

**Manuel Zoidl**

**Synthese von Cyano-Iminoalditderivaten über die  
Staudinger/aza-Wittig/CN Multikomponentenreaktion als  
Bausteine für Glycoproben**

**MASTERARBEIT**

zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Diplom-Ingenieurs  
der Studienrichtung Technische Chemie

an der

**Technischen Universität Graz**

2013

---

**Meinen Eltern, Geschwistern**  
**und Kathrin**

---

Holzhacken ist deshalb so beliebt, weil man bei dieser Tätigkeit den Erfolg sofort sieht.

- *Albert Einstein* -

---

## DANKSAGUNG

An Frau Prof. Wrodnigg, liebe Tanja: Meine Entscheidung, diese Arbeit in der Glycogroup zu schreiben war mit die beste in diesem Studium und das ist zu einem Großteil dein Verdienst. Die herzliche Aufnahme, das interessante Projekt, die Unterstützung und Hilfestellung im Labor, die Möglichkeit für das Monat Frankreich, die gemütlichen Feierabende und und und...ganz besonders herzlichen Dank dafür.

Herzlichen Dank auch Herrn Prof. Arnold Stütz für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Glycogroup durchführen zu können und deine wertvolle Hilfe.

Meinen geliebten Glycogroup Mitstreitern Conny, Martin, Michi und Meli: Dank euch habe ich diese Arbeit überhaupt geschafft. Auch ihr seid ein Grund dafür, warum ich mich für die Glycogroup entschieden- und diese Entscheidung nie bereut habe. Die Hilfe im Labor und die Biere in der Freizeit waren essentiell für diese Arbeit.

Meinen Eltern und Geschwistern Christian und Raphael: Ich danke euch besonders für die finanzielle und emotionale Unterstützung über die Bundeslandgrenzen hinweg. Die gemütlichen Wochenenden Zuhause waren nicht zuletzt der Grund warum das Studium und die Masterarbeit so stressfrei verlaufen sind.

Der gleiche Dank gilt meinen Freunden aus dem Mühlviertel: Die zahlreichen O-, Zeltfest- und Empirebesuche waren ganz besonders Hilfreich beim Abschalten und Entspannen.

Spezieller Dank an Berni, Joschi und Pazi für die Retroabende, Wien- und Salzburg Besuche, die jahrzehntelange Freundschaft und und und...

Liebe Kathrin, da du mich am allerbesten kennst weißt du, dass ich meinen Dank für dich unmöglich in Worte fassen kann. Nicht umsonst ist auch unter anderem dir diese Arbeit gewidmet. An dieser Stelle noch einmal unermesslichen Dank...einfach für alles.

---

Herzlichen Dank auch meinen Studienkollegen, vor allem aus dem 08-Jahrgang für die gefühlten (wahrscheinlich auch wirklichen) 1000 gemeinsamen Feierabende und das gemeinsame Lernen über die letzten 5 Jahre hinweg.

Lieber Matt, lieber Enges: Auch die 5 Jahre WG Leben machten nicht nur den Einstieg, sondern auch den ganzen Verlauf des Studiums und des Lebens in Graz extrem angenehm.

Dankeschön auch an Herrn Prof. Rolf Breinbauer, Carina Illaszewicz-Trattner, Prof. Jörg Weber, Peter Plachota, Peter Urdl, Elisabeth Seitler, Prof. Robert Saf, Dr. Aná Torvisco Gomez und allen anderen die es Möglich machten, diese Arbeit zu Papier zu bringen.

Dear Aloysius! Thank you for the incredible experience in Amiens, your support and the great evenings.

---

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....

.....

(Unterschrift)

Englische Fassung:

## STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources or resources and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources.

.....

(date)

.....

(signature)

---

## KURZFASSUNG

Iminoaldite sind Kohlenhydratanaloga, deren Ringsauerstoff durch einen basischen Stickstoff ersetzt ist. Sie zeichnen sich durch ihre hervorragenden Eigenschaften als reversible Glucosidaseinhibitoren aus. In subinhibitorischen Konzentrationen können sie die Proteinfaltung im Endoplasmatischen Retikulum unterstützen und werden somit erfolgreich als pharmakologische Chaperone bei der Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten eingesetzt. Besonders vielversprechende Ergebnisse werden mit Iminoalditen, welche C-glycosidisch-gebundene lipophile Derivatisierung aufweisen, erzielt.

Diese sind in wenigen Stufen aus Azido-Kohlehydratderivaten über die Staudinger/aza-Wittig/CN-Multikomponentenreaktion zugänglich.

In der vorliegenden Masterarbeit soll diese Reaktion optimiert und mit verschiedenen Azido-Zuckern als Substratmoleküle durchgeführt werden. Weiters soll die Folgechemie an der eingeführten Nitrilfunktionalität untersucht und erarbeitet werden.

## ABSTRACT

Iminoalditols are carbohydrate analogues, in which the ring oxygen is replaced by a basic nitrogen. They are known for their excellent properties as inhibitors for glucosidases. When applied in subinhibitory concentrations they support the folding of proteins in the endoplasmatic reticulum and are therefore used as pharmacological, active-site-specific, chaperones for the treatment of lysosomal storage diseases. Most promising results are achieved with C-glycosyl-iminoalditols.

They can be synthesised in a few steps from azido-carbohydrate derivatives via the Staudinger/aza-Wittig/CN multicomponent reaction.

The aim of this Master-Thesis is to optimise this reaction and its application on various azido-sugars as substrates. In addition the follow up chemistry of the introduced nitrile to the iminosugar scaffold should be investigated.

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
1.1. Iminozucker	11
1.2. Irreversible Glycosidaseinhibitoren	12
1.3. Reversible Glycosidaseinhibitoren	13
1.4. Lysosomale Speicherkrankheiten (LSK)	14
1.5. Gaucher Syndrom	16
1.6. Therapiemöglichkeiten	16
1.6.1. Enzymersatztherapie	16
1.6.2. Substratreduktionstherapie	17
1.6.3. Chaperontherapie	17
1.7. Synthesestrategien für C-glycosyl-Iminozucker	22
1.8. Multikomponentenreaktionen	23
1.9. Reaktionsmechanismus der Staudinger/aza-Wittig/CN-Multikomponentenreaktion	25
<b>2. Problemstellung</b>	<b>27</b>
<b>3. Durchführung und Diskussion</b>	<b>28</b>
3.1. Reaktionsoptimierung am Modellsubstrat	28
3.2. Multikomponentenreaktionen an ausgewählten Substraten	30
3.2.1. Darstellung der Substrate	30
3.2.2. SAW-CN-Reaktionen	34
3.2.3. Identifizierung des neuen Stereozentrums	35
3.3. Folgechemie an der Nitrilfunktionalität	39
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
<b>5. Experimenteller Teil</b>	<b>42</b>
5.1. Analytik	42
5.1.1. Chromatographie	42
5.1.2. NMR-Spektroskopie	43
5.1.3. Optische Aktivität	43
5.1.4. Kristallspektren, High-Resolution Mass Spectrometry	43
5.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften	44



---

5.2.1. Multikomponentenreaktion .....	44
5.2.2. Per-O-Acetylierung und Kristallzüchtung.....	44
5.3. Dargestellte Produkte.....	45
<b>6. Anhang .....</b>	<b>58</b>
6.1. Spektren .....	58
<b>7. Literaturquellen, Publikationsliste, Lebenslauf .....</b>	<b>67</b>

## Tabelle verwendeter Abkürzungen

<b>Allgemeine Abkürzungen</b>			
$[\alpha]_D^{20}$	optischer Drehwert	LSK	Lysosomale Speicherkrankheiten
abs.	absolut	M	exakte Molekülmasse
ASSC	Active Site Specific Chaperone	NMR	Kern-Magnet-Resonanz
DC	Dünnschichtchromatogramm	R <sub>f</sub>	relative Laufstrecke am DC
ER	Endoplasmatisches Retikulum	RT	Raumtemperatur
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry	SC	Säulenchromatographie
LM	Laufmittel, mobile Phase	Ugi-4CR	Ugi-4-Komponentenreaktion

<b>Substanzen und Lösungsmittel</b>			
Ac <sub>2</sub> O	Essigsäureanhydrid	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Schwefelsäure
C	Cyclohexan	NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
EE	Essigsäureethylester	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
H <sub>2</sub> O	dest. Wasser	CHCl <sub>3</sub>	Trichlormethan
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan	NaNO <sub>2</sub>	Natriumnitrit
Tf <sub>2</sub> O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid	HCl	Salzsäure
NaN <sub>3</sub>	Natriumazid	DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
NaBH <sub>4</sub>	Natriumborhydrid	Na-K-Tartrat	Natrium-Kalium-Tartrat
PMe <sub>3</sub>	Trimethylphosphin	PBu <sub>3</sub>	Tributylphosphin
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin	NaCN	Natriumcyanid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	PtO <sub>2</sub>	Platinoxid
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitril	IR H <sup>+</sup> - 120	Saurer Ionentauscher
NH <sub>3</sub>	wässrige Ammoniaklösung (25%)	DMF	Dimethylformamid
NaOMe	Natriummethanolat	THF	Tetrahydrofuran
MeOH	Methanol	Et <sub>3</sub> N	Triethylamin

# 1. Einleitung

## 1.1. Iminozucker

Iminozucker sind Kohlenhydratderivate, deren Ringsauerstoff durch einen basischen Stickstoff ersetzt wurde.<sup>1</sup> 1960 wurden Iminozucker fast gleichzeitig von Paulsen,<sup>2</sup> Jones<sup>3</sup> und Hanessian<sup>4</sup> publiziert. Die Synthese von 1-Desoxynojirimycin<sup>5</sup> und die Isolierung von Nojirimycin (**1**) (siehe Abbildung 1) aus Bakterien<sup>6</sup> (*Streptomyces nojiriensis*) sowie deren biologische Aktivität als Glucosidaseinhibitoren, entdeckt durch die Firma Bayer 1976, hat reges Interesse an diesen Stickstoffanaloga geweckt.<sup>7</sup>

Wichtige Vertreter dieser Stoffklasse sind zum Beispiel 1-Desoxynojirimycin<sup>2</sup> (**2**), Kifunensin<sup>8</sup> (**3**) und 2,5-Didesoxy-2,5-imino-D-mannit DMDP<sup>9</sup> (**4**) (Abbildung 1).

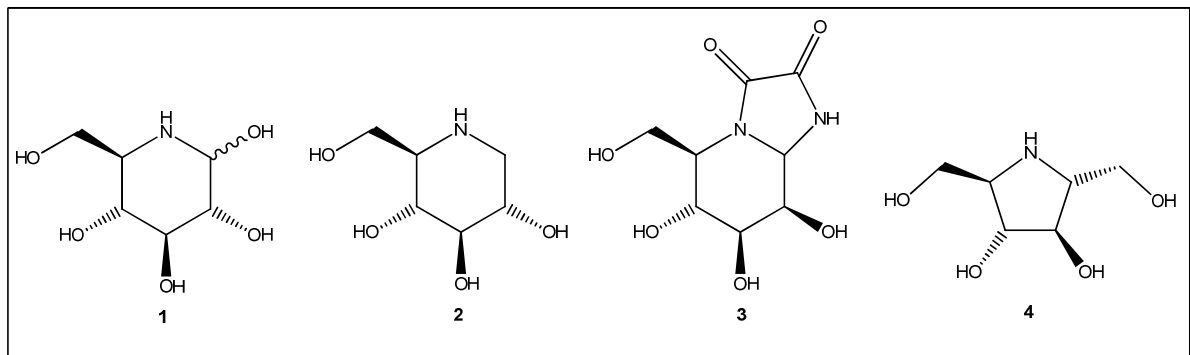


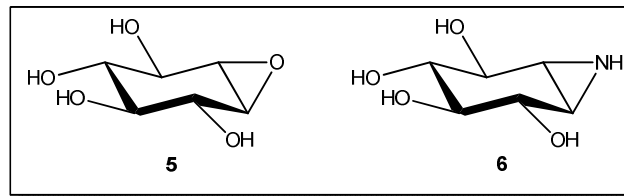
Abbildung 1: Vertreter von Iminozuckern

In den letzten 20 Jahren wurden weitere Entdeckungen im Bereich der Medizin gemacht. Beispielsweise wirken Iminozucker als Inhibitoren für Glycosylhydrolasen,<sup>10</sup> Glycogenphosphorylasen<sup>11</sup> oder Metallproteinasen,<sup>12</sup> um nur einige wenige zu nennen.

Die wohl bahnbrechendste Entdeckung war jedoch, dass reversible, kompetitive Inhibitoren die Proteinfaltung von Enzymmutanten positiv beeinflussen können und diese somit nicht durch Degradation im Endoplasmatischen Retikulum (ER) abgebaut werden. Diese Tatsache führt zur Geburt der pharmakologischen Chaperontherapie von lysosomalen Speicherkrankheiten, auf welche in den Kapiteln 1.4 - 1.6 noch näher eingegangen wird.<sup>13</sup>

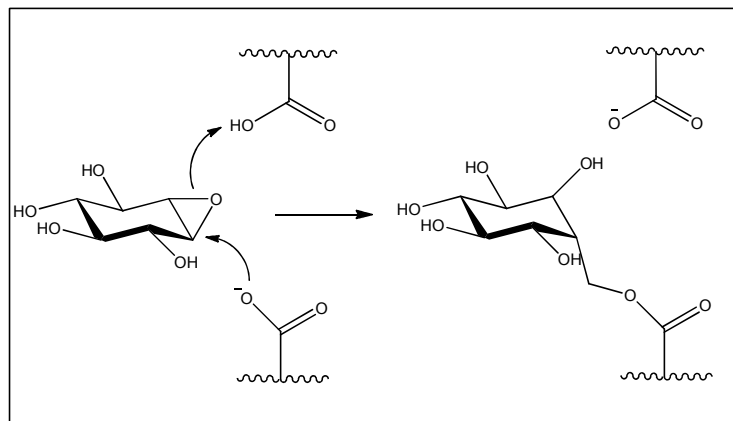
## 1.2. Irreversible Glycosidaseinhibitoren

Irreversible Glycosidaseinhibitoren bilden eine kovalente Bindung zum aktiven Zentrum der Glycosidasen aus und inhibieren sie somit irreversibel. Als Beispiele sind das Conduritolepoxid (**5**) und –aziridin (**6**) zu nennen (siehe Abbildung 2).<sup>14</sup>



**Abbildung 2: Beispiele für irreversible Glycosidaseinhibitoren**

Die Wirkung der gezeigten Moleküle **5** und **6** ist in Abbildung 3 dargestellt.<sup>15</sup>



**Abbildung 3: Irreversible Inhibierung durch kovalente Bindung**

Enzymaktivierte Protonierung verwandelt sie in hochreaktive Verbindungen, welche kovalent an einem nukleophilen Zentrum des Enzyms angreifen.<sup>16</sup>

### 1.3. Reversible Glycosidaseinhibitoren

Reversible Glycosidaseinhibitoren bilden keine kovalente Bindung zum aktiven Zentrum des Enzyms aus, sondern blockieren den Übergangszustand der Substrat-Enzym Reaktion durch  $\delta^+$  -  $\delta^-$  Wechselwirkung. Diese Wechselwirkung ist reversibel.

Zur Veranschaulichung dieses Modells wurde der Übergangszustand einer Glycosidasereaktion gewählt. In Abbildung 4 ist der Übergangszustand im Vergleich mit einem 6-Ring- und einem 5-Ring-Iminozucker gezeigt.<sup>17</sup>

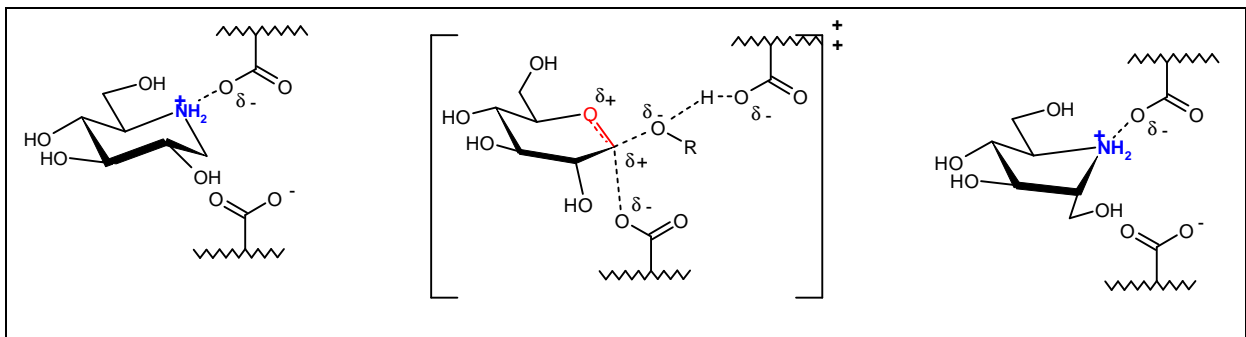


Abbildung 4: Übergangszustand der Glycosidasereaktion

Ogleich es unzählige komplexe Kohlenhydratstrukturen im menschlichen Körper gibt, sind sie doch aus wenigen, einfachen Monosacchariden aufgebaut. Wenig überraschend ist daher die Tatsache, dass die Selektivität der eingesetzten Iminozuckerderivate zum Zielenzym so hoch wie möglich sein muss, um nicht etwa auch Enzyme für Vor- oder Folgereaktionen zu inhibieren.

Diese Selektivität lässt sich durch Nachahmen des anomeren Substituenten am Enzym-Glycosid Substrat oder des Übergangszustandes erhöhen. Jedoch würde genaues Nachahmen in einem labilen N,O-Acetal resultieren, wodurch dies für Glycopenen ungeeignet ist.

Ein Lösungsansatz besteht in der Einführung einer C-Verzweigung am anomeren Zentrum, welche zu einem ausreichend stabilen Imitat des Zielglycosids oder dessen Übergangszustand führt.<sup>18</sup> Einige Synthesestrategien werden in Kapitel 1.7 präsentiert.

---

#### **1.4. Lysosomale Speicherkrankheiten (LSK)**

Lysosomale Speicherkrankheiten sind auf eine Störung des Abbaus von Makromolekülen wie Glycosphingolipiden, Proteinen, Lipiden, Glycogen oder Glycoproteinen zurückzuführen. Verantwortlich für diese Störung des natürlichen Stoffwechsels sind genetische Defekte an den sauren Glycosylhydrolasen, welche für den Abbau der genannten Makromoleküle in den Lysosomen verantwortlich sind.<sup>19</sup>

Oft kommt es zu einer Missfaltung des biosynthetisierten Proteins, wodurch dieses durch eine, im Endoplasmatischen Retikulum ansässige, „Qualitätskontrolle“ erkannt und abgebaut wird. Durch Fehlen des Enzyms in den Lysosomen wird das Substrat in den Zellen angereichert.

Diese Akkumulation kann von Störungen der Zellfunktionen bis hin zum Zelltod der betroffenen Zellen führen.

Schätzungsweise sind etwa 1 von 4000-6000 Neugeborene von LSK betroffen.<sup>20</sup>

Allein beim Abbau von Glycosphingolipiden sind mehr als 50 verschiedene Syndrome bekannt, welche LSKs hervorrufen können. Der Glycosphingolipidabbau mit den zugehörigen Enzymen und entsprechenden Syndromen ist in Abbildung 5 dargestellt.<sup>21</sup>

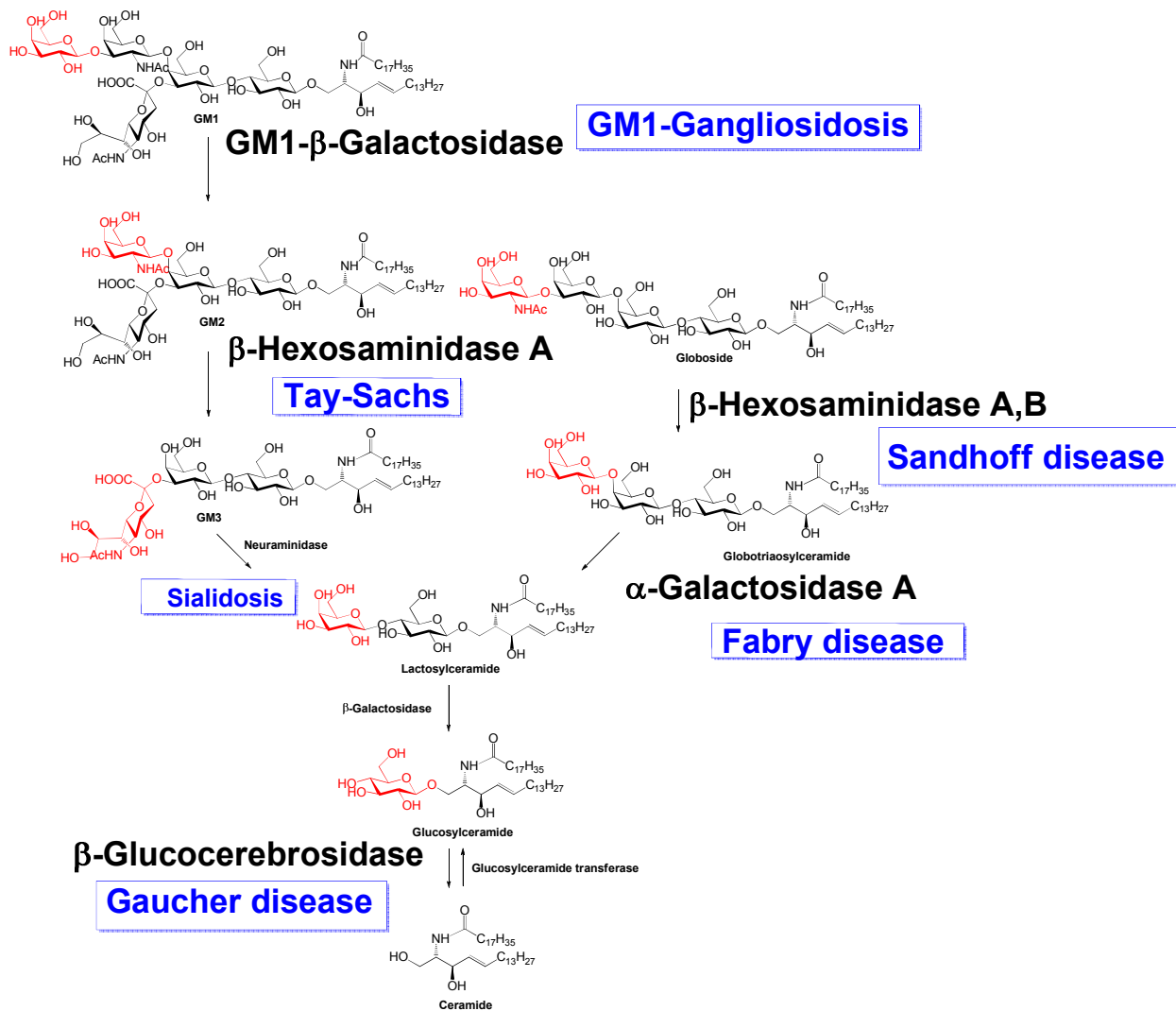


Abbildung 5: Glycosphingolipidabbau mit Syndromen in Klammern dargestellt

Aus Abbildung 5 ist ersichtlich, dass beispielsweise eine defekte  $\beta$ -Glucocerebrosidase für die Anreicherung von Glucosylceramid in der Zelle verantwortlich ist und somit zum Gaucher-Syndrom führt.

Zur Behandlung von LSK wurden in den letzten 20 Jahren beachtliche Fortschritte erzielt. Therapiemöglichkeiten wie die Enzymersatztherapie<sup>22</sup> und die Substratreduktionstherapie<sup>23</sup> werden bereits erfolgreich in der Behandlung einiger dieser Syndrome eingesetzt.

Besonderes Interesse gilt jedoch der pharmakologischen Chaperon- (PC) oder „Active Site Specific“ Chaperon- (ASSC) Therapie.<sup>24</sup>

---

Im Folgenden wird kurz auf das Gaucher-Syndrom als häufigste Form von LSK und die einzelnen Therapiemöglichkeiten, die Enzymersatz- und Substratreduktionstherapie, besonders jedoch auf die ASSC-Therapie eingegangen.

### **1.5. Gaucher Syndrom**

Das Gaucher-Syndrom ist eine Lipidspeicherkrankheit, welche auf einen Defekt des Enzyms  $\beta$ -Glucocerebrosidase zurückzuführen ist. Hierbei akkumuliert das Glycolipid Glucocerebrosid in verschiedenen Geweben.

Grob kann in drei Typen unterschieden werden.

Typ I oder viszerale Form schließt mäßige bis extreme Vergrößerung der Leber und Milz, sowie krisenhafte Gelenkschmerzen, nicht jedoch neuropathische Symptome ein. Etwa 1 von 50000–200000 Neugeborene sind von dieser Krankheit betroffen. Ihre Lebenserwartung liegt zwischen 6 und 80 Jahre.<sup>20</sup>

Typ II oder akut neuropathische Form geht mit einem raschen zerebralen Abbauprozess einher und führt meist zum Tode innerhalb der ersten drei Jahre.

Typ III stellt ein Intermediat dar, bei der sowohl eine Vergrößerung der Organe als auch mentale Retardierung auftritt.<sup>25</sup>

### **1.6. Therapiemöglichkeiten**

#### **1.6.1. Enzymersatztherapie**

Wie der Name bereits vermuten lässt werden bei der Enzymersatztherapie defekte Enzyme durch rekombinante Hydrolasen ersetzt. Diese wird derzeit hauptsächlich bei dem Typ-I-Gaucher-Syndrom eingesetzt, bei der die Patienten eine rekombinante  $\beta$ -Glucocerebrosidase, genannt Cerezym<sup>®</sup> erhalten. Durch die mangelnde Fähigkeit von Cerezym<sup>®</sup> als Protein die Blut-Hirn Schranke zu passieren, können jedoch neurologische Symptome von Typ II und Typ III - Gaucher Patienten nicht behandelt werden. Weitere Nachteile sind die intravenöse Verabreichung der Medikation und die hohen Kosten dieser Therapie.<sup>26</sup>



---

### 1.6.2. Substratreduktionstherapie

Eine Alternative zum Ersatz des defekten Enzyms ist die Herunterregulierung des Substratzustroms.

Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass der Glucosylceramid-Zustrom durch Inhibieren der Glucosylceramid-Synthase mit *N*-Butyl-1-desoxynojirimycin (**7**) (siehe Abbildung 6) und somit die Akkumulation von Glucosylceramid verringert werden kann.<sup>27</sup>

Ein Vorteil dieser Therapie ist, dass Verbindungen entwickelt und eingesetzt werden können, welche die Blut-Hirn Schranke passieren<sup>28</sup> und somit auch neurologische Symptome, wie sie bei Typ II oder Typ III Gaucher Patienten auftreten, behandelt werden können.

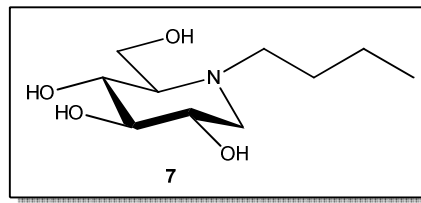


Abbildung 6: *N*-Butyl-1-desoxynojirimycin

### 1.6.3. Chaperontherapie

Wie bereits erwähnt sind lysosomale Speicherkrankheiten auf einen Defekt in den lysosomalen Enzymen zurückzuführen.

1999 konnte gezeigt werden, dass subinhibitorische Konzentrationen an  $\alpha$ -Galactose A Inhibitoren, wie zum Beispiel 1-Desoxygalactonojirimycin (**8**) (siehe Abbildung 7), in der Lage sind, die defekte  $\alpha$ -Galactosidase A teilweise zu „reaktivieren“ und somit zur Behandlung der Fabry Krankheit eingesetzt werden können.<sup>29</sup>

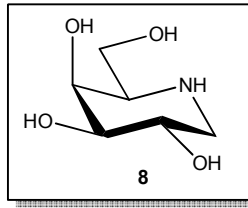


Abbildung 7: 1-Desoxygalactonojirimycin

Im Allgemeinen sind ASSCs kleine Moleküle, die die korrekte Proteinfaltung unterstützen oder einleiten, wodurch diese die Qualitätskontrolle bestehen und über den Golgi Apparat in die Lysosomen transportiert werden können, wo sie für den Abbau von Glycosphingolipiden verantwortlich sind. Eine grobe Darstellung ist in Abbildung 8 gezeigt.<sup>24</sup>

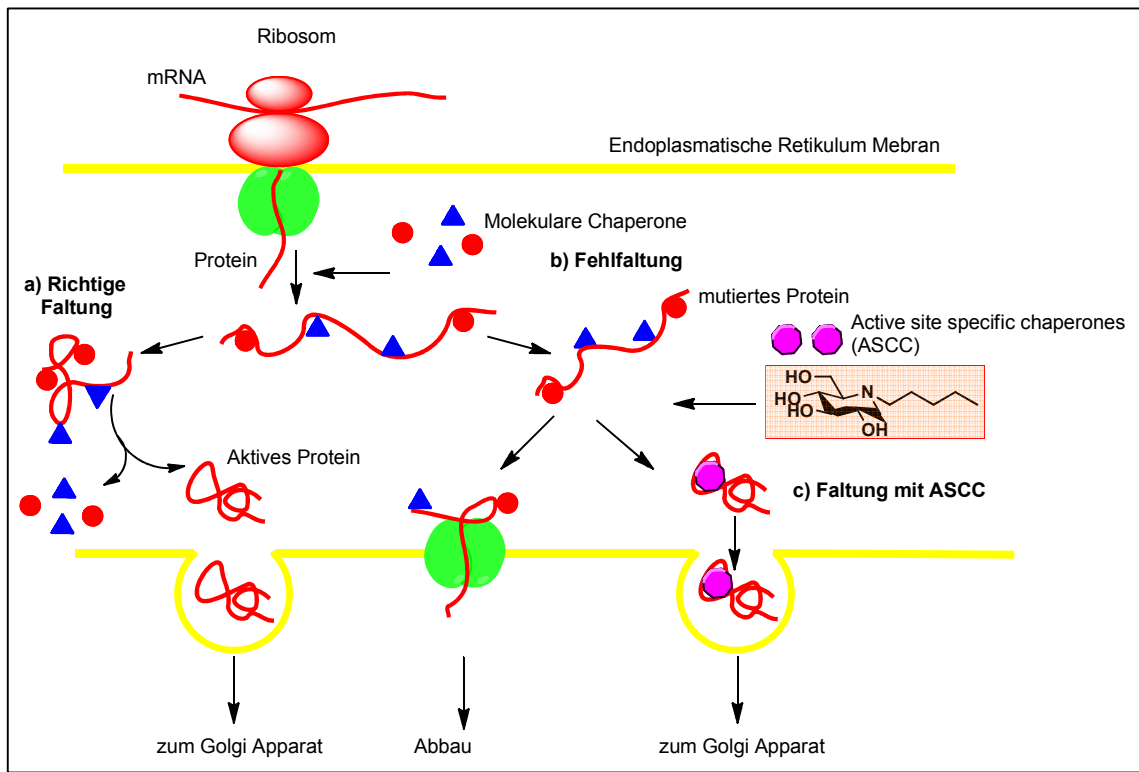


Abbildung 8: Qualitätskontrolle des ER und Einfluss der ASSCs (adaptiert von <sup>21</sup>)

Wie der Name bereits vermuten lässt, binden die ASSCs reversibel an das aktive Zentrum des Enzyms und unterstützen dadurch die korrekte Faltung. Es wird vermutet, dass kompetitive Enzyminhibitoren dank ihrer hohen Affinität zum aktiven Zentrum potente pharmakologische Chaperone sind.

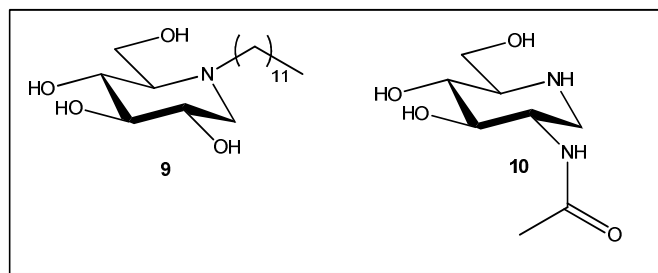
Nachdem der Enzym/Inhibitor Komplex das ER verlassen hat, kann der Inhibitor, so er in subinhibitorischen Konzentrationen eingesetzt wird, einfach durch den hohen Substratüberschuss und dem relativ niedrigen pH-Wert in den Lysosomen dissoziieren und das Protein sein natürliches Substrat abbauen.<sup>30</sup>

Wie in Kapitel 1.3 bereits erwähnt, kann die potentielle positive Ladung des basischen Stickstoffs mit dem Übergangszustand des natürlichen Substrats, dem Oxocarbeniumion, konkurrieren und dadurch die „active site“ des entsprechenden Enzyms, kompetitiv und reversibel, inhibieren.

Eine kleine Übersicht über Iminozucker als potentielle kompetitive Inhibitoren ist in Tabelle 1 gezeigt.

**Tabelle 1: Übersicht über Syndrome und Iminozucker als mögliche kompetitive Inhibitoren**

Syndrom	Defektes Enzym	Kompetitiver Inhibitor	Referenz
Pompe	$\alpha$ -Glucosidase	1-Desoxynojirimycin (DNJ) ( <b>2</b> )	31
Gaucher	$\beta$ -Glucocerebrosidase	<i>N</i> -Dodecyl-DNJ ( <b>9</b> )	32
Fabry	$\alpha$ -Galactosidase A	1-Desoxygalactonojirimycin ( <b>8</b> )	29
Sandhoff	$\beta$ -Hexosaminidase B	1,2-Didesoxy-2-acetamido-nojirimycin ( <b>10</b> )	33



**Abbildung 9: *N*-Dodecyl-DNJ und 1,2-Dideoxy-2-acetamido-nojirimycin**

Um effektiv wirken zu können müssen die ASSCs im Wesentlichen drei Voraussetzungen erfüllen.

---

### 1) Affinität zum aktiven Zentrum des Enzyms

Wie bereits erwähnt ist die Affinität zum aktiven Zentrum des Enzyms von großer Bedeutung. Je besser die Bindung zum aktiven Zentrum des Enzyms, desto besser kann die Proteinfaltung unterstützt werden.

Asano *et.al.*<sup>34</sup> zeigten am Beispiel der  $\alpha$ -Galactosidase (Gal A), dass 1-Desoxynojirimycin (**2**) einen  $IC_{50}$  Wert, jene Konzentration bei der die Hälfte der Zellen inhibiert werden, von 830  $\mu$ M, 1-Desoxygalactonojirimycin (**8**) dagegen von 40 nM aufweist. Dies zeigt deutlich, dass eine bessere Imitation des Substrates die Affinität zum Zentrum stark erhöht.

### 2) Lipophilie

Da die Zellpermeabilität weitgehend von hydrophoben Wechselwirkungen abhängt ist es nachvollziehbar, dass die Derivatisierung des Inhibitors mit einer lipophilen Alkylkette die Zellpermeabilität und damit die ASSC Aktivität erhöht.

Außerdem konnte von Zhu *et al.*<sup>35</sup> gezeigt werden, dass die  $\beta$ -Glucocerebrosidase zwei substratbindende Zentren aufweist. Einerseits jene, welche den Glucosylrest des Iminozuckers, andererseits den hydrophoben Ceramidrest erkennt. Da letztere Erkennung nicht spezifisch ist, hängt sie in erster Linie von der Länge der Alkylkette ab. Je länger die Alkylkette, desto stärker ist die Bindung. Die Einführung einer zu langen Alkylkette kann jedoch unerwünschte Nebeneffekte und erhöhte Zytotoxizität hervorrufen.<sup>36</sup>

### 3) Enzym/Inhibitor Dissoziation

Das Enzym kann seine physiologische Funktion nur entfalten, wenn das aktive Zentrum an seinem Bestimmungsort, in den Lysosom, wieder freigegeben wird. Daher muss die Enzym/Inhibitor Dissoziation oder der Inhibitor/Substrat Austausch ausreichend schnell möglich sein.

Der bislang beste Inhibitor für  $\beta$ -Glucocerebrosidase mit einem  $IC_{50}$  Wert von 0.6nM ist 6-Nonyl-isofagomin (**11**) und wurde von Zhu *et.al.*<sup>35</sup> synthetisiert (siehe Abbildung 10).

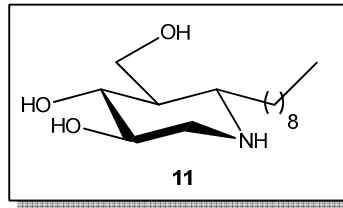


Abbildung 10: 6-Nonyl-isofagomin

Im Folgenden werden einige wenige *N*- und *C*-1-alkylierte D-Iminoxyliit- (Abbildung 11) und 1-Desoxynojirimycin (Abbildung 12) Derivate im Hinblick auf deren  $IC_{50}$  Werte bei der Inhibierung der  $\beta$ -Glucocerebrosidase in der ASSC Therapie präsentiert.<sup>37</sup>

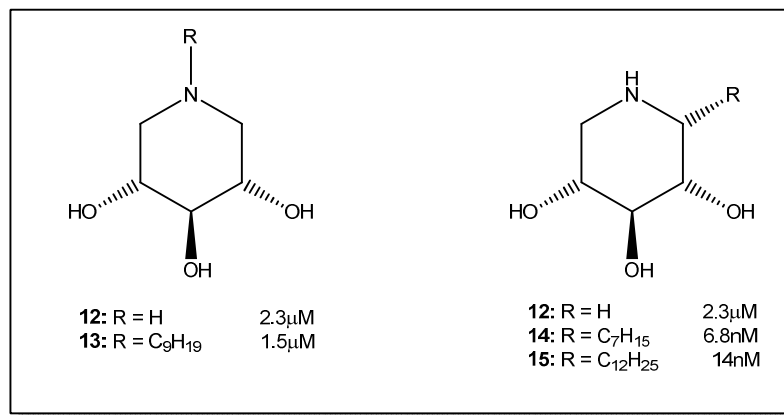


Abbildung 11: Ausgewählte Iminoalditbeispiele der *D*-Xylo Serie mit den entsprechenden  $IC_{50}$  Werten

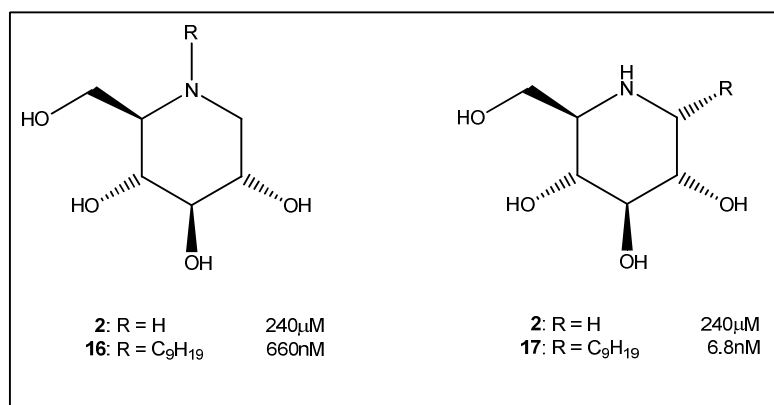


Abbildung 12: Ausgewählte Iminoalditbeispiele der *D*-Glucos Serie mit den entsprechenden  $IC_{50}$  Werten

---

Dieser Vergleich zeigt, dass 1-C-alkylierte Iminoaldite (**14,15,17**) deutlich aktiver sind als ihre *N*-alkylierten Homologen (**13,16**).

Außerdem kann gezeigt werden, dass die Erhöhung der Lipophilie durch die Einführung einer Alkylkette, zu einer besseren Bindung am hydrophoben Zentrum und damit zu einer erhöhten Aktivität führt.

### **1.7. Synthesestrategien für C-glycosyl-Iminozucker**

Wie in Kapitel 1.6.3 bereits gezeigt, sind 1-C-glycosidische Iminozucker besser als kompetitive Inhibitoren geeignet als einfache 1-Desoxynojirimycin Derivate, welche am Ringstickstoff derivatisiert sind.

Durch die 1-C-Derivatisierung können spezifische Aglycon Informationen eingebaut werden, welche für die Imitation von Glykokonjugaten relevant sind.<sup>18</sup>

Dabei gilt es einige Schwierigkeiten zu meistern. Einerseits ist eine strenge Stereokontrolle von mindestens 4 Zentren wichtig, andererseits muss der Piperidin Ring effizient aufgebaut werden.<sup>38</sup>

Ausgehend vom 1-C-Glycosid des Piperidin Rings sind demnach 3-Bindungsknüpfungen denkbar. Entweder die C5-N (c) oder C1-N (b) Bindung durch intramolekulare Zyklisierung, beispielsweise durch reduktive Aminierung, oder die C1-CH<sub>2</sub>-R (a) Bindung durch einen Elektrophilen Iminozucker-Donor, beispielsweise mit einer endozyklischen C=N Bindung.<sup>18</sup> Eine retrosynthetische Darstellung dieser beiden Strategien ist in Abbildung 13 gezeigt.

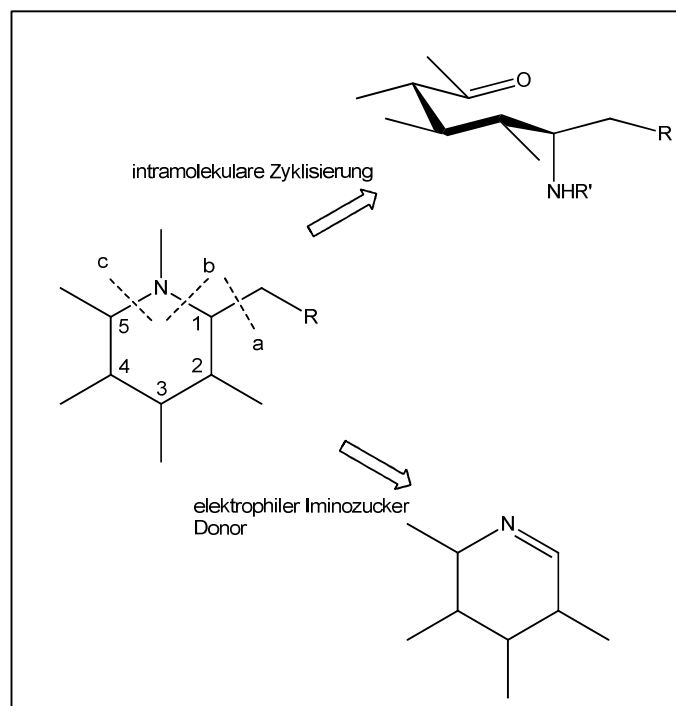


Abbildung 13: Schematische retrosynthetische Darstellung der C-C oder C-N Knüpfungen

### 1.8. Multikomponentenreaktionen

1959 wurde von Ugi<sup>39</sup> die one-pot Kondensation von einem Aldehyd (**I**), einem Amin (**II**), einer Carbonsäure (**IV**) und eines Isocyanates (**V**) zu einem funktionalisierten Acylamidoacetamid (**VI**) als Ugi-4-Komponenten Reaktion (Ugi-4CR) vorgestellt (siehe Abbildung 14).

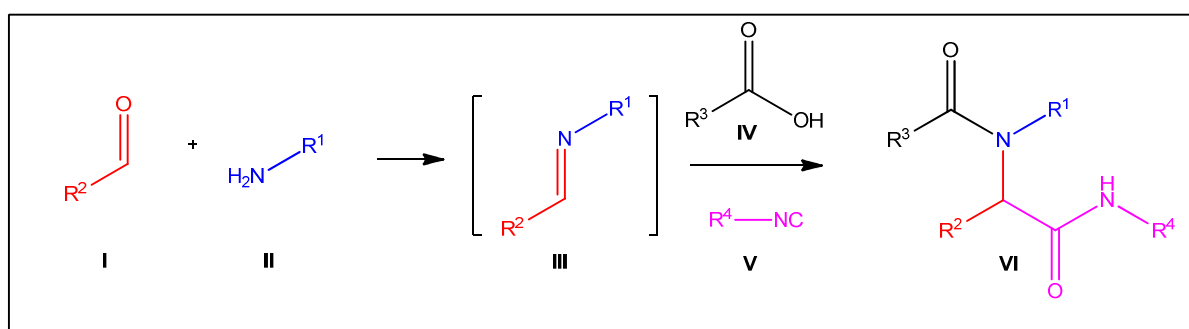


Abbildung 14: Ugi-4CR

Interessant an der Reaktion ist die bis-substituierte Imin-Zwischenstufe (**III**), welche ebenfalls durch eine Tandem Staudinger/aza-Wittig-Reaktion erreicht werden kann.

Diese Reaktion wurde bereits erfolgreich an Substraten, welche sowohl eine Azid, als auch eine Aldehydfunktionalität besitzen in einer Tandem Staudinger/aza-Wittig/Ugi 3 Komponentenreaktion (SAWU-3CR) durchgeführt (siehe Abbildung 15).

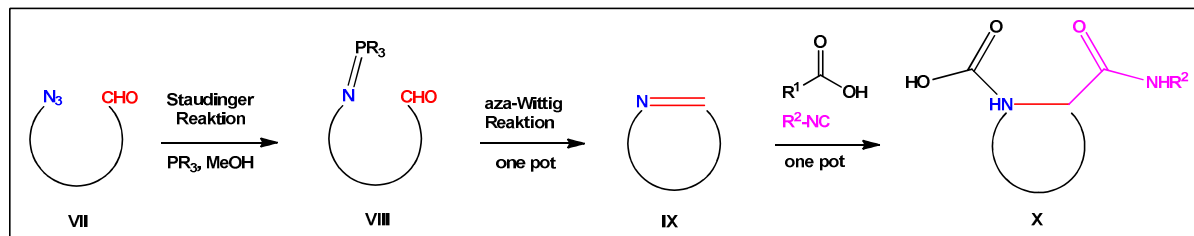


Abbildung 15: SAWU-3CR

Als Beispiel für eine Anwendung sei die SAWU-3CR an der 5-Azido-5-desoxy-2,3-cyclohexylydenribose (**18**) mit Boc-Ala-OH und Cyclohexylisocyanat zu Produkt **19** angeführt (siehe Abbildung 16).<sup>40</sup>

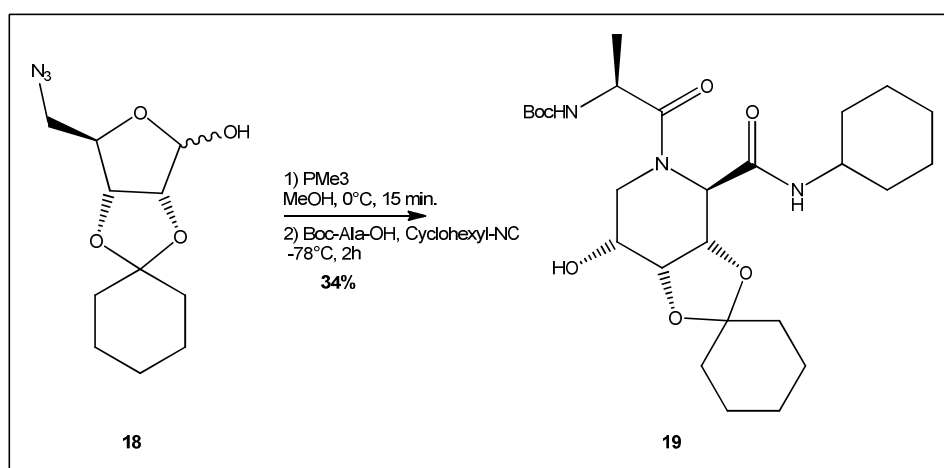


Abbildung 16: Beispiel für eine SAWU-3CR

Die bis-substituierte Imin-Zwischenstufe (**III**) bietet mannigfaltige Möglichkeiten für alternative Nucleophile. Beispielsweise wäre eine Strecker Typ Reaktion mit NaCN denkbar.<sup>41</sup> Setzt man beispielsweise Azido-Zuckerderivate als Substrate **VII** für diese Reaktion ein, wäre das eine potente Möglichkeit 1-C-Cyano-iminoaldite **XI** als Bausteine für Glycoproben zu synthetisieren (siehe Abbildung 17).



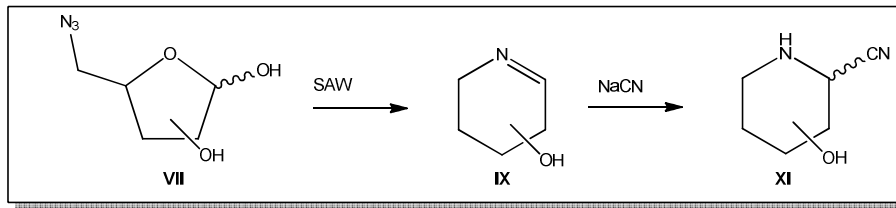


Abbildung 17: Staudinger/aza-Wittig/CN-(SAW-CN) Reaktion

Diese Reaktion wäre sowohl für Aldosen wie 5-N<sub>3</sub>-Glucose und 5-N<sub>3</sub>-Xylose, als auch für Ketosen wie 6-N<sub>3</sub>-Fructose denkbar.

### 1.9. Reaktionsmechanismus der Staudinger/aza-Wittig/CN-Multikomponentenreaktion

Der Reaktionsmechanismus der Staudinger/aza-Wittig/CN-Multikomponentenreaktion ist in Abbildung 18 dargestellt.<sup>42</sup>

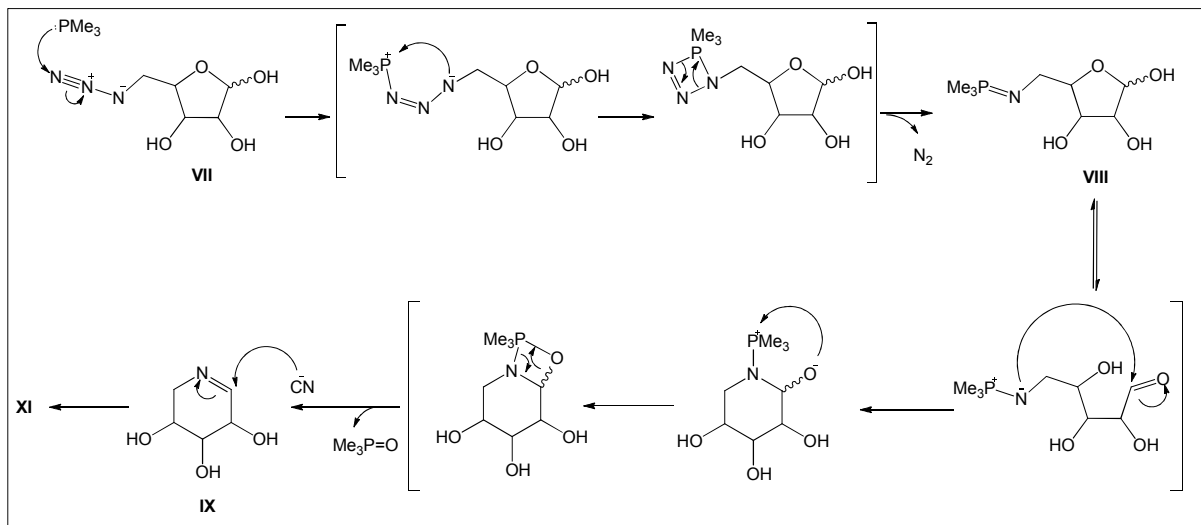


Abbildung 18: Reaktionsmechanismus der SAWS Reaktion

Im ersten Schritt, der Staudinger Reaktion, wird die Azidfunktion des Azidozuckers **VII** von Trimethylphosphin unter Abspaltung von Stickstoff zum korrespondierenden Phosphazenen **VIII** umgesetzt. In weiterer Folge kommt es zu einer intramolekularen aza-Wittig Reaktion, wobei ein cyclisches Amin **IX** gebildet wird. In Gegenwart von Nucleophilen, wie z.B. Cyanid, kommt es zu einer C-C-Bindungsknüpfung zu Cyano-Iminozucker **XI** unter Ausbildung eines neuen Stereozentrums. In der SAW-CN

---

Multikomponentenreaktionsfolge erhält man aus Azidodesoxykohlenhydraten in einem Schritt C-glycosyl-Iminoaldite.

Die Nitrilfunktion kann in weiterer Folge zum primären Amin reduziert werden und in einer chemo- und regioselektiven Acylierungs-, Alkylierungs- und Sulfonylierungs-Reaktion den Anwendungen entsprechend dekoriert werden.

Außerdem kann auch der endozyklische Stickstoff mit organischen Resten umgesetzt werden.

Dies bietet die Möglichkeit eine Vielzahl verschiedener C-glycosyl-Iminoaldite zu synthetisieren, welche als Glycoproben eingesetzt werden können.

## 2. Problemstellung

Im Rahmen der Diplomarbeit soll eine einfache und effiziente Art der Staudinger/aza-Wittig/CN-Multikomponentenreaktion entwickelt werden.

Am Modells substrat 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-xylose (**20**) soll diese SAW-CN-Reaktion optimiert werden. Die Reaktion soll möglichst einfach zu handhaben sein und schnell, sowie sauber ablaufen (siehe Abbildung 19).

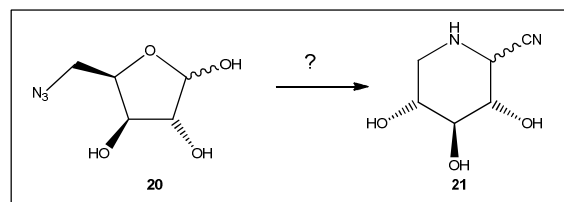


Abbildung 19: Optimierung der SAW-CN Reaktion am Modells substrat

Anschließend werden verschiedene Azido-Kohlenhydratsubstrate dieser Reaktion unterzogen und die Stereochemie des neuen chiralen Zentrums mittels NMR- und Kristallstrukturanalyse bestimmt (siehe Abbildung 20).

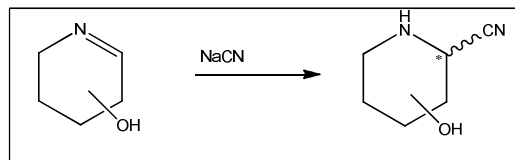


Abbildung 20: Bestimmung des neuen Stereozentrums

Schließlich soll bewiesen werden, dass die Folgechemie an der Nitrilfunktion, beispielsweise die Reduktion zum primären Amin und weitere Umsetzung, wie z.B. regio- und chemoselektive Acylierung, Alkylierung oder Sulfonylierung erarbeitet werden (siehe Abbildung 21).

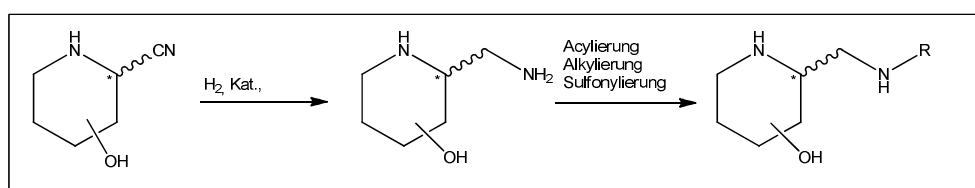


Abbildung 21: Folgechemie am Nitril

---

### 3. Durchführung und Diskussion

#### 3.1. Reaktionsoptimierung am Modellsubstrat

Ausgehend vom Modellsubstrat 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-xylose<sup>43</sup> (**20**) sind mehrere Varianten für die Staudinger/aza-Wittig/CN-Multikomponentenreaktion denkbar. Einerseits kann die Art des Phosphins, andererseits die Reaktionszeit vor- und nach der Zugabe des Nucleophils variiert werden.

##### *Variante A*

Wie in Kapitel 1.8 bereits gezeigt, kann man die Staudinger/aza-Wittig/CN-Reaktion formal in 2 Reaktionsschritte teilen, nämlich die Bildung der Imin-Zwischenstufe und anschließender Reaktion mit dem Nucleophil. Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen scheint es somit vernünftig, erst den Verbrauch des Eduktes zu verfolgen und danach das Nucleophil zuzugeben. Bereits 30 Minuten nach der Zugabe von  $\text{PMe}_3$  konnte durch Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachgewiesen werden, woraufhin  $\text{NaCN}$  zugegeben wurde.

Nach 18h Reaktionszeit entsteht ein nebenproduktreiches Chromatogramm. Durch einfache Filtration und Säulenchromatographie kann das gewünschte Produkt **21** mit einer Ausbeute von 12% erhalten werden.

##### *Variante B*

Da die Staudinger/aza-Wittig-Reaktion vermutlich nach Zugabe des Phosphins bereits beendet ist, wäre eine one-pot Multikomponentenreaktion denkbar. Dies wäre gleichzeitig die effizienteste und die einfachste Art der Reaktion.

Es konnte gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger Zugabe von  $\text{PMe}_3$  und  $\text{NaCN}$  die Reaktion zum gewünschten Produkt sofort erfolgt. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt keine unerwünschten Nebenprodukte und die Reaktion ist nach weniger als 15 Minuten beendet.

Durch einfache Filtration und einer Säulenchromatographie kann das gewünschte Produkt **21** quantitativ gewonnen werden.

*Variante C*

Nimmt man das günstigere, weniger flüchtige  $\text{PBU}_3$  anstelle von  $\text{PMe}_3$ , können bei gleicher Durchführung, wie bei Variante B beschrieben, lediglich 17% des gewünschten Produktes gewonnen werden. Verantwortlich dürfte die Bildung von Tributylphosphinoxid als Nebenprodukt sein, welches aus der Reaktion äußerst schwer zu entfernen ist und somit die Ausbeute des Reinproduktes verringert.

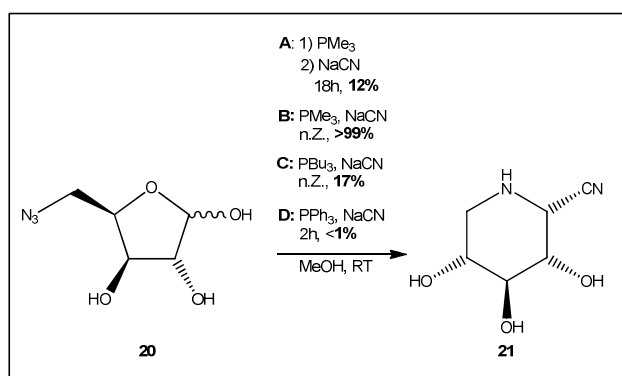
*Variante D*

Das am einfachsten handzuhabene  $\text{PPh}_3$  zeigt als einziges keinen vollständigen Umsatz des Eduktes nach der Zugabe. Dies ist vermutlich durch die schlechte Löslichkeit von  $\text{PPh}_3$  in MeOH zu erklären.

Das Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid ist außerdem sehr schwer aus der Reaktion zu entfernen. Eine one-pot Multikomponentenreaktion kann mit  $\text{PPh}_3$  nicht durchgeführt werden.

Bei dieser Variante konnte kein Produkt isoliert werden.

Die einzelnen Varianten sind in Abbildung 22 zusammengefasst dargestellt.



**Abbildung 22: Varianten der Multikomponentenreaktion**

Beim Einsatz von sauberen Ausgangsmaterialien läuft die Multikomponentenreaktion nach Variante B ohne Nebenprodukte, abgesehen von Trimethylphosphinoxid, ab. Anders als Triphenylphosphinoxid und Tributylphosphinoxid ist dieses jedoch einfach durch Säulenchromatographie aus der Reaktion zu entfernen. Deshalb wird in

weiterer Folge die Multikomponentenreaktion mit  $\text{PMe}_3$  nach Variante B für alle weiteren Reaktionen eingesetzt.

### 3.2. Multikomponentenreaktionen an ausgewählten Substraten

#### 3.2.1. Darstellung der Substrate

##### 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-xylofuranose (**20**)

Ausgehend von der käuflichen D-Xylose (**22**) kann in vier Schritten die 5- $\text{N}_3$ -Xylose **20**<sup>43</sup> dargestellt werden. Hierbei wird die Isopropyliden-Schutzgruppe in einer sauer katalysierten Reaktion mit Aceton an den Positionen C-1 und C-2 eingeführt um Verbindung **23** zu erhalten. Durch Reaktion mit Tosylchlorid in Pyridin kann die primäre Alkoholfunktion an Position C-5 selektiv zu Tosylat **24** aktiviert und anschließend mit  $\text{NaN}_3$  zu Produkt **25** umgesetzt werden. Durch den sauren Ionentauscher IR 120  $\text{H}^+$  kann die 5- $\text{N}_3$ -D-Xylose **20** gewonnen werden (siehe Abbildung 23).

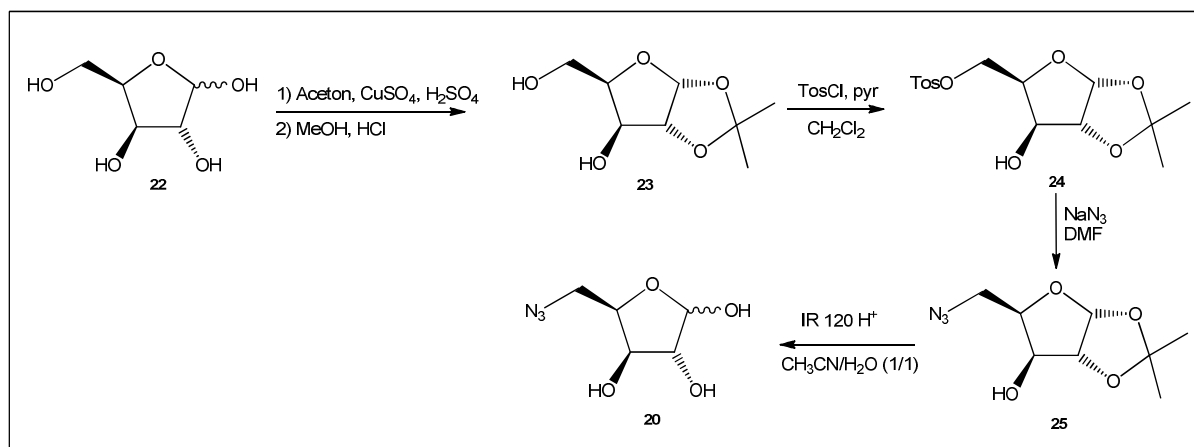


Abbildung 23: Darstellung der 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-xylofuranose (**20**)

### 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-glucofuranose (**32**)

Ausgehend von dem käuflichen D-(+)-Glucuronsäure- $\gamma$ -lacton (**26**) wird in 8 Stufen 5-N<sub>3</sub>-D-Glucofuranose **32** dargestellt (siehe Abbildung 24).

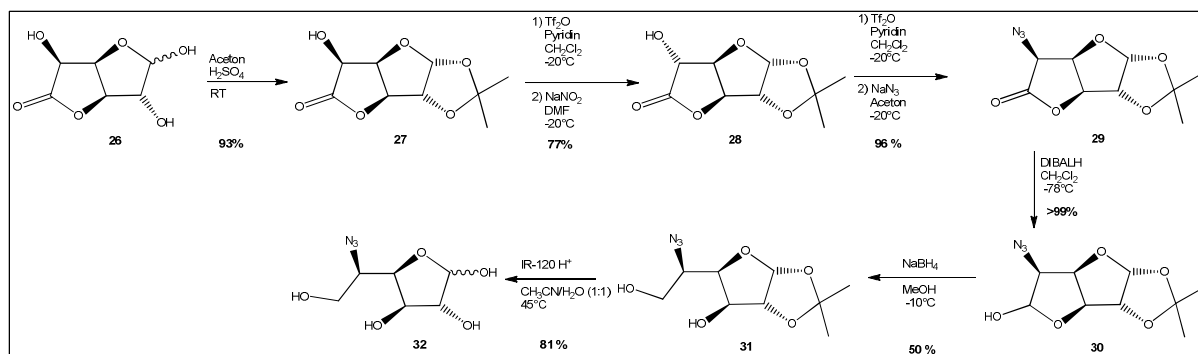


Abbildung 24: Darstellung der 5-Azido-5-desoxy-  $\alpha,\beta$ -D-glucofuranose (**32**)

Hierfür werden die OH - Gruppen an den Positionen C-1 und C-2 unter saurer Katalyse mit einer Isopropylidengruppe geschützt um Verbindung **27** zu erhalten. Dadurch bleibt allein die OH - Gruppe am C-5 ungeschützt, welche anschließend invertiert werden soll. Zu diesem Zweck wird der Trifluormethansulfonsäureester gebildet und mit NaNO<sub>2</sub> in einer S<sub>N</sub><sup>2</sup> Reaktion abgespalten. Das in der Umgebungsluft enthaltene Wasser reicht bereits aus um das Nitrit zu hydrolysieren und Produkt **28** zu erhalten.

Auf gleiche Weise wird anschließend die Azidfunktionalität mit NaN<sub>3</sub> eingeführt um Produkt **29** zu erhalten. Ausgehend von Substrat **27** wurde somit unter Retention der Konfiguration durch doppelte Inversion am C-5 die Azidfunktionalität eingeführt.<sup>44</sup>

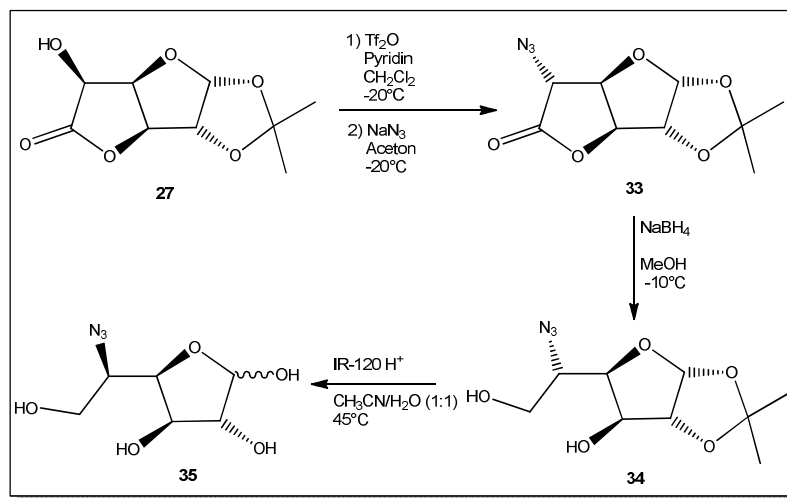
Die Reduktion zum Produkt **29** wird in zwei Schritten durchgeführt. Als erstes wird das Lacton mittels DIBALH zum Lactol **30** reduziert, anschließend findet die Reduktion zu Produkt **31** mittels NaBH<sub>4</sub> statt.<sup>45</sup>

Die Reduktion in einem einzelnen Schritt mit NaBH<sub>4</sub> ist zwar ebenfalls möglich, jedoch führt die unter basischen Bedingungen thermodynamisch begünstigte Eliminierung zu einem Ausbeuteverlust oder kann sogar zum vollständigen Scheitern der Reaktion führen.

Abschließend wird unter sauren Bedingungen mit einem Ionentauscher die Isopropylidengruppe wieder abgespalten um Azidoaldose **32** zu erhalten.

**5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -L-idofuranose (35)**

Ähnlich wie die 5-N<sub>3</sub>-D-Glucose **32** wird die 5-N<sub>3</sub>-L-Idose **35** ausgehend von Substrat **27** durch Tf<sub>2</sub>O und anschließender Sn<sup>2</sup> Reaktion mit NaN<sub>3</sub> an Position C-5 zu Produkt **33** dargestellt. Hierbei ist allerdings der den OH-Inversionsschritt an Position C-5 nicht notwendig. Die anschließende Reduktion erfolgt unter strenger pH Kontrolle, um Eliminierung zu vermeiden, in einem Schritt mit NaBH<sub>4</sub> zu Produkt **34**. Die saure Entschützung an C-1 und C-2 erfolgt analog der 5-N<sub>3</sub>-D-Glucofuranose (siehe Abbildung 25).<sup>46</sup>



**Abbildung 25: Darstellung der 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -L-idofuranose (35)**

Diese Synthese wurde im Zuge eines Projektlabores von René Lebl durchgeführt.<sup>47</sup>



### 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-arabinose (**37**)

Ausgehend von 5-Azido-5-desoxy-1,2,3-tri-O-acetyl-D-arabinose (**36**) kann durch einfaches Abspalten der Acetylschutzgruppen durch Zemplén Verseifung<sup>48</sup> mit 1M NaOMe Lösung in Methanol die freie 5-N<sub>3</sub>-D-Arabinose **37** gewonnen werden (siehe Abbildung 26).

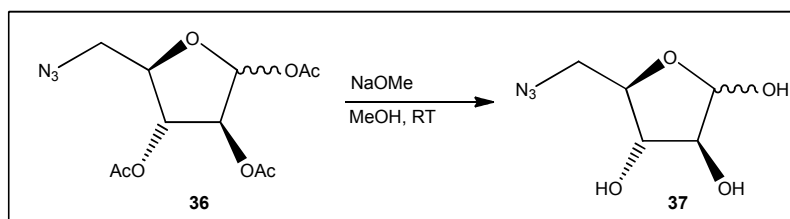


Abbildung 26: Darstellung der 5-Azido-5-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-arabinose (**37**)

### 6-Azido-6-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-fructose (**42**)

D-Fructose **38** reagiert mit Ac<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erst vollständig zur per-O-acetylierten Form und in weiterer Aufarbeitung mit HBr in HOAc und H<sub>2</sub>O wird das tetra-O-acetylierte Produkt **39** gewonnen. Der offenkettige, bromierte Zucker **40** kann durch die Reaktion mit PPh<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> erhalten werden. Durch Zemplén Verseifung mit 1M NaOMe Lösung erhält man 6-Bromo-D-fructose Derivat **41**, welches durch Reaktion mit NaN<sub>3</sub> zum gewünschten Produkt **42** umgesetzt werden kann (siehe Abbildung 27).<sup>49</sup>

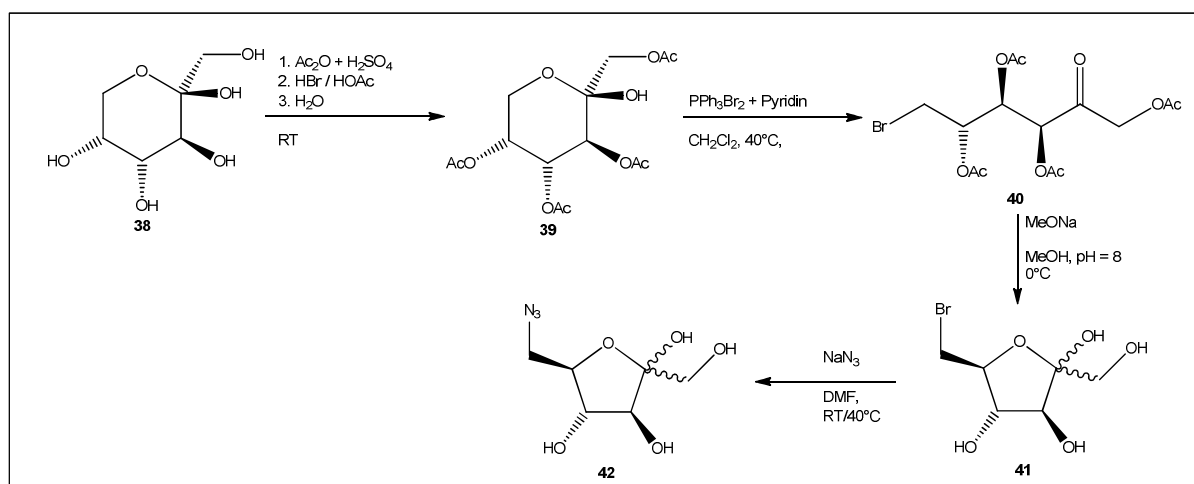


Abbildung 27: Darstellung der 6-Azido-6-desoxy- $\alpha,\beta$ -D-fructose (**42**)

### 3.2.2. SAW-CN-Reaktionen

Die SAW-CN-Reaktionen wurden wie in Kapitel 3.1, nach Variante B beschrieben, durchgeführt. Sämtliche Produkte wurden einer Säulenchromatographie unterzogen und, so angegeben, mittels NMR – Spektroskopie, Polarimetriemessung und HR-MS analysiert.

Eine Übersicht der Reaktionen ist in Abbildung 28 dargestellt.

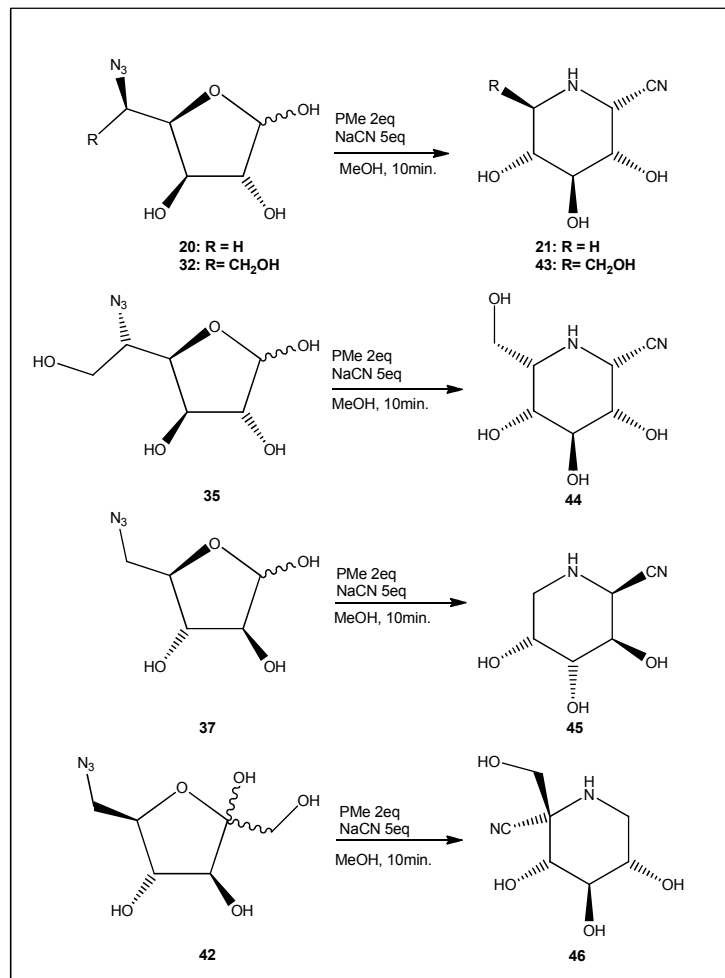


Abbildung 28: SAW-CN-Reaktionen

Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der SAW-CN Reaktionen

Substrat	Produkt	Ausbeute	SC – LM CHCl <sub>3</sub> :MeOH:NH <sub>3</sub>	$[\alpha]_D^{20}$	M lt. HR-MS
20	21	>99%	1:2:1%	36.9° (0.945g/100ml; H <sub>2</sub> O)	158.0702
32	43	65,40%	3:1:1%	67.6° (0.95g/100ml; MeOH)	188.0815
31	44	41%	1:2:1%	-24.6 (1.34g/100ml; MeOH)	-
33	45	32.6%	1:2:1%	-52.3° (1g/100ml; MeOH)	158.0705
38	46	39%	1:1:25%	-	-

### 3.2.3. Identifizierung des neuen Stereozentrums

Identifizierung mittels Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR

Die thermodynamisch stabilste Konformation der D-*gluco*- und D-*xylo* konfigurierten Zucker ist die <sup>4</sup>C<sub>1</sub> Sesselkonformation, in der alle OH-Gruppen in äquatorialer Position angeordnet sind. Ausgehend vom H-NMR des Produkts **21** wurde über die Kopplungskonstanten von H-5 und H-4, sowie H-4 und H-3 das neue Stereozentrum am C-5 bestimmt (siehe Abbildung 29).

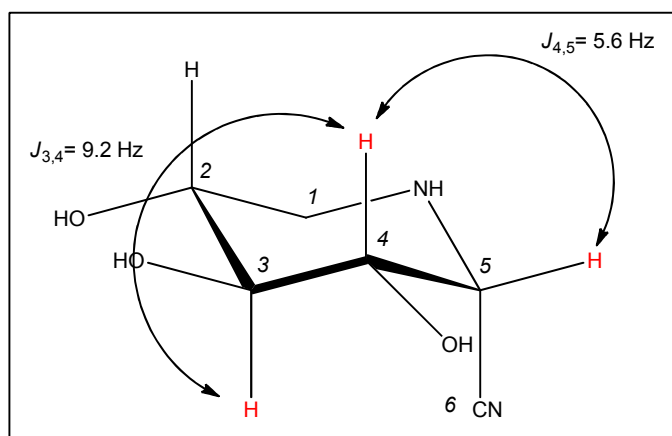


Abbildung 29: Produkt 21 mit den Kopplungskonstanten  $J_{1,2}$  und  $J_{2,3}$

Aus den Werten der Kopplungskonstanten ist ersichtlich, dass die Nitrilfunktion und die C-4-OH *cis* zueinander stehen. Daraus ergibt sich folgende Konfiguration für Produkt **21** (siehe Abbildung 30).

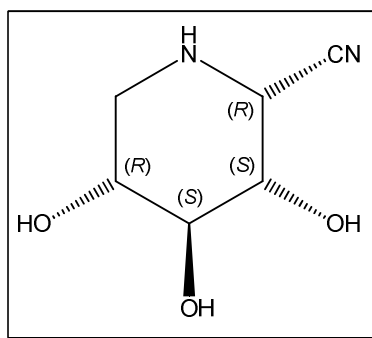


Abbildung 30: Konfiguration von Produkt **21**

Die Kopplungskonstanten des 1-C-Cyano-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-arabinit (**45**) sind ähnlich ( $J_{5,4} = 5.4$  Hz;  $J_{4,3} = 9.5$  Hz).

Daraus ergibt sich folgende Konfiguration für Produkt **45** (siehe Abbildung 31).

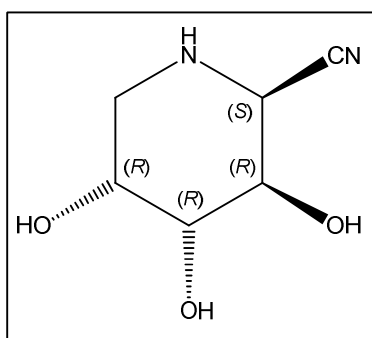


Abbildung 31: Konfiguration von Produkt **45**

### *Identifizierung mittels Kristallstrukturanalyse*

Für die Kristallstrukturanalyse wurden Produkt **43**, **45** und **46** per-O-acetyliert und aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}$  ein Kristall gezüchtet (siehe Abbildung 32).

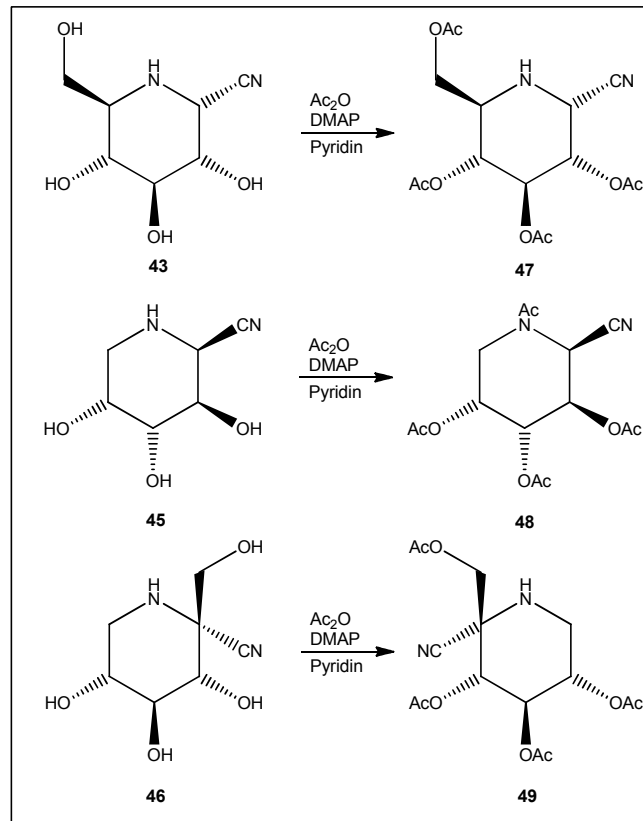


Abbildung 32: Per-O-acetylierungen

Produkt **21** wurde mit freien OH-Gruppen aus MeOH/EE kristallisiert.

Die Kristallspektren bestätigen die, aus den Kopplungen hervorgegangenen, Konfigurationen.

Abbildung 33 - 36 zeigen die Kristallstrukturen von Produkt **21**, **47**, **48** und **49**. Kohlenstoff ist in Schwarz, Stickstoff in Blau, Sauerstoff in Rot und Wasserstoff in Türkis dargestellt.

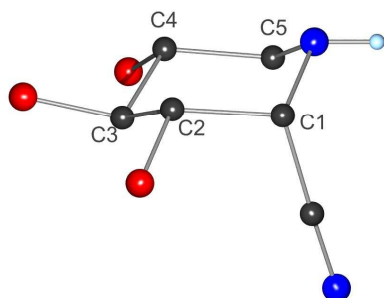


Abbildung 33: Kristallstruktur von Produkt 21

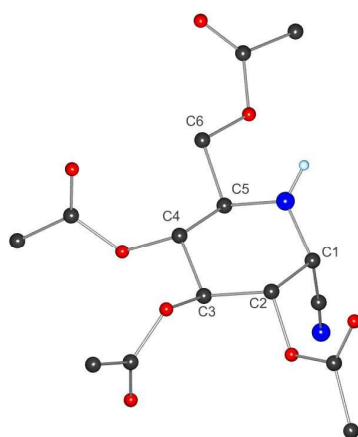


Abbildung 34: Kristallstruktur von Produkt 47

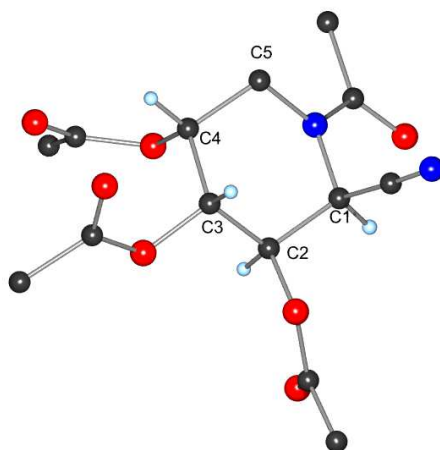


Abbildung 35: Kristallstruktur von Produkt 48

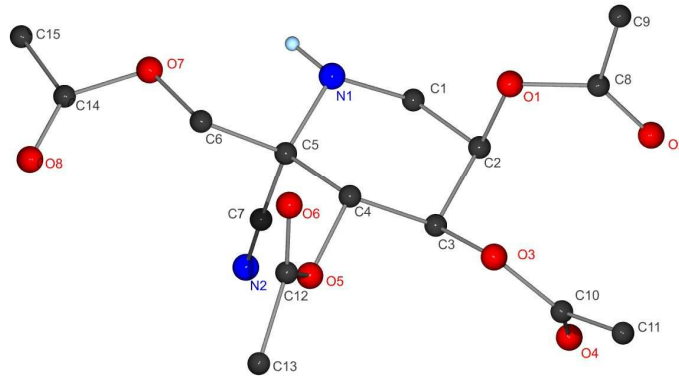


Abbildung 36: Kristallstruktur von Produkt 49

### 3.3. Folgechemie an der Nitrilfunktionalität

Wie bereits erwähnt ist es für kompetitive Enzyminhibitoren wichtig, die Substrate so gut wie möglich zu imitieren, um am aktiven Zentrum des Enzyms angreifen zu können. Die Nitrilfunktion bietet somit ideale Voraussetzungen für eine mannigfaltige Folgechemie, wie zum Beispiel eine Reduktion zum primären Amin und weitere Umsetzung mit Dansylchlorid (siehe Abbildung 37).

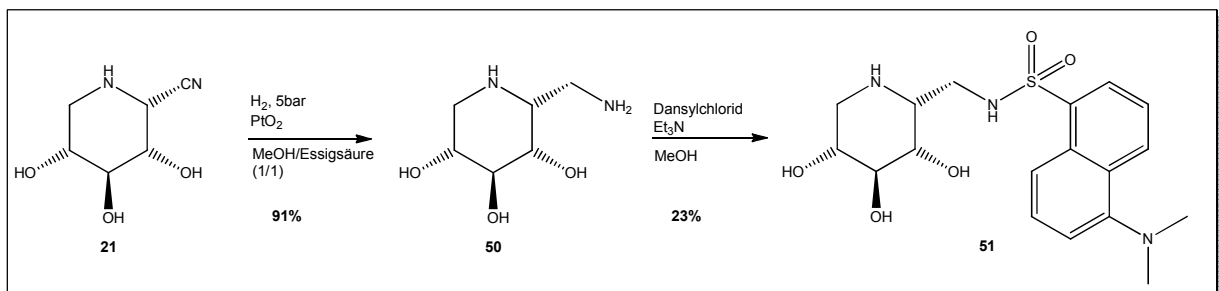


Abbildung 37: Folgechemie der Nitrilfunktion

Für die Durchführung der Folgechemie wurde das Modellsubstrat 1-C-Cyano-1,5-dideoxy-1,5-imino-xylit (**21**) aufgrund seiner einfachen Zugänglichkeit gewählt.

Durch Hydrierung mit H<sub>2</sub> Gas bei 5 bar über einem PtO<sub>2</sub> Katalysator in MeOH/Essigsäure (1/1), kann das Nitril zum primären Amin reduziert werden.<sup>50</sup>

Nach einer Säulenchromatographie kann Produkt **50** mit einer Ausbeute von 91% erhalten und mit Dansylchlorid in Et<sub>3</sub>N zu Produkt **51** umgesetzt werden.

Das dansylierte Produkt fluoresziert und ist am Dünnschichtchromatogramm daher leicht unter der UV-Lampe bei 254nm als gelb fluoreszierender Spot auszumachen.

Nach einer Säulenchromatographie kann das Produkt **51** mit einer Reinausbeute von 23% erhalten werden.

Die Ausbeute dieser Reaktion ist noch zu optimieren.



## 4. Zusammenfassung

Im Zuge dieser Masterarbeit ist es gelungen, die Staudinger/aza-Wittig/CN-Reaktion als „one-pot“ Multikomponenten Reaktion so zu optimieren, dass sie bereits kurz nach dem Zusammenfügen der einzelnen Komponenten quantitativ abgelaufen ist. Die Aufarbeitung konnte auf eine einfache Filtration und Säulenchromatographie eingeschränkt werden.

Die SAW-CN-Reaktion wurde mit fünf verschiedenen Azidodesoxy-Zuckersubstraten durchgeführt und die Produkte mittels NMR-, Polarimetrie und HR-MS Messungen nachgewiesen und charakterisiert.

Die Konfigurationen des neuen Stereozentrums am C-1 wurden mittels der H-NMR – Kopplungskonstanten und Kristallstrukturanalysen bestimmt.

Letztlich wurde die Nitrilfunktionalität einer Hydrierung unterzogen und das entstandene primäre Amin mit Dansylchlorid umgesetzt. Somit wurde bewiesen, dass die Folgechemie am eingeführten Nitril funktioniert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in wenigen Reaktionsschritten, aus einem käuflichen Zuckerderivat ein 1-C-glycosidisches Iminoaldit zugänglich ist, welcher als pharmakologisches Chaperon mit den entsprechenden Enzymen im Zusammenhang von LSK biomedizinisch evaluiert werden wird.

Durch Anbringung unterschiedlicher Substituenten haben solche Verbindungen auch großes Potential als Glycoproben für z.B. „activity based protein profiling“ Verwendung zu finden.

---

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1. Analytik

#### 5.1.1. Chromatographie

##### *Dünnschichtchromatographie*

Die Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichteten Alufolien der Firma Merck (TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>; 1.05554.0001) durchgeführt. Die Detektion der Produkte erfolgte über eine UV-Lampe der Wellenlänge 254 nm, sowie in der Folge über Derivatisierung der DC Platten mit den angegebenen Tauchreagenzien. Die Lösungsmittelgemische verstehen sich in (v/v).

##### *Tauchreagenzien:*

- Vanillin / Schwefelsäure:  
(0,3g Vanillin in: 30ml H<sub>2</sub>O, 25ml EtOH und 4ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (konz.))
- Ammoniummolybdat / Cersulfat (CAM)  
Lösung I: Ammoniummolybdat (100g in 1000ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10%ig))  
Lösung II: Cer(IV)sulfat (8g in 80ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10%ig))  
Die Lösungen werden separat hergestellt und anschließend vereinigt.

##### *Kieselgelchromatographie:*

Die dargestellten Produkte wurden falls angegeben mittels Säulenchromatographie gereinigt. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (230-240 mesh; 5554) der Firma Merck eingesetzt. Die als mobile Phase benötigten Laufmittel sind bei den Produkten angegeben und verstehen sich in (v/v).

### 5.1.2. NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren wurde auf einem VARIAN 300MHz-Spektrometer bei 75MHz für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren oder 300MHz für  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren durchgeführt.

#### NMR-Daten

$\delta$  chemische Verschiebung bezogen auf Trimethylsilan (in Klammer):

$^{13}\text{C}$ : zugeordnetes Kohlenstoffatom

$^1\text{H}$ : Multiplizität, Anzahl der Wasserstoffatome, Kopplungskonstante  $J$  in Hz, zugeordnetes Wasserstoffatom

Multiplizität

**Tabelle 3: Multiplizitäten der  $^1\text{H}$ -Spektren**

s	Singulett	d	Duplett
dd	duplettisches Duplett	bd	breites Duplett
m	Multipllett	ddd	duplettisches dd

### 5.1.3. Optische Aktivität

Die Drehwerte wurden mit einem PERKIN ELMER Polarimeter 341 bei 20°C in einer Küvette mit 1dm Länge und einer Wellenlänge von 589 nm bestimmt. Die Angabe der Konzentration erfolgt in g/100ml. Das verwendete Lösungsmittel ist bei der Darstellung angeführt.

### 5.1.4. Kristallspektren, High-Resolution Mass Spectrometry

Die Kristallspektren wurden von Torvisco Gomez, Ana, Ph.D. an der TU Graz aufgenommen und zur Verfügung gestellt.

---

Die Massenspektren wurden auf einem Agilent Systems Quadrupole LC-MS im positiv Modus aufgenommen. Electron impact (EI, 70eV) HR-MS Spektren wurden auf einem Waters GCT Premier, ausgestattet mit Direct Inlet (DI), aufgenommen. Die Messungen wurden von Prof. Robert Saf an der TU Graz durchgeführt und die Ergebnisse zur Verfügung gestellt.

## **5.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften**

### **5.2.1. Multikomponentenreaktion**

Das Substrat wird in MeOH gelöst und die ca. 5%ige Lösung mit N<sub>2</sub> gespült. Unter N<sub>2</sub> Gegenstrom wird das Phosphin (2eq) und NaCN (5 eq; fest) langsam zugegeben. Nach 10 min. wird die Lösung abfiltriert, eingeeengt und per Säulenchromatographie gereinigt. Die verwendeten Laufmittel und Ausbeuten sind bei den Produkten angegeben.

### **5.2.2. Per-O-Acetylierung und Kristallzüchtung**

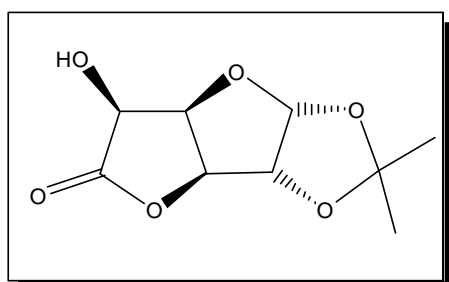
Das Substrat wird in Pyridin gelöst und am Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach einer Spatelspitze DMAP wird unter Eiskühlung Ac<sub>2</sub>O zugetropft. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit MeOH auf Eis gequencht und eingeeengt. Anschließend wird der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit HCl (5%ig) und NaHCO<sub>3</sub> (ges. Lösung) extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (fest) getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Produkt wird einer Säulenchromatographie unterzogen. Für das Umkristallisieren wird die Verbindung in wenig EE bei 40°C gelöst und mittels Zugabe von Cyclohexan gefällt.

Die verwendeten Laufmittel und Ausbeuten sind bei den jeweiligen Produkten angegeben.

### 5.3. Dargestellte Produkte

#### 1,2-O-Isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranurono-3,6-lacton (**27**)

D-Glucofuranurono-3,6-lacton (50g, 283.9mmol, **26**) wurde in Aceton (900ml) suspendiert und  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30ml, konz.) zugetropft. Nach 20h wurde die Reaktionslösung mit  $\text{NaHCO}_3$  (fest) neutralisiert (pH 7). Die entstanden Salze wurden abfiltriert, die Mutterlauge eingeeengt und aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}$  umkristallisiert. Die farblosen Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Das Reinprodukt **27** (58g, 268mmol) konnte mit einer Ausbeute von 93% gewonnen werden.



Substanz: **27**

M = 216,06 g/mol ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_6$ )

M lt. MS: -

$R_f = 0,4$  in DC-LM: C:EE = 1:1

Detektion: Vanillin/Schwefelsäure

SC-LM: ---

$[\alpha]_D^{20} = \text{---}$

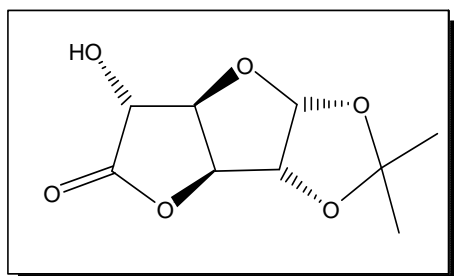
Ausbeute: 93%

#### 1,2-O-Isopropyliden- $\beta$ -L-ido-furanurono-3,6-lacton (**28**)

Substrat **27** (20g, 92.5mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350ml) und Pyridin (15ml, 185mmol, 2 eq.) gelöst. Bei  $-10^\circ\text{C}$  ( $\text{N}_2/\text{MeOH}$ ) wurde  $\text{Tf}_2\text{O}$  (16ml, 97.1mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) zugetropft. Nach DC-Kontrolle wurde die Reaktionslösung mit  $\text{HCl}$  (2x300ml, 5%) und  $\text{NaHCO}_3$  (2x300ml, ges.Lösung) extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (fest) getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Die noch leicht feuchte Phase wurde in DMF (300ml, abs.) gelöst und bei  $-20^\circ\text{C}$  ( $\text{N}_2/\text{MeOH}$ ) wurde  $\text{NaNO}_2$  (32g, 463mmol, 5eq, fest) langsam zugegeben. Nach quantitativem Umsatz des Triflats wurde  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) zugegeben, der farblose Niederschlag abfiltriert und die Reaktionslösung eingeeengt. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200ml) aufgenommen und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2x200ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (fest) getrocknet, abfiltriert und zur Trockenen eingeeengt. Die entstandenen Kristalle wurden aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}$  umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde weitere zweimal umkristallisiert. Die entstandenen beigen Kristalle wurden

vereinigt und getrocknet. Das Reinprodukt **28** (15.4g, 71mmol) konnte mit einer Ausbeute von 77% gewonnen werden.



Produkt: **28**

M = 216.06 g/mol (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>)

M lt. MS: -

R<sub>f</sub> = 0.75 in DC-LM: C:EE = 1:1

Detektion: Vanillin/Schwefelsäure

SC-LM:---

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: ---

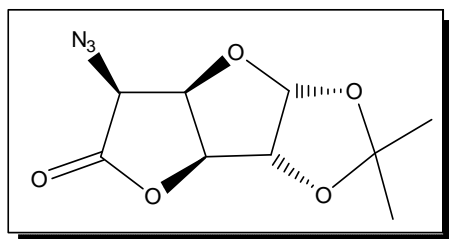
Ausbeute: 77%

### 5-Azido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-α-D-glucofuranurono-3,6-lacton (**29**)

Substrat **28** (2.7g, 12.5mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80ml) und Pyridin (2ml, 25mmol, 2eq.) gelöst. Bei -20°C (N<sub>2</sub>/MeOH) wurde Tf<sub>2</sub>O (2.15ml, 13.1mmol, 1.05 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5ml) zugetropft. Nach DC-Kontrolle wurde die Reaktionslösung mit HCl (2x100ml, 5%) und NaHCO<sub>3</sub> (2x100ml, ges.Lösung) extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (fest) getrocknet, filtriert und am Rotavapor eingengt.

Die noch leicht feuchte Phase wurde in Aceton (100ml) gelöst und bei 0°C (Eisbad) wurde NaN<sub>3</sub> (2.4g, 37.5mmol, 3eq, fest) langsam zugegeben. Nach quantitativen Umsatz des Triflats wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml) und H<sub>2</sub>O (100ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O (2x100ml) extrahiert und die wässrigen Phasen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x100ml) rückgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (fest) getrocknet, abfiltriert und zur Trockene eingengt.

Das Produkt **29** (2.9g, 12mmol) konnte mit einer Ausbeute von 96% gewonnen werden und wurde ohne weitere Reinigungsschritte in der nächsten Stufe eingesetzt.



Produkt: **29**

M = 241.07 g/mol (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

M lt MS: -

R<sub>f</sub> = 0.53 in DC-LM: C:EE = 2:1

Detektion: Vanillin/Schwefelsäure

SC-LM:---

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: ---

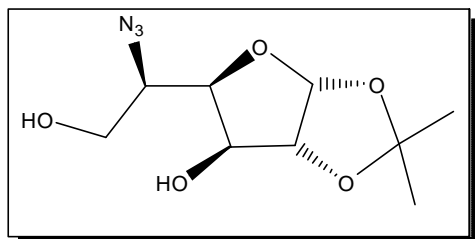
Ausbeute: 96.3%

### 5-Azido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-α-D-glucofuranose (**30**)

Die Reduktion von Substrat **29** wurde in zwei Schritten durchgeführt. Substrat **29** (4.3g, 17.8mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf -78°C (N<sub>2</sub>/MeOH) gekühlt. Anschließend wurde DIBALH (20.5ml, 20.5mmol, 1.15eq, 1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) über einen Tropftrichter zugegeben. Nach DC-Kontrolle wurde die Reaktionslösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200ml) und Na-K-Tartrat (200ml, ges. Lösung) versehen und bei RT gerührt. Nach 18h wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x150ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel vollständig entfernt. Das Lactol (4.4g, 18.1mmol) konnte mit einer Rohausbeute von 101.6% isoliert werden und wurde ohne weitere Reinigungsschritte weiterverarbeitet.

Hierfür wurde es in MeOH (50ml) gelöst und nach Kühlung auf -20°C (N<sub>2</sub>/MeOH) langsam mit NaBH<sub>4</sub> (315mg, 8.32mmol, 0.46eq, fest) versehen. Nach DC-Kontrolle wurde die Reaktion mit AcOH (1ml, wasserfrei) neutralisiert und die Lösung zur Trockene eingeeengt.

Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie (LM C:EE=1:1) konnte das Produkt **30** (3.5g, 14.3mmol) mit einer Reinausbeute von 50% isoliert werden.



Produkt: **30**

M = 245.10 g/mol (C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

M lt. MS: -

R<sub>f</sub> = 0.2 in DC-LM: C:EE = 2:1

Detektion: Vanillin/Schwefelsäure

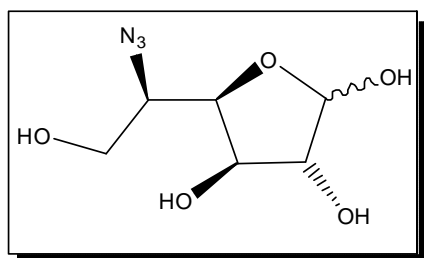
SC-LM: C:EE = 1:1

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: ---

Ausbeute: 50%

### 5-Azido-5-desoxy-α,β-D-glucofuranose (**31**)

Die Substrat **30** (3.1g, 12.6mmol) wurde in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (60ml, 1/1 (v/v)) gelöst und mit H<sub>2</sub>O gereinigtem Ionentauscher IR-120 H<sup>+</sup> versehen. Die Reaktionslösung wurde 20h bei 45°C gerührt, nach DC-Kontrolle abfiltriert und der Ionentauscher mit H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN und H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (1/1 (v/v)) gewaschen. Nach anschließendem Einengen und Säulenchromatographie (LM: EE) konnte das Produkt **31** (2.1g, 10.2mmol) mit einer Ausbeute von 81% isoliert werden.



Produkt: **31**

M = 205.07 g/mol (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

M lt. MS: -

R<sub>f</sub> = 0.75 in DC-LM: EE:MeOH = 10:1

Detektion: Vanillin/Schwefelsäure

SC-LM: EE

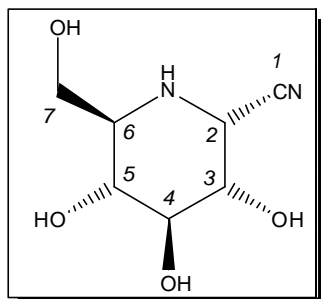
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: ---

Ausbeute: 81%



**2,6-Didesoxy-2,6-imino-D-glycero-D-ido-heptonitril (1-C-Cyano-1-desoxynojirimycin, 43)**

Substrat **32** (200mg, 0.98mmol) wurde nach der Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.1 in MeOH (5ml) mit  $\text{PMe}_3$  (2ml, 2mmol, 2eq, 1M in Toluol) und NaCN (240g, 4.88mmol, 5eq, fest) umgesetzt. Das Reinprodukt **43** (120mg, 0.64mmol) konnte mit einer Ausbeute von 65.4% gewonnen werden.



Produkt: **43**

$M = 188.08 \text{ g/mol (C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4)$

$M \text{ lt MS: } 188.0815 \text{ g/mol}$

$R_f = 0.50$  in DC-LM:  $\text{CHCl}_3$ :MeOH: $\text{NH}_3$ =1:1:25%

Detektion: CAM

SC-LM: 3:1:1%

$[\alpha]_D^{20} : +67.6^\circ$  (0.95g/100ml; MeOH)

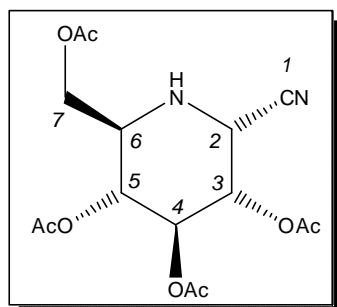
Ausbeute: 65.4%

$^{13}\text{C}$ : ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 51.15$  (C-2); 57.50 (C-6); 61.15 (C-7); 69.35 (C-3); 70.73 (C-5); 75.45 (C-4); 118.11 (C-1).

$^1\text{H}$ : ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.82$  (ddd, 1H, H-6); 3.17 (dd, 1H,  $J_{4,5}=9.2 \text{ Hz}$ ;  $J_{5,6}=9.7 \text{ Hz}$ ; H-5); 3.46 (dd, 1H,  $J_{4,3}=9.5 \text{ Hz}$ ; H-4); 3.54 (dd, 1H,  $J_{7,6}=6.9 \text{ Hz}$ ;  $J_{7,7}=11.8 \text{ Hz}$ ; H-7'); 3.60 (dd, 1H,  $J_{3,2}=5.7 \text{ Hz}$ ; H-3); 3.83 (dd, 1H,  $J_{7,6}=2.9 \text{ Hz}$ ; H-7); 4.36 (d, 1H, H-2).

**3,4,5,7-Tetra-O-acetyl-2,6-dideoxy-2,6-imino-D-glycero-D-ido-heptononitril  
(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-C-cyano-1-desoxynojirimycin, 47)**

Substrat **43** (366mg, 1.95mmol) wurde nach Kapitel 5.2.2 mit Ac<sub>2</sub>O (2ml, 21.3mmol) in Pyridin (5ml, 61.8mmol) umgesetzt. Das Reinprodukt (220mg, 0.62mmol) konnte mit einer Ausbeute von 32% gewonnen werden.



Produkt: **47**

M = 356.12 g/mol (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>)

M lt MS: -

R<sub>f</sub> = 0.78 in DC-LM: C:EE = 1:2

Detektion: CAM

SC-LM: C:EE = 1:1

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +103.2° (0.83g/100ml; CHCl<sub>3</sub>)

Ausbeute: 32%

<sup>13</sup>C: (CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.67, 20.71, 20.75, 20.82 (4C, 4xCH<sub>3</sub>); 48.42 (C-2); 54.18 (C-6); 62.93 (C-7); 69.38 (C-3); 69.69 (C-5); 71.69 (C-4); 116.00 (C-1); 169.73, 169.91, 170.05, 170.71 (4C, 4xC=O).

<sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.92, 1.95, 1.99, 2.01 (4xs, 12H, 4xCH<sub>3</sub>); 3.25 (ddd, 1H, H-6); 3.88 (dd, 1H, J<sub>7,7'</sub>=11.7 Hz; J<sub>7',6</sub>=6.5 Hz; H-7'); 4.14 (dd, 1H, J<sub>7,6</sub>=2.4 Hz, H-7); 4.42 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=5.2 Hz; J<sub>2,NH</sub>=3.9 Hz; H-2); 4.77 (dd, 1H, J<sub>5,4=5,6</sub>=9.6 Hz; H-5); 4.80 (dd, 1H, H-3); 5.26 (dd, 1H, J<sub>4,3</sub>=9.7 Hz; H-4).

**1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-idurononitril (1-C-Cyano-1,5-dideoxy-1,5-imino-xylyl, 21)**

*Variante A*

Substrat **20** (740mg, 4.3mmol) wurde in MeOH (7ml) unter N<sub>2</sub> Atmosphäre gelöst und PMe<sub>3</sub> (8.5ml, 8.5mmol, 2eq, 1M in Toluol) zugetropft. Nach DC-Kontrolle wurde NaCN (1.04g, 21.3mmol, 5eq, fest) zugegeben und die Reaktionslösung 18h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Nach einer Säulenchromatographie (SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 8:1:1%)

konnte das Produkt **21** (81.6mg, 0.52mmol) mit einer Ausbeute von 12% isoliert werden.

*Variante B entspricht der allgemeinen Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.1.*

Substrat **20** (1g, 5.7mmol) wurde in MeOH (25ml) mit  $\text{PMe}_3$  (11.5ml, 11.5mmol, 2eq, 1M in Toluol) und NaCN (1.12g, 28.5mmol, 5eq, fest) wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben umgesetzt und Produkt **21** (880mg, 5.60mmol) konnte nach einer Säulenchromatographie (SC-LM:  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 1:2:1\%$ ) quantitativ gewonnen werden.

*Variante C*

Substrat **20** (200mg, 1.14mmol) wurde in MeOH (2ml) unter  $\text{N}_2$  Atmosphäre gelöst und mit  $\text{PBU}_3$  (461 $\mu\text{l}$ , 2.28mmol, 2eq, flüssig) und NaCN (280mg, 5.7mmol, 5eq, fest) versetzt. Nach der Zugabe wurde die Reaktionslösung filtriert, das Filtrat eingengt und mittels Säulenchromatographie (SC-LM:  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 3:1:1\%$ ) gereinigt. Das Reinprodukt **21** (30mg, 0.19mmol) konnte mit einer Ausbeute von 17% isoliert werden.

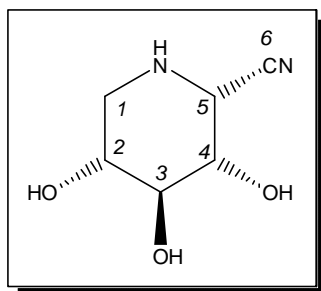
*Variante D*

Substrat **20** (564mg, 3.22mmol) wurde in MeOH (5ml) unter  $\text{N}_2$  Atmosphäre gelöst, mit  $\text{PPh}_3$  (1.69g, 6.44mmol, 2eq, fest) und nach 2h mit NaCN (789mg, 16.1mmol, 5eq, fest) versetzt. Nach 18h wurde die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat eingengt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Eine Zusammenfassung der Varianten ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Zusammenfassung Varianten A-D**

Variante	Substrat <b>20</b> [mg]	Phosphin (2eq)	RZ vor NaCN (5eq)	RZ nach NaCN (5eq)	Umsatz
A	740	$\text{PMe}_3$	30min.	18h	12%
B	1000	$\text{PMe}_3$	-	-	>99%
C	200	$\text{PBU}_3$	-	-	17%
D	564	$\text{PPh}_3$	2h	18h	-



Produkt: **21**

M = 158.07 g/mol (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

M lt MS: 158.0702 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.5 in DC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>=1:1:25%

Detektion: CAM

SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:2:1%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +36.9° (0.945g/100ml; H<sub>2</sub>O)

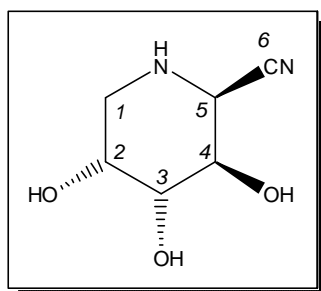
Ausbeute: siehe Tabelle 4

<sup>13</sup>C: (D<sub>2</sub>O): δ = 46.13 (C-1); 51.64 (C-5); 69.58 (C-4); 69.89 (C-2); 75.62 (C-3); 118.04 (C-6).

<sup>1</sup>H: (D<sub>2</sub>O): δ = 2.64 (dd, 1H, J<sub>1a,2</sub>=10.2 Hz; H-1a); 3.07 (dd, 1H, J<sub>1e,1a</sub>=11.8 Hz; J<sub>1e,2</sub>=3.6 Hz; H-1e); 3.35-3.48 (m, 2H, H-2, H-3); 3.58 (dd, 1H, J<sub>4,3</sub>=9.2 Hz; H-4); 4.32 (d, 1H; J<sub>5,4</sub>=5.6 Hz; H-5).

### 1,5-Dideoxy-1,5-imino-L-guluronitril (1-C-Cyano-1,5-dideoxy-1,5-imino-arabinit, **45**)

Ausgehend von Substrat **37** (700mg, 2.3mmol) in MeOH (5ml) wurde unter ständiger pH Kontrolle NaOMe (10 Tropfen, 1M in MeOH) zugetropft. Nach 1h war die Reaktion beendet und das Produkt (120mg, 0.75mmol) wurde ohne weiteren Reinigungsschritt nach der Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.1 umgesetzt.



Substanz: **45**

M = 158.07 g/mol (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

M lt MS: 158.0705 g/mol

R<sub>f</sub> = 0.5 in DC-LM:CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>=1:1:25%

Detektion: CAM

SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:2:1%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -52.3° (1g/100ml; MeOH)

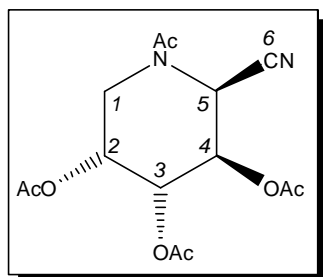
Ausbeute: 32.6%

$^{13}\text{C}$ : ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 45.80 (C-1); 51.65 (C-5); 66.74 (C-4); 67.72 (C-2); 71.39 (C-3); 118.43 (C-6).

$^1\text{H}$ : ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2.79 (bdd, 2H, H-1e, H-1a); 3.54 (dd, 1H,  $J_{3,2}=3.3$  Hz;  $J_{3,4}=9.5$  Hz; H-3); 3.75 (dd, 1H,  $J_{4,5}=5.4$  Hz; H-4); 3.79-3.85 (m, 1H, H-2); 4.18 (d, 1H, H-5).

**N,2,3,4-Tetra-O-acetyl-1,5-didesoxy-1,5-imino-L-gulononitril (1-C-Cyano-1,5-didesoxy-N-acetyl-2,3,4-tri-O-acetyl-1,5-iminoarabinit, 48)**

Substrat **45** (120mg, 0.76mmol) wurde nach der Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.2 mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  (2ml, 21.3mmol) in Pyridin (5ml, 61.8mmol) umgesetzt. Das Reinprodukt **48** (90mg, 0.28mmol) konnte mit einer Ausbeute von 36.8% gewonnen werden.



Substanz: **48**

M = 326.11 g/mol ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ )

M lt MS: -

$R_f$  = 0.75 in DC-LM:C:EE=1:2

Detektion: CAM

SC-LM: C/EE= 1:1

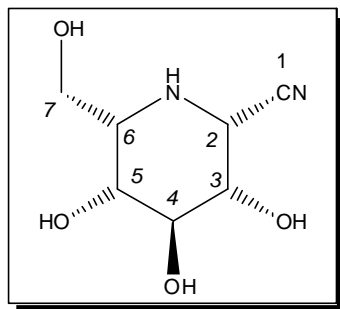
$[\alpha]_D^{20}$ : -

Ausbeute: 36.8%

**2,6-Dideoxy-2,6-imino-L-glycero-D-ido-heptononitril (1-C-Cyano-1-desoxy-L-idonojirimycin, 44)**

Substrat **35** (550mg, 2.68 mmol) wurde nach der Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.1 in MeOH (14ml) mit  $\text{PMe}_3$  (5.4ml, 5.4mmol, 2eq, 1M in Toluol) und NaCN (657mg, 13.4mmol, 5eq, fest) umgesetzt.

Das Reinprodukt **44** (207mg, 1.1mmol) konnte mit einer Ausbeute von 41% gewonnen werden.



Substanz: **44**

M = 188,08 g/mol (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

M lt. MS: -

R<sub>f</sub> = 0.4 in DC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>=1:1:25%

Detektion: CAM

SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:2:1%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -24,6° (1.35g/100ml; MeOH)

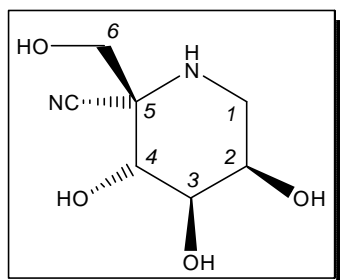
Ausbeute: 41%

<sup>13</sup>C: (D<sub>2</sub>O): δ = 47.13 (C-2); 55.33 (C-6); 57.96 (C-7); 70.01, 71.37, 71.79 (3C, C-3, C-4, C-5); 119.12 (C-1).

<sup>1</sup>H: (D<sub>2</sub>O): δ = 3.19-3.27 (m, 1H, H-6); 3.57-3.74 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-7, H-7'); 3.95 (d, 1H, J<sub>2,1</sub>=7.4 Hz; H-2).

### 5-C-Cyano-1,5-dideoxy-1,5-imino-D-mannit (5-C-Cyano-5-desoxy-D-mannojirimycin, **46**)

Substrat **42** (277mg, 1.35mmol) wurde nach der Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.1 in MeOH (5ml) mit PMe<sub>3</sub> (2.8ml, 2.8mmol, 2eq, 1M in Toluol) und NaCN (331mg, 6.75mmol, 5eq, fest) umgesetzt. Das Reinprodukt **46** (99mg, 0.53mmol) konnte mit einer Ausbeute von 39% gewonnen werden.



Substanz: **46**

M = 188.08 g/mol (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

M lt. MS: -

R<sub>f</sub> = 0.4 in DC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>=1:1:25%

Detektion: CAM

SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:1:25%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -

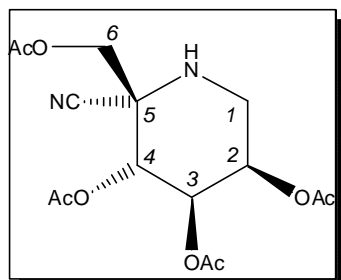
Ausbeute: 39%

$^{13}\text{C}$ : ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 46.33$  (C-1); 64.30 (C-6); 64.69 (C-5); 67.86 (C-2); 68.28 (C-4); 72.09 (C-3) 118.99 (CN).

$^1\text{H}$ : ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.92$  (dd, 1H,  $J_{1e,1a}=13.7$  Hz;  $J_{1a,2}=1.1$  Hz; H-1a); 3.02 (dd, 1H,  $J_{1e,2}=2.7$  Hz; H-1e); 3.56 (d, 1H,  $J_{4,3}=9.9$  Hz, H-4); 3.65 (dd, 1H,  $J_{3,2}=3.1$  Hz; H-3); 3.66 (d, 1H,  $J_{6,6'}=11.5$  Hz; H-6); 3.94-3.98 (m, 2H, H-2, H-6).

### 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-5-C-cyano-1,5-didesoxy-1,5-imino-D-mannit (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-5-C-cyano-5-desoxy-mannojirimycin, 49)

Substrat **46** (344mg, 1.83mmol) wurden nach der Arbeitsvorschrift in Kapitel 5.2.2 mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3ml, 31.7mmol) in Pyridin (6ml, 74.3mmol) umgesetzt. Das Reinprodukt **49** (262mg, 1.0mmol) konnte mit einer Ausbeute von 56% gewonnen werden.



Produkt: **49**

M = 379.11 g/mol ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{Na}^+$ )

M lt. MS: 379.1113

$R_f = 0.37$  in DC-LM: C/EE=1:1

Detektion: Vanillin/ $\text{H}_2\text{SO}_4$

SC-LM: C/EE = 1:1

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-93^\circ$  (2.21g/100ml;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Ausbeute: 56%

$^{13}\text{C}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.27, 20.33, 20.72$  (4C, 4x $\text{CH}_3$ ); 44.32 (C-1); 60.97 (C-6); 65.13 (C-5); 66.85 (C-4); 66.24 (C-2); 70.18 (C-3); 115.79 (CN); 169.31, 169.34, 169.43, 169.90 (4C, 4xC=O).

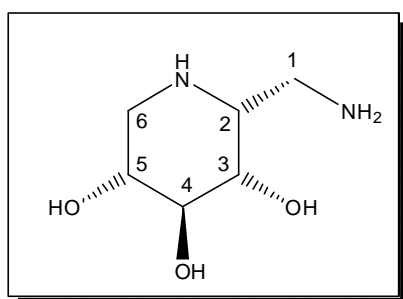
$^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.99, 2.13$  (4xs, 4x3H, 4x $\text{CH}_3$ ); 3.21 (dd, 1H,  $J_{1e,2}=2.5$  Hz;  $J_{1a,e}=14.6$  Hz; H-1e); 3.26 (dd, 1H,  $J_{1a,2}=1.5$  Hz; H-1a); 4.15 (d, 1H,  $J_{6,6'}=11.3$  Hz; H-6); 4.31 (d, 1H, H-6); 5.16 (dd, 1H,  $J_{3,2}=3.1$  Hz;  $J_{4,3}=10.4$  Hz; H-3); 5.25 (d, 1H, H-4); 5.37-5.38 (m, 1H, H-2).

### 1-Amino-1,2,6-trideoxy-2,6-imino-D-udit (1-C-Aminomethyl-1,5-dideoxy-1,5-imino-xylit, **50**)

Substrat **21** (1g, 6.32mmol) wurde in MeOH/Essigsäure (1/1) (10ml) gelöst und mit einer Spatelspitze PtO<sub>2</sub> versehen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 5 bar H<sub>2</sub> Druck für 24h an der Parr-Apparatur geschüttelt.

Der Katalysator wurde abfiltriert, mit MeOH gewaschen und das Reaktionsgemisch eingengt.

Nach einer Säulenchromatographie (SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:2:1) konnte Produkt **50** (900mg, 5.73mmol) mit einer Ausbeute von 91% gewonnen werden.



Substanz: **50**

M = 162.10 g/mol (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

M lt. MS: -

R<sub>f</sub> = 0.45 in DC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:2:1

Detektion: CAM

SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 1:2:1

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: ---

Ausbeute: 91%

<sup>13</sup>C: (D<sub>2</sub>O): δ = 37.10 (C-1); 43.89 (C-5); 54.94 (C-2); 70.45 (C-5); 71.25 (C-3); 72.63 (C-4).

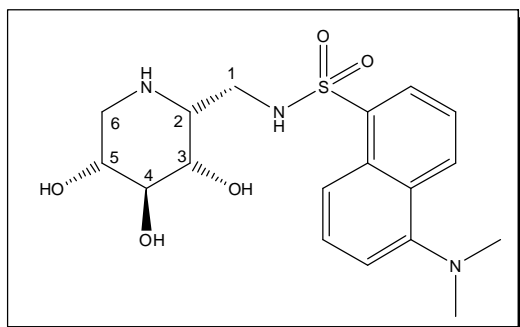
<sup>1</sup>H: (D<sub>2</sub>O): δ = 2.53 (dd, 1H, J<sub>6a,6e</sub>=13.3 Hz; J<sub>6a,5</sub>=7.7 Hz; H-6a); 2.79-2.90 (m, 2H, H-6e, H-1); 2.98 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=4.9 Hz; J<sub>1,1</sub>=13.3 Hz; H-1); 3.04-3.12 (m, 1H, H-2); 3.41-3.50 (m, 2H, H-4, H-5); 3.60 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=4.8 Hz; J<sub>4,3</sub>=7.9 Hz; H-3).

### 1-N-(Dansylamino-1,2,6-trideoxy-2,6-imino-D-udit (1-C-(Dansylamino-)methyl-1,5-dideoxy-1,5-imino-xylit, **51**)

Substrat **50** (200mg, 1.23mmol) wurde in MeOH (5ml) gelöst und mit Et<sub>3</sub>N (169μl, 1.23mmol, 1eq) und Dansylchlorid (338mg, 1.23mmol, 1eq) versehen. Nach 10min. ist die Reaktion beendet, die Reaktionslösung wird eingengt und einer Säulenchromatographie (SC-LM: CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>=10:1:0.5%) unterzogen.



Das Reinprodukt **51** (110mg, 0.28mmol) konnte mit einer Ausbeute von 23% erhalten werden.



Substanz: **51**

M = 396.1593 g/mol ( $C_{18}H_{25}N_3O_5S + H^+$ )

M lt. MS: 396.1588

$R_f = 0.33$  in DC-LM:

$CHCl_3:MeOH:NH_3=3:1:1\%$

Detektion: CAM

SC-LM:  $CHCl_3:MeOH:NH_3=10:1:0.5\%$

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-8.7^\circ$  (1g/100ml in MeOH)

Ausbeute: 23%

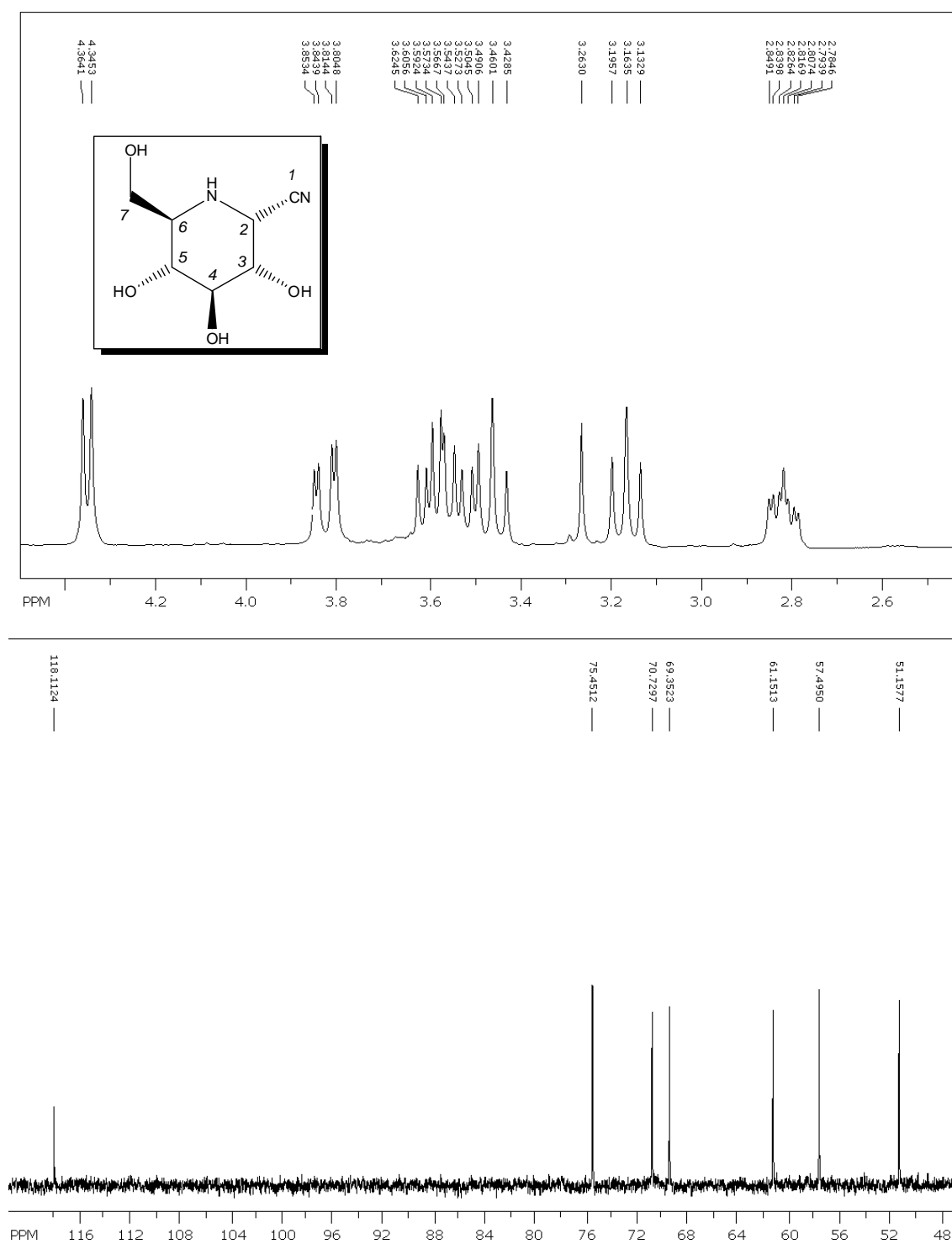
$^{13}C$ : (MeOD):  $\delta = 43.2$  (C-6); 45.8 (2C, 2xNCH<sub>3</sub>); 47.5 (C-1); 56.4 (C-2); 68.4, 68.6, 69.9 (3C, C-3, C-4, C-5); 116.7, 120.2, 124.4, 129.6, 130.8, 130.9, 131.4, 131.7, 135.8, 153.5, (10C, Dansyl).

$^1H$ : (MeOD):  $\delta = 2.78$  (s, 6H, 2xNCH<sub>3</sub>); 2.97 (dd,  $J_{6a,5} = 5.5$  Hz;  $J_{6a,6e} = 14.2$  Hz; H-6a); 3.08–3.14 (bdd, 1H, H-6); 3.14–3.19 (m, 1H, H-1); 3.24–3.32 (m, 1H, H-1); 3.42–3.50 (bddd, 1 H, H-2); 3.70–3.76 (m, 1H, H-3); 3.80–3.87 (m, 2H, H-4, H-5); 7.20, 7.49, 7.53, 8.14, 8.24, 8.50 (6xd, 6H, Dansyl-H).

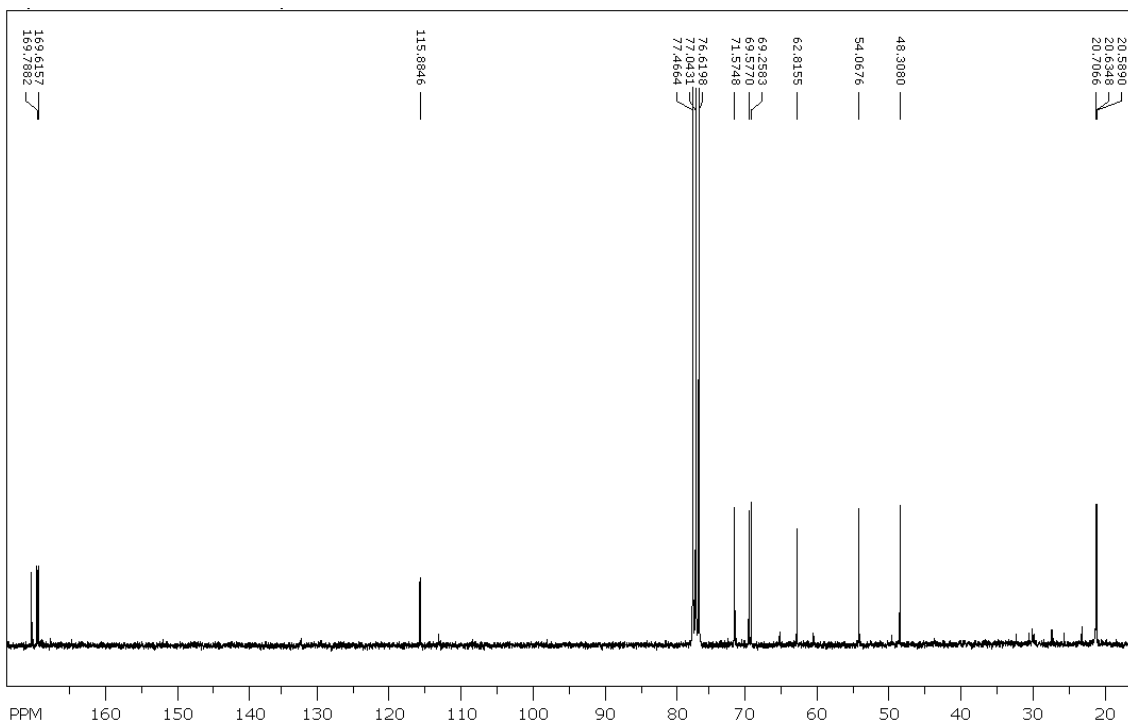
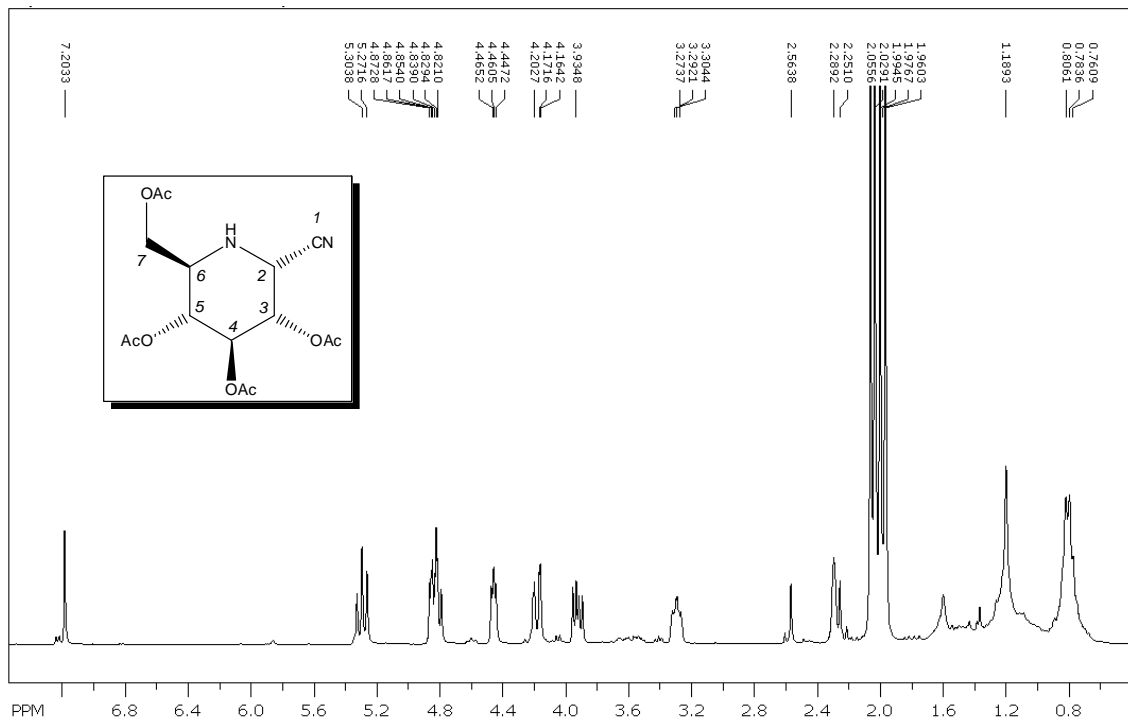
## 6. Anhang

### 6.1. Spektren

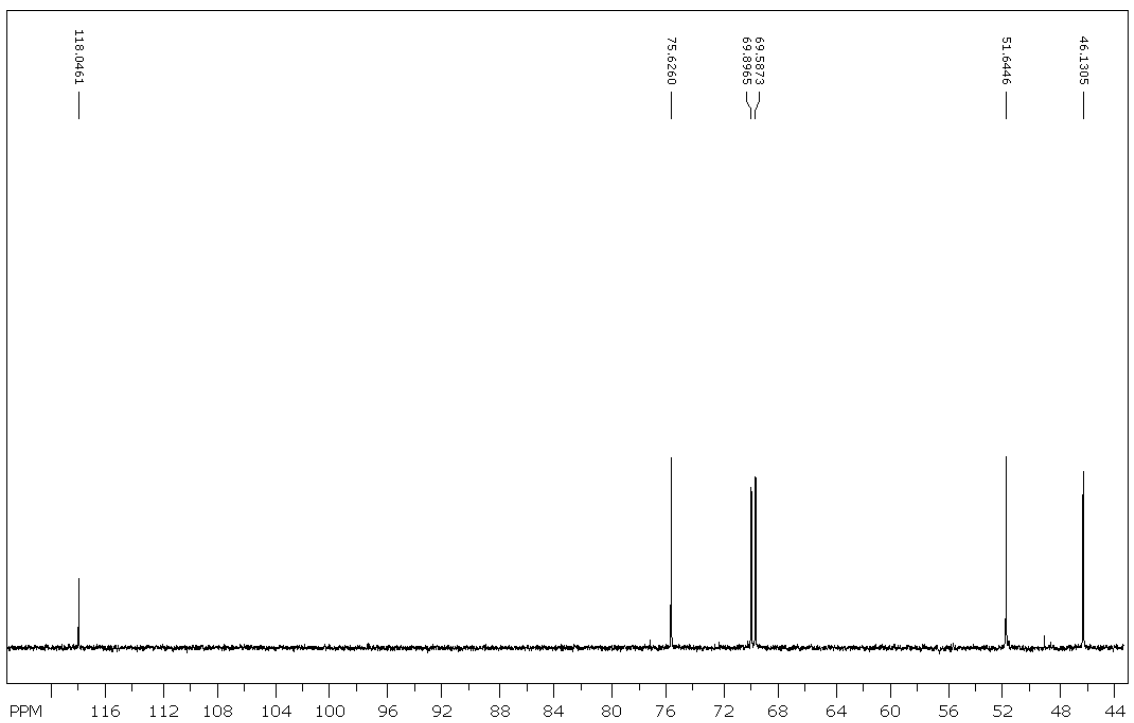
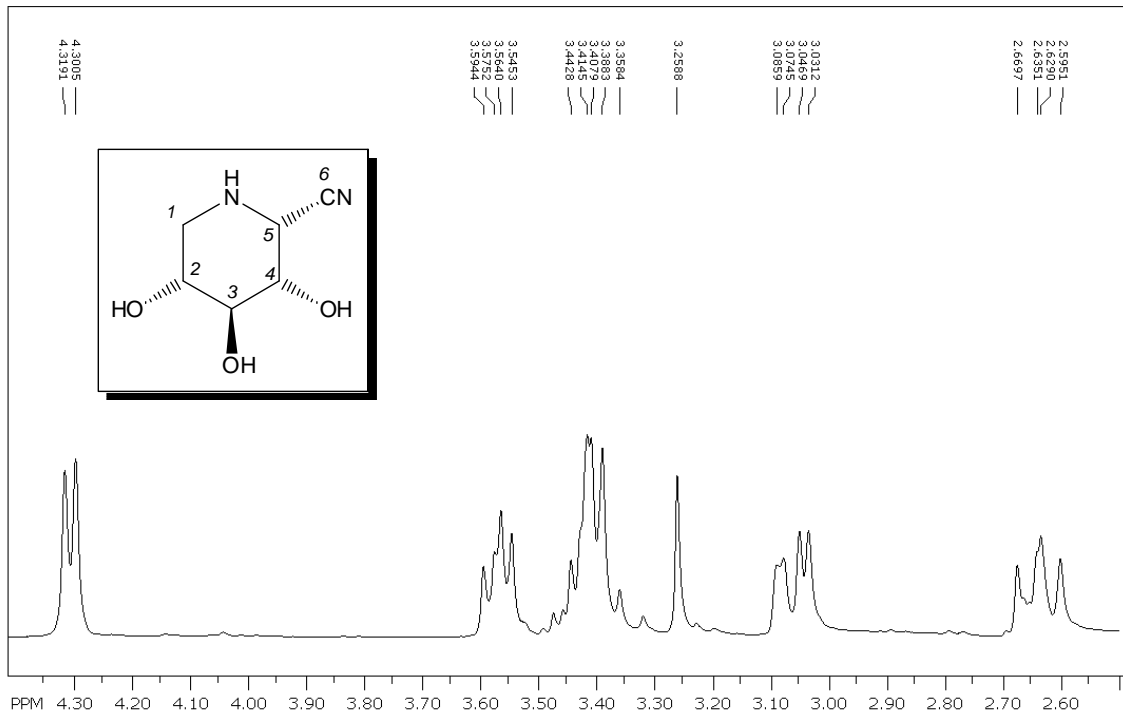
#### Produkt 43



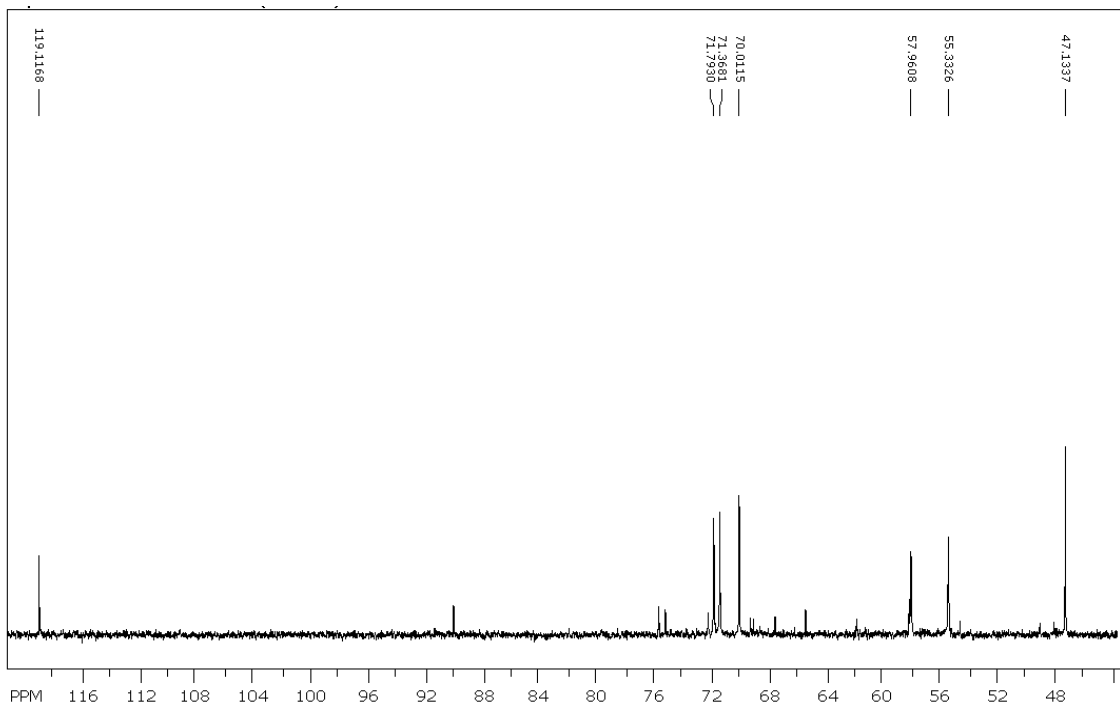
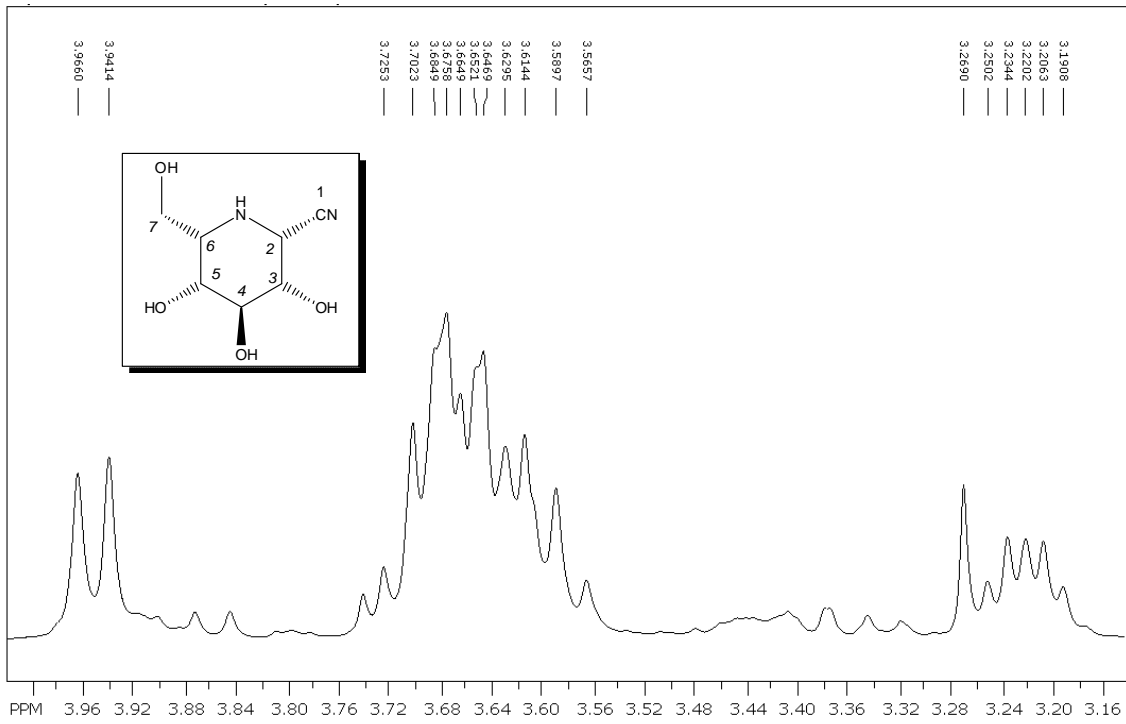
Produkt 47



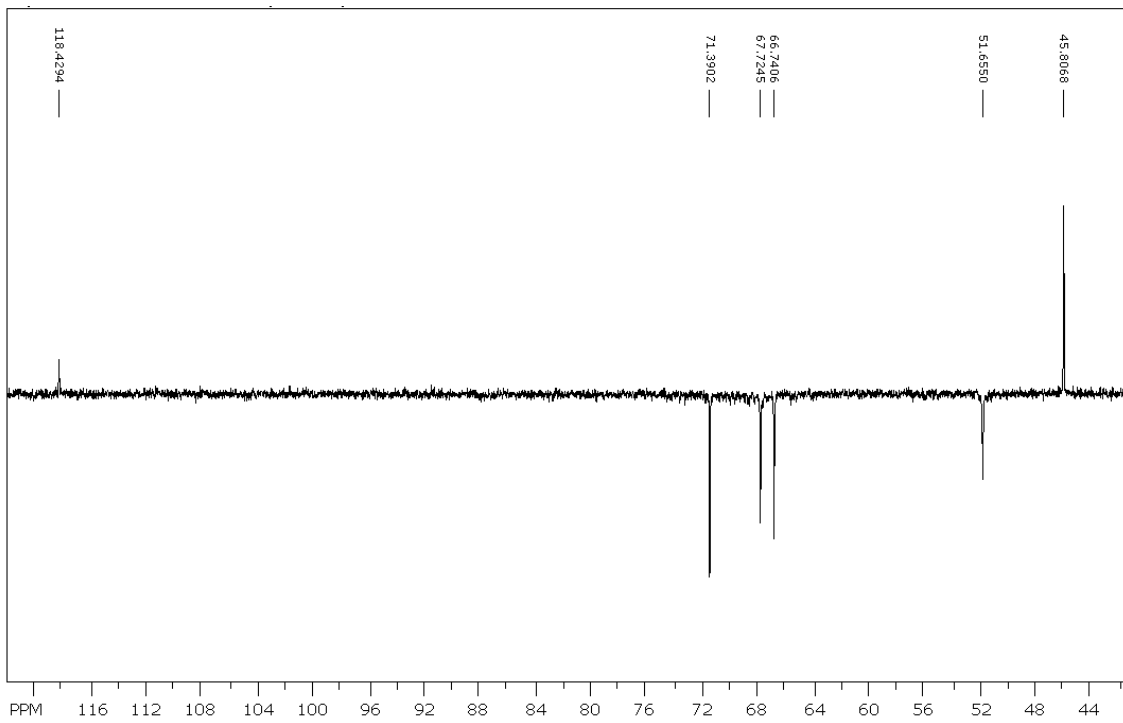
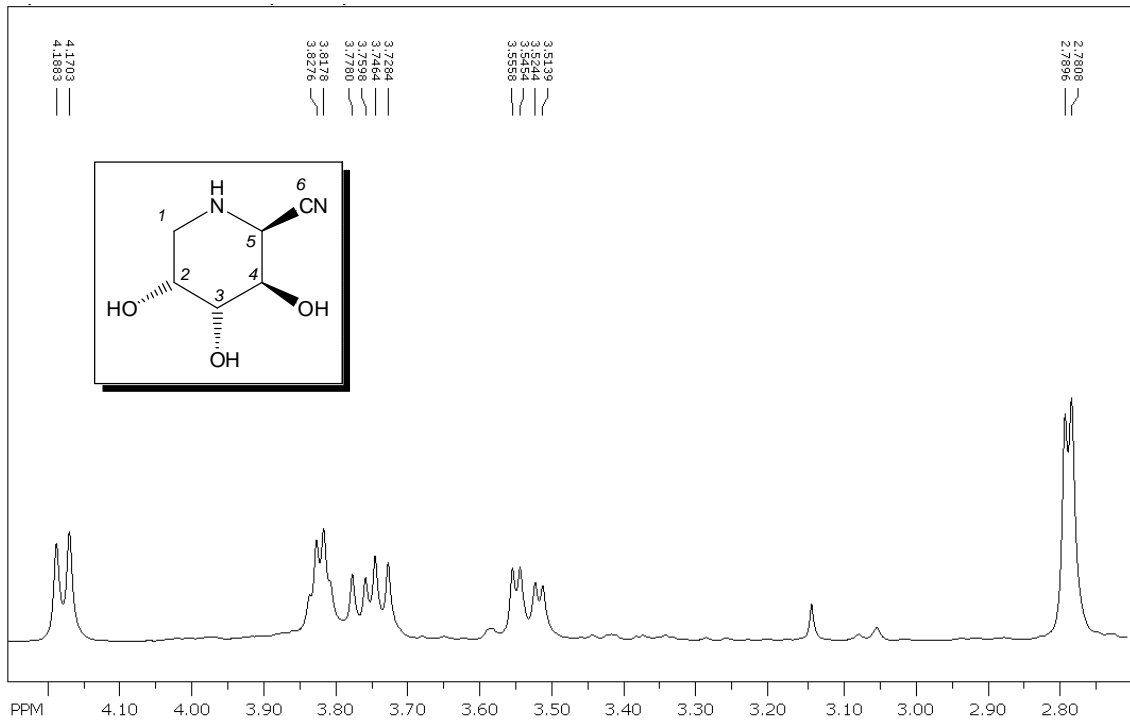
Produkt 21



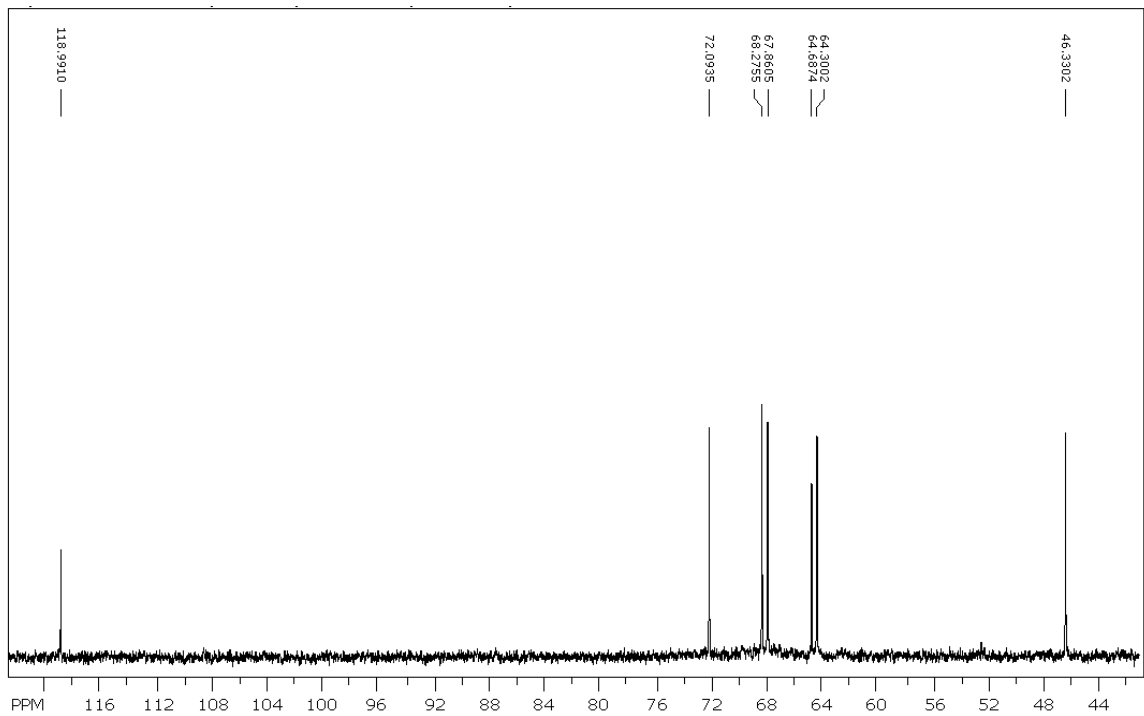
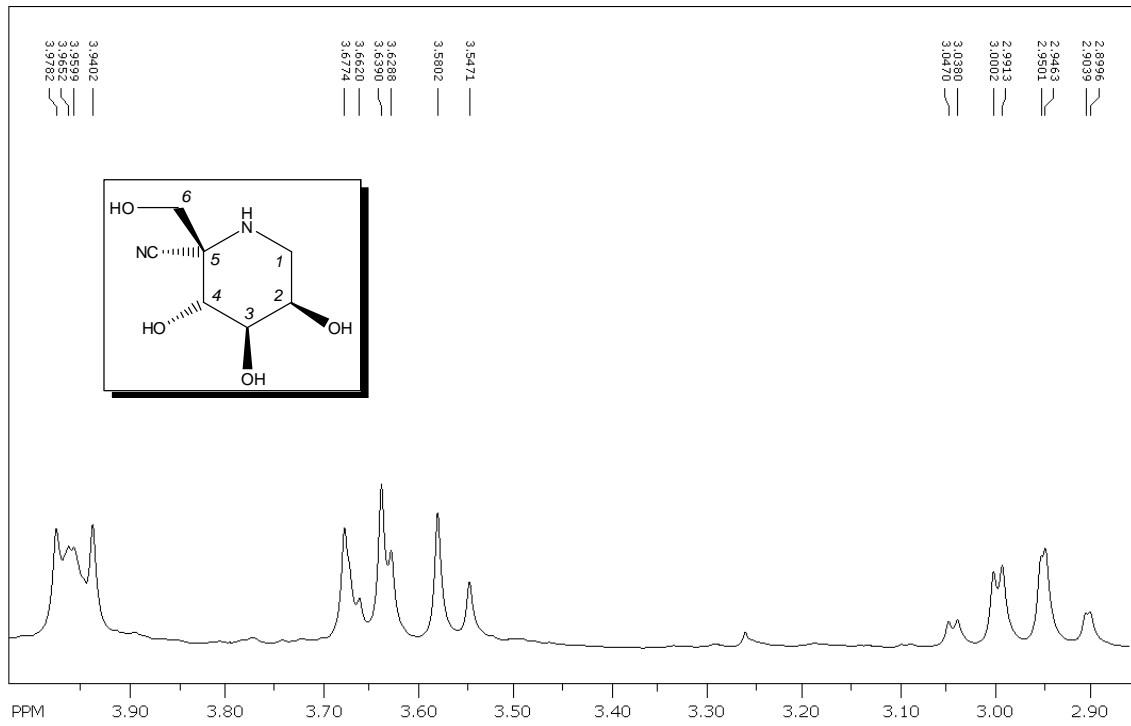
Produkt 44



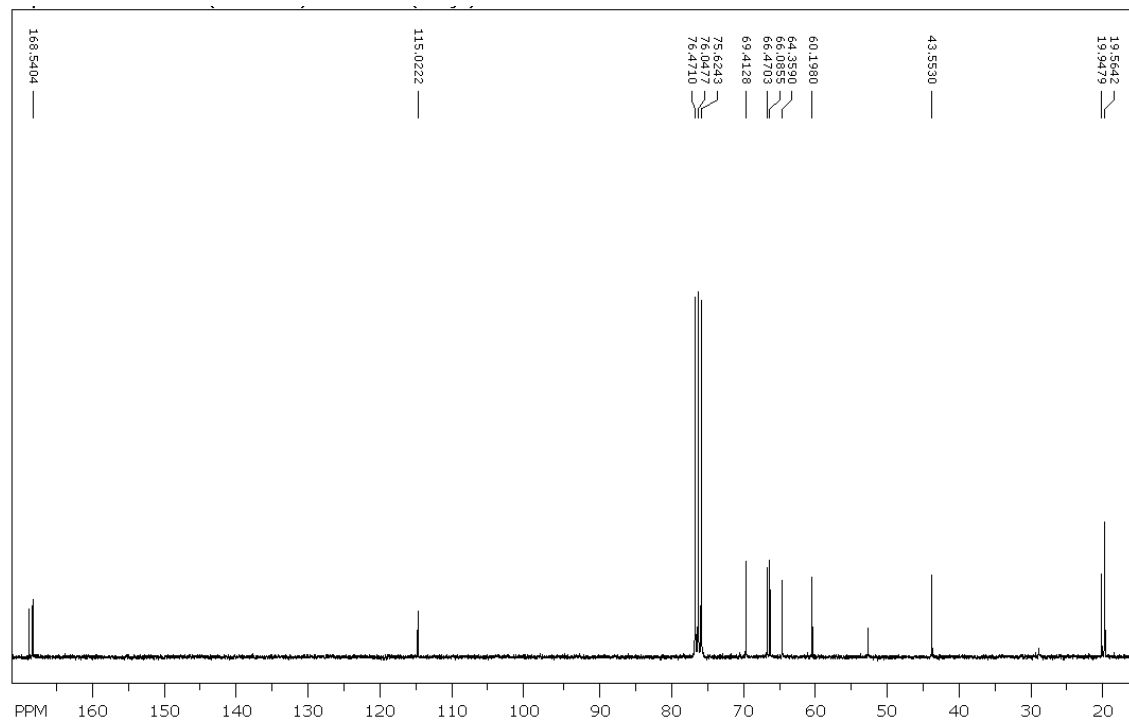
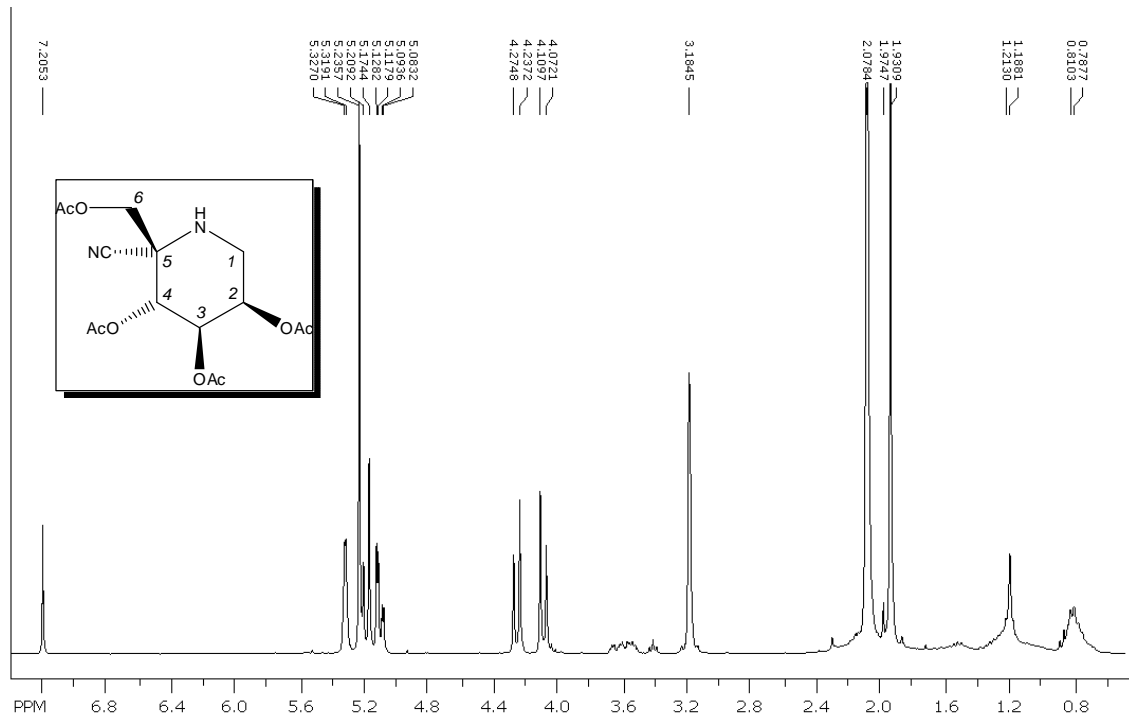
Produkt 45



Produkt 46

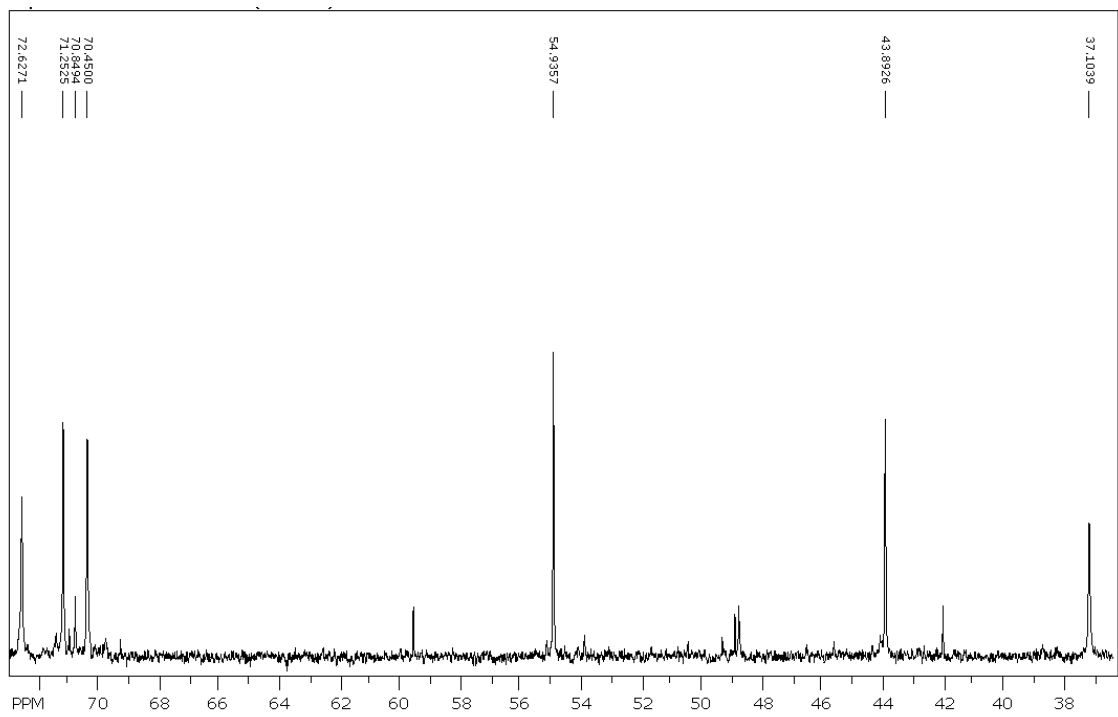
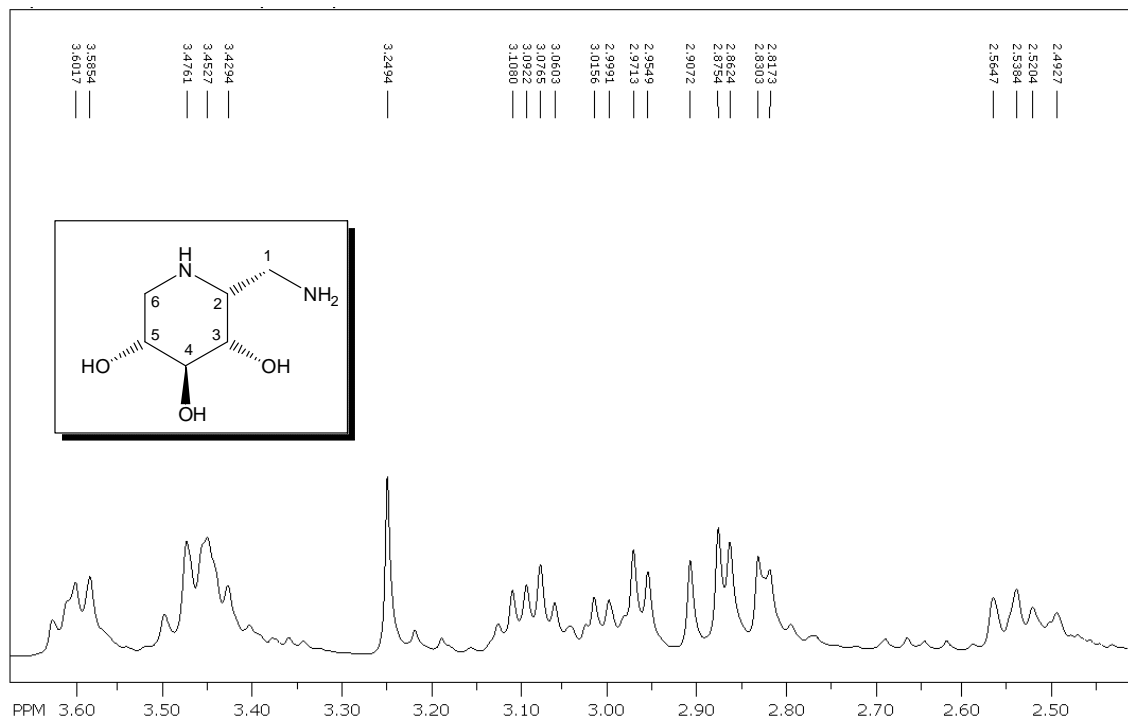


Produkt 49

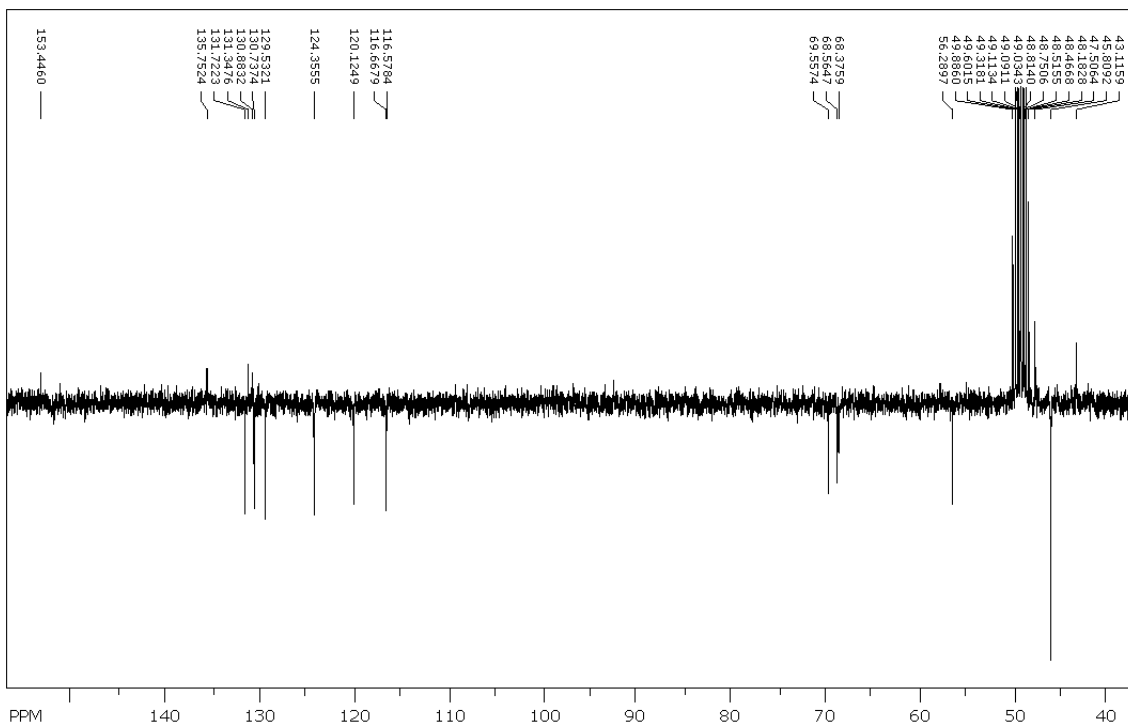
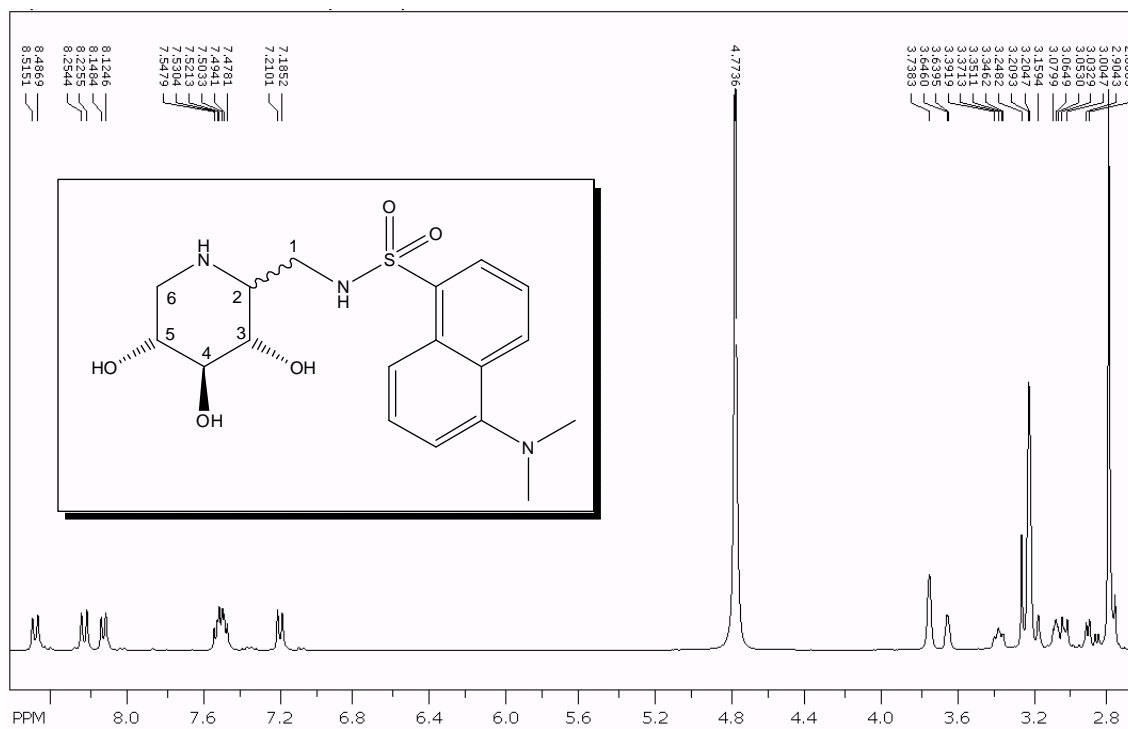




Produkt 50



Produkt 51



## 7. Literaturquellen, Publikationsliste, Lebenslauf

### Literaturquellen

---

- <sup>1</sup> Stütz, A.E.; Wrodnigg, T.M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2011**, 66, 187-298. b) Martin, O.R.; Compain, P. In: *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*; Eds. Compain, P.; Martin, O.R.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2007**. c) Wrodnigg, T.M.; Steiner, A.J.; Überbacher, B.J. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2008**, 8, 77–85. d) Greimel, P.; Spreitz, J.; Sprenger, F. K.; Stütz, A.E.; Wrodnigg, T.M. In: *Organic Chemistry of Sugars*, Levy, D.E.; Fügedi, P., Eds.; CRC Press, Boca Raton, **2006**, 383-424. e) Pearson, M.S.M.; Mathe-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Europ. J. Org. Chem.*, **2005**, 11, 2159–2191. f) Lillelund, V.H.; Jensen, H.H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 515–553. g) Wrodnigg, T.M. *Monatsh. Chem.*, **2002**, 133, 393–426. h) Watson, A.A.; Fleet, G.W.J.; Asano, N.; Molyneux, R.J.; Nash, R.J. *Phytochem.*, **2001**, 56, 265–295. i) Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, 1645–1680. j) Rye, C.S.; Withers, S.G. *Curr. Op. Chem. Biol.*, **2000**, 4, 573–580
- <sup>2</sup> Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 597
- <sup>3</sup> Jones, J.K.N.; Turner, J.C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699-4703
- <sup>4</sup> Hanessian, S.; Haskell, T.H. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2604-2610
- <sup>5</sup> Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 495-511
- <sup>6</sup> Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, 19, 288-292
- <sup>7</sup> Stütz, A.E. In: *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Stütz, A.E.; Wiley-VCH, Weinheim; **1999**, 9-10
- <sup>8</sup> Elbein, A.D.; *FESEB J.* **1991**, 5, 3055-3063
- <sup>9</sup> Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, 15, 747-749
- <sup>10</sup> Wong, C.H.; Dumas, D.P.; Ichikawa, Y.; Koseki, K.; Danishefsky, S.J.; Weston, B.W.; Lowe, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7321-7322
- <sup>11</sup> Bols, M.; Hazell, R.; Thomsen, I.B. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 940-947
- <sup>12</sup> Moriyama, H.; Tsukida, T.; Inoue, Y.; Yokota, K.; Yoshino, K.; Kondo, H.; Miura, N.; Nishimura, S.I. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1930-1938
- <sup>13</sup> Fan, J.Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nat. Med.* **1999**, 5, 112-115
- <sup>14</sup> Legler, G. In: *Methods in Enzymol. (Jakoby, W. B., and Wilcheck, M., Eds.)*, Academic Press, San Diego, **1977**, 46, 308-381
- <sup>15</sup> Rempel, B.P.; Withers, S.G. *Glycobiology*, **2008**, 18, 570-586
- <sup>16</sup> Halazy, S.; Berges, V.; Ehrhard, A.; Danzin C. *Bioorg. Chem.* **1990**, 18, 330-344
- <sup>17</sup> Zechel, D.L.; Withers, S.G. *Acc.Chem. Res.* **2000**, 33, 11–18
- <sup>18</sup> Wennekes, T.; van den Berg, R.J.B.H.N.; Boltje, T.J.; Donker-Koopman, W.E.; Kuijper, B.; van der Marel, G.A.; Strijland, A.; Verhagen, C.P.; Aerts, J.M.F.G.; Overkleeft, H.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1258–1283
- <sup>19</sup> Winchester, B.; Vellodi, A.; Young, E. *Biochem. Soc. Trans.* **2000**, 28, 154-154

- 
- <sup>20</sup> Kolter, T.; Sandhoff, K. *BBA-Biomembranes*. **2006**, *1758*, 2057–2079
- <sup>21</sup> Wrodnigg, T.M.; Stütz, A.E. *Curr. Enz. Inhib.* **2012**, *8*, 1-53
- <sup>22</sup> Schiffmann, R.; Brady, R.O. *Drugs*, **2002**, *62*, 733-742
- <sup>23</sup> Cox, T.; Lachmann, R.; Hollak, C.; Aerts, J.; van Weely, S.; Hrebicek, M.; Platt, F.; Butters, T.; Dwek, R.; Moyses, C.; Gow, I.; Elstein, D.; Zimran, A. *Lancet*, **2000**, *355*, 1481-1485
- <sup>24</sup> Fan, J.Q. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 355
- <sup>25</sup> Beck, M. *Dtsch. Arztebl.* **2001**, *98*, 2188-2192
- <sup>26</sup> Wennekes, T.; van den Berg, R.J.B.H.N.; Boot, R.G.; van der Marel, G.A.; Overkleeft, H.S.; Aerts, J.M.F.G. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9006-9028
- <sup>27</sup> Platt, F.M.; Neises, G. R.; Dwek, R. A.; Butters, T. D. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8362 – 8365
- <sup>28</sup> Mellor, H.R.; Nolan, J.; Pickering, L.; Wormald, M.R.; Platt, F.M.; Dwek, R.A.; Fleet, G.W.J.; Butters, T.D. *Biochem. J.* **2002**, *366*, 225–233
- <sup>29</sup> Fan, J.Q.; Ishii, S.; Asano, N.; Suzuki, Y. *Nature Med.* **1999**, *5*, 112-115
- <sup>30</sup> Martin, O.R.; Compain, P. In: *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*; Eds. Compain, P.; Martin, O.R.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2007**, 230-231
- <sup>31</sup> Asano, N.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 243-255
- <sup>32</sup> Chang, H.H.; Asano, N.; Ishii, S.; Ichikawa, Y.; Fan, J.Q. *FEBS J.* **2006**, *273*, 4082-4092
- <sup>33</sup> Ichikawa, Y.; Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007-3018
- <sup>34</sup> Asano, N.; Ishii, S.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Yasuda, K.; Kato, A.; Martin, O.R.; Fan, J.Q. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 4179-4186
- <sup>35</sup> Zhu, X.X.; Sheth, K.A.; Li, S.; Chang, H.H.; Fan, J.Q. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7450-7453
- <sup>36</sup> Sawkar, A.R.; Cheng, W.C.; Beutler, E.; Wong, C.H.; Balch, W.E.; Kelly, J.W. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* **2002**, *99*, 15428-15433
- <sup>37</sup> Compain, P.; Martin, O.R.; Boucheron, C.; Godin, G.; Yu, L.; Ikeda K.; Asano, N. *ChemBioChem*, **2006**, *7*, 1356-1359
- <sup>38</sup> Martin, O.R.; Compain, P. In: *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications*; Eds. Compain, P.; Martin, O.R.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2007**, 64
- <sup>39</sup> Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734
- <sup>40</sup> Timmer, M.S.M.; Risseuw, M.D.P.; Verdoes, M.; Filippov, D.V.; Plaisier, J.R.; van der Marel, G.A.; Overkleeft, H.S.; Boom, J.H. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 177-185
- <sup>41</sup> Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45
- <sup>42</sup> Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523-575
- <sup>43</sup> Häusler, H. *Chem. Month.* **2002**, *133*, 555-560
- <sup>44</sup> Dax, K.; Gaigg, B.; Grassberger, V.; Kölblinger, B.; Stütz, A.E. *J. Carbohydr. Res.* **1990**, *9*, 479-499
- <sup>45</sup> Best, B.; Wang, C.; Weymouth-Wilson, A.C.; Clarkson, R.A.; Wilson, F.X.; Nash, R.J.; Miyauchi, S.; Kato, A.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 311-319
- <sup>46</sup> Wrodnigg, T.M. Diplomarbeit, Technische Universität Graz, **1995**
-

<sup>47</sup> Lebl, R. Technische Universität Graz, **Juli 2013**

<sup>48</sup> Zemplén, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, 59, 1254-1266.

<sup>49</sup> Spreitz, J.; Stütz, A.E.; Wrodnigg, T.M. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 183-186

<sup>50</sup> Wischnat, R.; Martin, R.; Takayama, S.; Wong, C.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3353-3358

## *Publikationsliste*

### **Publikationen in internationalen Fachjournalen**

*“Concise Synthesis of C-Cyano-Iminosugar Building Blocks via the Staudinger/aza Wittig/CN Reaction Sequence”*

Manuel Zoidl, René Lebl, Bernhard Müller, Aloysius Siriwarden, Arnold E. Stütz,  
Tanja M. Wrodnigg

Submitted to *Chem. Comm.* **2013**

### **Poster**

1. *“Saw MCR of azido-aldoses for the synthesis of cyano-iminoalditol derivatives as building blocks for glycoprobes”*

Manuel Zoidl, Bernhard Müller, Cornelia Hojnik, Michael Schalli, Martin

Thonhofer, Arnold E. Stütz, Aloysius Siriwardena, Tanja M. Wrodnigg

15.Österreichische Chemietage, 23.-26.September **2013**, Graz, Österreich

2. *“Synthesis of lithium salt imidazole derivatives as electrolytes for lithium-ion batteries”*

Manuel Zoidl, Stefan Koller, Martin Schmuck, Tanja M. Wrodnigg, Robert Saf

15.Österreichische Chemietage, 23.-26.September **2013**, Graz, Österreich

## *Lebenslauf*

Manuel Zoidl, geboren am 05. September 1988 in Rohrbach im Mühlviertel als Sohn von Walter Zoidl und Anna Zoidl, geborene Kobler.

1995-1999	Besuch der Volksschule Arnreit
1999-2007	Besuch des BG/BRG Rohrbach
14.06.2007	Absolvierung der Reifeprüfung
01.11.2007 – 31.07.2008	Zivildienst beim österreichischen Roten Kreuz
2008-2011	Bachelorstudium Chemie NAWI Graz
06.06.2011	Absolvierung des Bachelorstudiums
Oktober 2011	Beginn des Masterstudiums Technische Chemie NAWI Graz
01.03.2013	Beginn der Diplomarbeit mit dem Thema: <i>Synthese von Cyano-iminoaldehydderivaten über die Staudinger/aza-Wittig/CN Multikomponentenreaktion als Bausteine für Glycoproben</i> , Institut für Organische Chemie der TU Graz, Glycogroup