 0,55$ (C/EE 2:1 v/v)

N-tert-Butyloxycarbonyl-7-O-tert-butyltrimethylsilyl-1,5,6-trideoxy-1,5-imino-2,3-di-O-methoxymethylen-4-C-methylene-D-arabino-heptitol (81)

Für die Wittig-Reaktion wurden 5,50 g Methyltriphenylphosphoniumbromid (15,3 mmol) in einem 2-Hals-Rundkolben unter N₂-Atmosphäre versetzt und anschließend in 100 ml trockenem THF gelöst. Dann wurde mit einem Methanol Kühlbad auf -70 °C gekühlt und es wurden 5,25 ml n-Butyllithium (2,5 M, 13,1 mmol) langsam zugetropft. Nach 30 Minuten wurde Ulose **79** gelöst in 10 ml trockenem THF zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und am nächsten Tag mit 100 ml Et₂O versetzt, die organische Phase abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Reinigung durch Kieselgelchromatographie konnten 1,25 g des Alkens **81** isoliert werden. (2,63 mmol, 60,0 % Ausbeute über 2 Stufen)



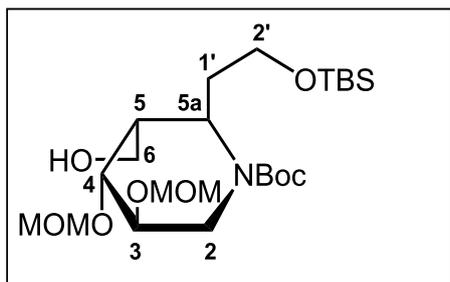
C₂₃H₄₅NO₇Si
M = 475,70 g/mol
DC: UV und CAM
R_f = 0,55 (C/EE 2:1 v/v)
SC-LM: (C/EE 15:1 v/v)
[α]_D²⁰ = + 4,5 (c 0,935, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.19, 5.04 (2s, je 1H, exo-methylen), 4.82 (m, 1H, H-5), 4.41 (m, 1H, H-1eq), 4.20 (m, 1H, H-3), 3.70-3.42 (m, 3H, H-2, 2x H-7), 2.88 (m, 1H, H-1ax), 1.84 (m, 2H, 2x H-6).

¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 154.5 (Boc), 142.7 (C-4), 110.7 (exo-methylen), 96.8, 96.5 (MOM), 80.2 (Boc), 78.5, 78.0 (C-2), 77.4, 76.9 (C-3), 60.4, 59.9 (C-7), 56.4, 55.7 (C-5), 56.0 (MOM), 43.7, 42.6 (C-1), 33.6 (C-6), 28.5 (Boc), 26.1, 18.4, -5.3, -5.2 (TBS).

(5aR)-N-tert-Butyloxycarbonyl-3,4-di-O-methoxymethylen-5a-C-(tert-butyltrimethylsilyloxy)ethyl-5-epi-isofagomin (89)

In einem 2-Hals-Kolben wurden 100 mg des Alkens **81** (0,21 mmol) unter N₂-Atmosphäre versetzt und in 2 ml THF gelöst. Anschließend wurde mithilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt und es wurden 2 ml 9-BBN (0,5 M in THF, 1,0 mmol) zugetropft. Es wird über Nacht gerührt und zum Aufarbeiten wurden 3 ml H₂O, 5 ml 3M NaOH und 5 ml 33 % H₂O₂ zugegeben. Nach 30 Minuten wurden noch 5 ml Et₂O zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet.



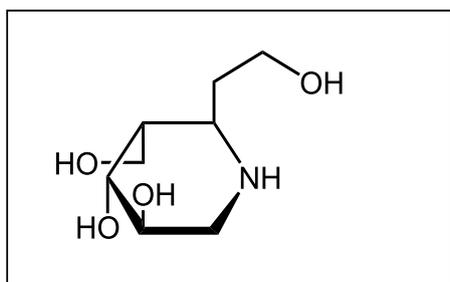
$C_{23}H_{47}NO_8Si$
 $M = 493,71 \text{ g/mol}$
 DC: CAM
 $R_f = 0,55 \text{ (C/EE 1:2 v/v)}$
 $[\alpha]_D^{20} =$

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.46\text{-}4.04$ (m, 2H, H-5a, H-2eq), $3.80\text{-}3.47$ (m, 6H, H-3, H-4, H-6, H-2'), $2.76\text{-}2.49$ (m, 1H, H-2ax), $1.99\text{-}1.61$ (m, 3H, H-5, H-1').

^{13}C NMR (75,5 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 154.5$ (Boc), $99.0, 96.5$ (2x MOM), 80.2 (Boc), 78.7 (C-3), 78.2 (C-4), $61.6, 60.8, 56.2, 55.6$ (C-2', C-6), $51.7, 50.9$ (C-5a), $46.2, 46.0$ (C-5), $42.4, 41.2$ (C-2), 30.1 (C-1'), $28.4, 26.9$ (Boc), $25.8, 18.4, -5.1$ (TBS).

(5aS)-5a-C-(2-Hydroxy)ethyl-5-epi-isofagomin (100)

Für das Abspalten aller Schutzgruppe wurde die gesamte Menge Alkohol **89** in 5 ml MeOH gelöst und mit 2 Tropfen HCl conc. versetzt. Anschließend wurde für 3 Stunden bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und das Lösungsmittel vollständig abgezogen. Nach Reinigung durch Kieselgelfiltration konnten 128 mg Polyol **100** (0,67 mmol, 40,1 % beginnend von **100**) isoliert werden.



$C_8H_{17}NO_4$
 $M = 191,23 \text{ g/mol}$
 DC: CAM und $KMnO_4$
 $R_f = 0,45 \text{ (CHCl}_3/\text{MeOH/NH}_4\text{OH 8:4:1 v/v/v)}$
 SC-LM: $(\text{CHCl}_3/\text{MeOH/NH}_4\text{OH 8:4:1 v/v/v)}$

1H NMR (300 MHz, D_2O) (hydrochlorid): $\delta = 3.93$ (dd, 1H, $J_{5,6a} 5.3 \text{ Hz}$, $J_{6a,6b} 11.9 \text{ Hz}$, H-6a), $3.88\text{-}3.66$ (m, 6H, H-3, H-4, H-5a, H-6b. 2x H-2'), 3.41 (dd, 1H, $J_{2ax,2eq} 13.2 \text{ Hz}$, $J_{2eq,3} 3.2 \text{ Hz}$, H-2eq), 3.13 (dd, 1H, $J_{2ax,3} 7.2 \text{ Hz}$, H-2ax), $2.15\text{-}2.04$ (m, 1H, H-5), $2.00\text{-}1.90$ (m, 2H, 2x H-1').

^{13}C NMR (75,5 MHz, D_2O) (hydrochlorid): $\delta = 68.6, 67.2$ (C-3, C-4), 59.1 (C-6), 58.8 (C-2'), 53.2 (C-5a), 43.5 (C-2), 43.2 (C-5), 27.5 (C-1').

6 Lebenslauf

Patrick Weber, geboren am 1. Juli 1990 in Salzburg als Sohn von Michael Weber und Slavica Weber, geborene Vasiljevic.

Schulausbildung:

1996 - 2001	Volksschule Elsbethen
2001 - 2005	Technische Hauptschule Hubert-Sattler-Gasse
2005 - 2010	HTBLA Salzburg (Elektrotechnik)
Juni 2010	Reifeprüfung
10.2010 - 4.2011	Ableistung Präsenzdienst
7.2011 - 9.2011	Netzwerktechniker bei Hütter Kommunikationstechnik
WS 2011	Beginn des Bachelorstudiums der Chemie im Rahmen des NAWI-Graz Programms
11.2014	Abschluss Bachelorstudium Chemie, Beginn Masterstudium Chemie
11.2015 – 09.2016	Durchführung der Masterarbeit mit dem Thema: Chemical synthesis of C-5a - modified derivatives of the powerful β -glucosidase inhibitor isofagomine am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Graz

7 Publikationen

Publikationen in internationalen Fachjournalen:

“Synthesis of C-5a-substituted derivatives of 4-*epi*-isofagomine: notable β -galactosidase inhibitors and activity promoters of GM₁-gangliosidosis related human lysosomal β -galactosidase mutant R201C”,

Martin Thonhofer, Patrick Weber, Andres Gonzalez Santana, Christina Tysoe, Roland Fischer, Bettina M. Pabst, Eduard Paschke, Michael Schalli, Arnold E. Stütz, Marion Tschernutter, Werner Windischhofer, and Stephen G. Withers;

Carbohydrate Research, **2016**, 429, 71-80.

“Synthesis of C-5a-chain extended derivatives of 4-*epi*-isofagomine: Powerful β -galactosidase inhibitors and low concentration activators of GM₁-gangliosidosis-related human lysosomal β -galactosidase”,

Martin Thonhofer, Patrick Weber, Andres Gonzalez Santana, Roland Fischer, Bettina M. Pabst, Eduard Paschke, Michael Schalli, Arnold E. Stütz, Marion Tschernutter, Werner Windischhofer, and Stephen G. Withers;

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, **2016**, 26, 1438–1442.

Vorträge:

“Chemical synthesis of C-5a modified derivatives of the powerful β -glucosidase inhibitor isofagomine”,

P. Weber, M. Thonhofer, C. Hojnik, R. Lebl, M. Schalli, A. E. Stütz, S. G. Withers, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

20. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, BOKU-Wien, 11.-12. Februar **2016**, Wien, Österreich.

“Synthesis and biological evaluation of C-5a extended derivatives of 4-*epi*-isofagomine”,

M. Thonhofer, P. Weber, R. Fischer, A. Gonzalez Santana, C. Hojnik, R. Lebl, B. Pabst, M. Schalli, A. E. Stütz, M. Tschernutter, W. Windischhofer, S. G. Withers, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

20. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, BOKU-Wien, 11.-12. Februar **2016**, Wien, Österreich.

“Synthesis of carbacyclic inhibitors for β -galactosidases”,

M. Schalli, R. Fischer, A. Gonzalez Santana, C. Hojnik, R. Lebl, A. E. Stütz, M. Thonhofer, P. Weber, S. G. Withers, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

20. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, BOKU-Wien, 11.-12. Februar **2016**, Wien, Österreich.

“The Staudinger/aza-Wittig nucleophile reaction cascade: Scope & limitations”,

R. Lebl, R. Fischer, C. Hojnik, M. Schalli, A. E. Stütz, M. Thonhofer, A. Torvisco Gomez, P. Weber, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

20. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, BOKU-Wien, 11.-12. Februar **2016**, Wien, Österreich.

“The Staudinger/aza-Wittig - Grignard reaction cascade: Stereochemical considerations & biological evaluation”,

M. Zoidl, R. Fischer, C. Hojnik, R. Lebl, M. Schalli, A. Siriwardena, A. E. Stütz, M. Thonhofer, A. Torvisco Gomez, P. Weber, and T. M. Wrodnigg;

20. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, BOKU-Wien, 11.-12. Februar **2016**, Wien, Österreich.

“The Amadori rearrangement as conjugation method: scope and limitations”,

C. Hojnik, T. Gloe, R. Lebl, T. K. Lindhorst, T. M. Schalli, A. E. Stütz, M. Thonhofer, P. Weber, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

20. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, BOKU-Wien, 11.-12. Februar **2016**, Wien, Österreich.

“New Synthesis of C-5a-derivatives of 4-*epi*-isofagomine and analogues”,

M. Thonhofer, C. Hojnik, M. Schalli, A. E. Stütz, P. Weber, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

19. Österreichischer Kohlenhydrat-Workshop, TU-Graz, 12. February **2015**, Graz, Österreich.

Poster:

“Glycolipid Mimetics: Lipophilic 4-*epi*-isofagomine Derivatives as chemical chaperones for GM1-gangliosidosis and Morquio B”,

M. Thonhofer, R. Fischer, A. Gonzalez-Santana, C. Hojnik, E. Paschke, M. Schalli, A. E. Stütz, P. Weber, S. G. Withers, T. M. Wrodnigg, and M. Zoidl;

23rd International Symposium on Glycoconjugates, 15.-20. September **2015**, Split, Kroatien.

8 Literaturverzeichnis

- ¹ Paula Y. Bruice, Organische Chemie, 5. erw Aufl., Pearson Studium, München 2011; ISBN 978-3-86894-102-9
- ² Karlson, P.; In: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*; Thieme-Verlag Stuttgart, **1972**, 237-287
- ³ „Kohlenhydrate“, In *Römpp Online Chemielexikon*, Thieme-Verlag,
- ⁴ Stick, V. Robert and Williams, J., Spencer; In: *Carbohydrates, The Essential Molecules of Life*; Elsevier, Oxford; **2009**, 267-268.
- ⁵ Legler, G.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; **1990**, 48, 319-384.
- ⁶ Leaback, D. H.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; **1968**, 32, 1023-1025
- ⁷ Lai, H. Y. L.; Axelrod, B.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1973**, 54, 463-468
- ⁸ Stütz, A. E.; Wrodnigg T.M.; *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (2011), 66, 187-298
- ⁹ Asano, N.; Oseki K.; Kisu, H.; Matsui, K.; *J. Med. Chem.*; **1994**, 37, 3701-3706.
- ¹⁰ Welter, H.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J.; *Phytochemistry*; **1976**, 25, 747-758.
- ¹¹ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T.; *J. Antibiot.*; **1966**, 19, 288-292
- ¹² Miyake, Y.; Ebata, M.; *J. Antibiot.*; **1987**, 40, 122-123
- ¹³ Jespersen, T.; Dong, W.; Sierks, M.; Skrydsturp, T.; Lundt, I.; Bols, M.; *Angew. Chem.* **1994**, 106, Nr. 17
- ¹⁴ Paulsen, H.; *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.*; **1966**, 5, 495-511.
- ¹⁵ Brimacombe, P.S.; *Angew. Chem.* **1971**, 83, NR. 8
- ¹⁶ E. Prell and R. Csuk, Amplification of the inhibitory activity of miglitol by monofluorination, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (2009) 5673–5674.
- ¹⁷ Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J.; *Tetrahedron Asym.*; **2000**, 1645-1680
- ¹⁸ Wiegandt, H.; *Angew. Chem.*; **1968**, 3, 89-132.
- ¹⁹ Karlson, P.; In: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*; Thieme-Verlag Stuttgart; **1972**, 216-217.
- ²⁰ Wennekes, T.; Van den Berg, R. J. B. H. N.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. G.; *Angew. Chem.*; **2009**, 127, 9006-9028.
- ²¹ Karlson, P.; In: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*; Thieme-Verlag Stuttgart; **1972**, 216-217.
- ²² Kolter, T.; Sandhoff, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **1999**, 38, 1532-1568
- ²³ Martin, O. R.; Compain; In: *Iminosugars: From synthesis to the therapeutic application*; Eds. Compain, P.; Martin, O.R.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester; **2007**, p. 226-228.
- ²⁴ Winchester, B.; Vellodi, A.; Young, E.; *Biochem. Soc. Trans.*; **2000**, 28, 154-154
- ²⁵ Wennekes, T.; Van den Berg, R. J. B. H. N.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Aerts, J. M. F. G.; *Angew. Chem.*, **2009**, 127, 9006-9028
- ²⁶ Martin, O. R.; Compain, In: *Iminosugars: From synthesis to the therapeutic application*; Eds. Compain, P.; Martin, O.R.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2007**, p. 225-226
- ²⁷ Schitter, G.; Dissertation, Technische Universität Graz, **2009**
- ²⁸ Parenti, G.; *EMBO Mol. Med.*, **2009**, 268-279
- ²⁹ Hoogerburugge, P. M.; Suzuki, K.; Poorthuis, B. J.; Kobayashi, T.; Wagemaker, G.; van Bekkum, D.W.; *Science*, **1988**, 239, 1035-1038
- ³⁰ Fan, J. Q.; Ishii, S.; *FEBS J.*; **2007**, 274, 496-4971

-
- ³¹ Fan, J. Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y.; *Nat. Med.*, **1999**, 5, 112-115
- ³² Legler, G.; Pohl, S.; *Carbohydr. Res.*, **1986**, 155, 119-129
- ³³ Y. Ichikawa and Y. Igarashi, An extremely potent inhibitor for b-galactosidase, *Tetrahedron Lett.*, 36 (1995) 4585–4586.
- ³⁴ Martin, O.R., Compain, P., Kizu, H. & Asano, N. (1999) Revised structure of a-homonojirimycin isomer from *Aglaonema treubii*: first example of a naturally occurring a -homoallonojirimycin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 3171±3174.
- ³⁵ L. Yu, K. Ikeda, A. Kato, I. Adachi, G. Godin, P. Compain, O. Martin, and N. Asano, a-1-C-Octyl-1-deoxynojirimycin as a pharmacological chaperone for Gaucher disease, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (2006) 7736–7744.
- ³⁶ Xiaoxiang, Z.; Kamlesh, A. S; Shihong, L.; Hui-Hwa, C.and Jian-Qiang, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7450
- ³⁷ Stütz, A. E.; In: *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Stütz, A. E.; Wiley-VCH, Weinheim; **1999**, 117-123.
- ³⁸ Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, 120, 3007-3018.
- ³⁹ Andersch, J.; Bols, M.; *Chem. Eur. J.*; **2001**, 17, 3744-3747.
- ⁴⁰ Pandey, G.; Kapur, M.; *Tetrahedron Lett.*; **2000**, 41, 8821-8824.
- ⁴¹ Zhao, G.; Deo, U. C.; Ganem, B.; *Org. Lett.*; **2001**, 3, 201-203.
- ⁴² Dong, W.; Jepersen, T.; Bols, M.; Skrydstrup, T.; Sierks, M. R.; *Biochem.*; **1996**, 35, 2788-2795
- ⁴³ Ganem, B.; *Acc. Chem. Res.*; **1996**, 29, 340-347.
- ⁴⁴ Martin, O. R.; Compain, In: *Iminosugars: From synthesis to the therapeutic application*; Eds. Compain, P.; Martin, O.R.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester; **2007**, p. 137.
- ⁴⁵ Takayama, S.; Chung, S. J.; Igarashi, Y.; Ichikawa, Y.; Sepp, A.; Lechler, R.; Wu, J.; Hayashi, T.; Siuzdak, G.; Wong, C. H.; *Bioorg. Med. Chem.*; **1999**, 7, 401-409.
- ⁴⁶ Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; *Tetrahedron Lett.*; **1995**, 36, 4585-4586.
- ⁴⁷ Thonhofer, M.S.; Dissertation, Technische Universität Graz, **2016**
- ⁴⁸ Legler, G.; Stütz, A.E.; Immich, H.; *Carbohydrate Research* 272, **1995**, 17-30
- ⁴⁹ L. Cipolla et al.; *Carbohydrate Research* 389, **2014**, 186-191
- ⁵⁰ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective Groups In Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons.; **1999**, p. 114
- ⁵¹ Zhang, X; Bordwell, F.G.; *JACS*, **1994**, 116, 968
- ⁵² Brown, H.C.; *Tetrahedron* 12, **1960**, 117
- ⁵³ Schalli, M.; Diplomarbeit, Technische Universität Graz; **2013**
- ⁵⁴ Weinstock, J.; Pearson, R.G.; Bordwell, F.G.; *JACS*, **1954**, 76, 4748-9
- ⁵⁵ Oldenziel, O.H.; van Leusen, D.; van Leusen, A.M.; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3114-3118
- ⁵⁶ Gottlieb, H.E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A.; *J. Org. Chem* 62, **1997**, 7512
- ⁵⁷ L. Cipolla et al.; *Carbohydrate Research* 389, **2014** 186-191
- ⁵⁸ Schweifer, A.; Hammerschmidt, F.; *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8159–8167