

Synthese C-verzweigter Aminozucker und verwandter
Kohlenhydratmimetika als potentielle Liganden
multivalenter Konjugate

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Diplom-Chemiker FABIAN PFRENGLE
aus Berlin

Mai 2010

1. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig

2. Gutachter: Prof. Dr. Peter H. Seeberger

Promotionsdatum: 13.07.2010

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig in der Zeit von September 2006 bis Mai 2010 am Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte, arabische Zahlen Literaturhinweise. Verbindungsnummern sind fett gedruckt.

Es werden folgende Abkürzungen verwendet:

Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
Boc ₂ O	Di- <i>t</i> -butyldicarbonat
CAN	Cerammoniumnitrat
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIPC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
dppb	Diphenylphosphinobutan
HMDS	Hexamethyldisilazan
kat.	Katalytisch
LevOH	Lävulinsäure
L-Selectrid	Lithium- <i>sec</i> -butylborhydrid
MPOH	<i>p</i> -Methoxyphenol
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
PMBOH	<i>p</i> -Methoxybenzylalkohol
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBSOTf	Trifluormethansulfonsäure- <i>t</i> -butyldimethylsilylester
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TMSOTf	Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester
TMSCl	Trimethylsilylchlorid

Inhaltsverzeichnis

Abstract	1
Zusammenfassung	2
Einleitung	13
Publikationen.....	27
1. <i>“Indium Trichloride Mediated Cleavage of Acetonides in the Presence of Acid-Labile Functional Groups - Enhancing the Synthetic Utility of 1,3-Dioxolanyl-Substituted 1,2-Oxazines”</i>	27
2. <i>„Stereodivergente De-novo-Synthese verzweigter Aminozucker durch Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,2-Oxazinen“</i>	32
3. <i>„Internally Protected Amino Sugar Equivalents from Enantiopure 1,2-Oxazines: Synthesis of Variably Configured Carbohydrates with C-Branched Amino Sugar Units“</i>	39
4. <i>„A New Ring Closure Approach to Enantiopure 3,6-Dihydro-2H-pyrans – Stereodivergent Access to Carbohydrate Mimetics”</i>	85
5. <i>„Addition of lithiated enol ethers to nitrones and subsequent Lewis acid induced cyclizations to enantiopure 3,6-dihydro-2H-pyrans – An approach to carbohydrate mimetics“</i>	90
6. <i>„Amino sugars and their mimetics via 1,2-oxazines“</i>	178
Ausblick	188
Literaturverzeichnis.....	191

Abstract

Aim of the dissertation was the development of new synthetic routes to C2-branched 4-amino sugars and related carbohydrate mimetics as potential ligands for multivalent conjugates.

In the first part of the thesis, inspired by a recently described synthesis of enantiopure aminopyrans by Al-Harrasi, differently configured C2-branched 4-amino sugars have been prepared by a Lewis-acid promoted rearrangement of 1,2-oxazines. The required 1,3-dioxolanyl-substituted 1,2-oxazines have been obtained by stereodivergent addition of lithiated alkoxyallenes to a chiral aldonitrone. After introduction of a phenylthio moiety, the 1,2-oxazines were treated with Lewis acid leading to the stereoselective formation of bicyclic ketones that could directly be used in glycosidation reactions. Reaction with methanol provided internally protected amino sugar equivalents that have been transformed into methyl glycosides with different configurations. This transformation was accomplished in simple reductive steps consisting of a reduction of the carbonyl group, debenylation and cleavage of the N,O-bond. The rearrangement products have also been used as glycosyl donor equivalents. Glycosylation reactions with different alcohols allowed the synthesis of coupled products that have been transformed into di- and trisaccharides, as well as into a glycosylated amino acid and a divalent aminosugar derivative.

In the second part of the thesis, 1,3-dioxolanyl-substituted hydroxylamine derivatives have been prepared and cyclised into functionalized dihydropyrans that have been transformed into novel (multivalent) carbohydrate mimetics and other enantiomerically pure heterocycles. The required linear precursors were prepared, by analogy to the synthesis of 1,2-oxazines, via stereodivergent addition of lithiated enol ethers to carbohydrate-derived nitrones. A subsequent Lewis acid mediated cyclisation delivered dihydropyrans as crucial precursors for the synthesis of enantiopure aminopyrans that can be regarded as mimetics of differently substituted and configured 4-amino sugars.

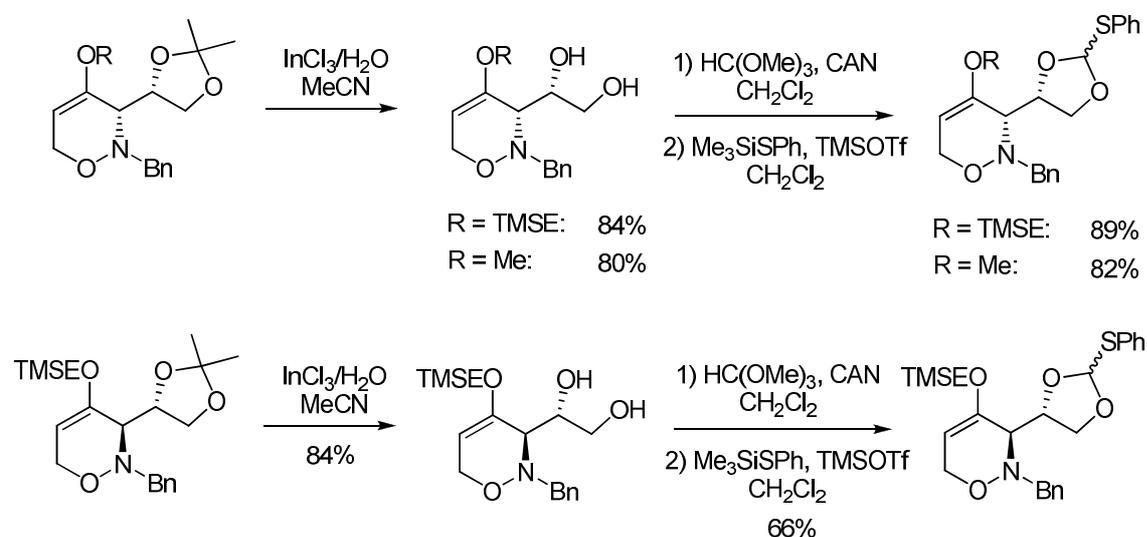
Several of the prepared compounds showed interesting properties in their binding to selectins when presented in a multivalent fashion as sulfated ligands of gold nanoparticles.

Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschreibt die stereodivergente Synthese ungewöhnlicher Aminosucker und verwandter Kohlenhydratmimetika durch Lewis-Säure-induzierte Cyclisierungsreaktionen. Ausgehend von chiralen Aldonitronen wurde ein Zugang zu verschiedenen Kohlenhydraten mit C2-verzweigten 4-Aminozuckereinheiten sowie verwandten Aminopyranderivaten realisiert, die als Mimetika unterschiedlich substituierter und konfigurierter Aminosucker aufgefasst werden können.

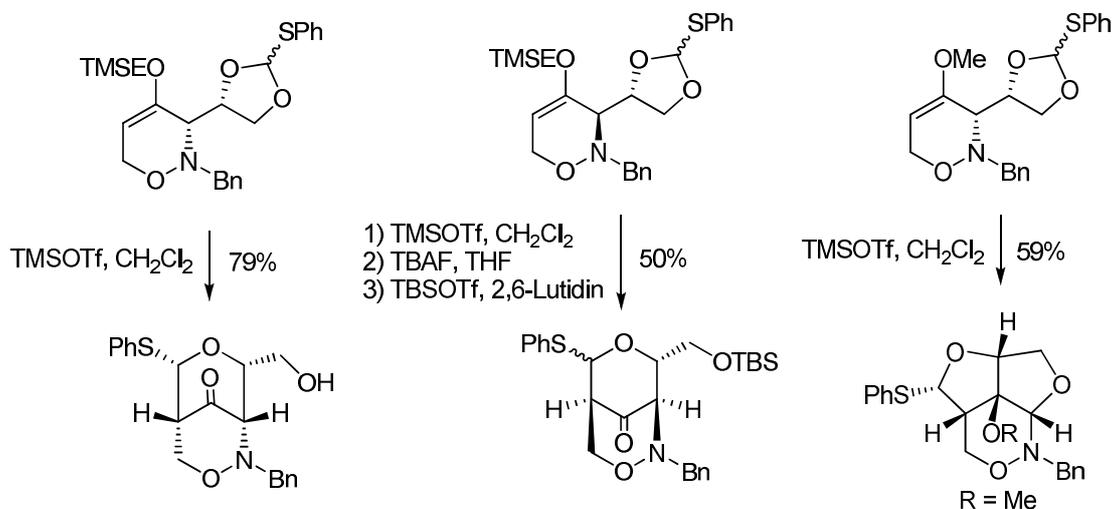
1. Synthese neuartiger 1,2-Oxazine für Lewis-Säure-induzierte Umlagerungsreaktionen

Mit dem Ziel, neue Substrate für eine von Al-Harrasi gefundene Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,2-Oxazinen herzustellen, wurden neuartige phenylthio-substituierte 1,2-Oxazine synthetisiert. Zunächst wurde für das Entschützen literaturbekannter 1,3-dioxolanyl-substituierter 1,2-Oxazine eine neue milde Methode für die Hydrolyse von Acetoniden entwickelt. Mit Indiumtrichlorid/Wasser in Acetonitril konnte ein Reagenziensystem gefunden werden, das besonders effektiv die Bildung von Säure-induzierten Cyclisierungsprodukten vermeidet. Die gebildeten 1,2-Diole wurden schließlich über die Orthoester mit anschließender Substitution der Methoxygruppe durch eine Phenylthio-Einheit in die phenylthio-substituierten 1,2-Oxazine übergeführt.



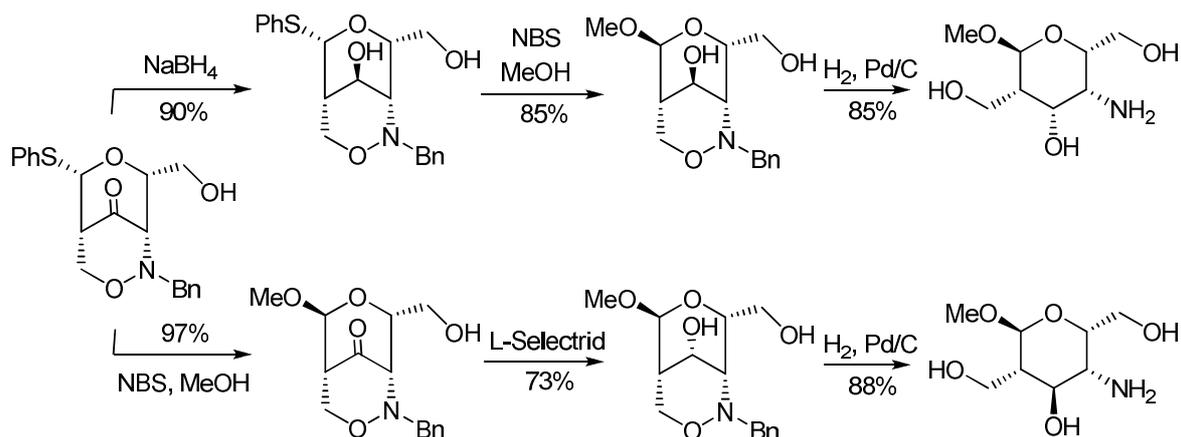
2. Lewis-Säure-induzierte Umlagerungen der 1,2-Oxazine

Beim Behandeln mit Lewis-Säure lagerten die phenylthio-substituierten 1,2-Oxazine abhängig von der Natur ihrer 4-Alkoxygruppe in bi- oder tricyclische Produkte um. 1,2-Oxazine mit einem 2-(Trimethylsilyl)ethoxy-Substituenten, der eine schnelle Fragmentierung in Ethen und eine TMSX-Spezies eingehen kann, ergaben dabei bicyclische Ketone, während ein methoxysubstituiertes 1,2-Oxazin unter Umlagerung seines Kohlenstoffgerüsts stereoselektiv zu einem ungewöhnlichen tricyclischen System führte.

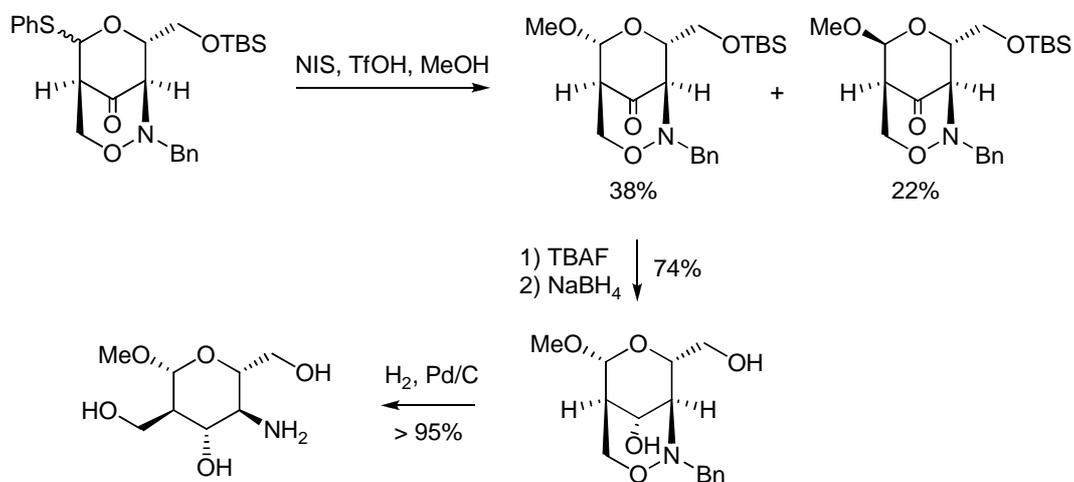


3. Stereodivergente Synthese von Aminozuckerderivaten in Form ihrer Methylglycoside

Die Umlagerungsprodukte wurden für eine stereodivergente Synthese von C2-verzweigten 4-Aminozuckern genutzt, die in drei einfachen Stufen in Form ihrer freien Methylglycoside dargestellt wurden. Stereoselektive Reduktion des bicyclischen Ketons aus der *syn*-Serie mit Natriumborhydrid, Substitution der Phenylthio-Einheit durch eine Methoxygruppe sowie eine abschließende hydrogenolytische Spaltung der N,O-Bindung ergaben ein 4-Aminozuckerderivat mit D-Talose-Konfiguration. Eine dazu epimere Verbindung mit D-Idose-Konfiguration wurde durch Umkehr der Reihenfolge der ersten beiden Reaktionsschritte erhalten. Durch eine Kristallstrukturanalyse dieses Aminozuckers konnten in Verbindung mit der bekannten absoluten Konfiguration an C-5 die Konfigurationen der Produkte eindeutig bewiesen werden. Alle beschriebenen Verbindungen wurden in beiden enantiomeren Formen dargestellt.



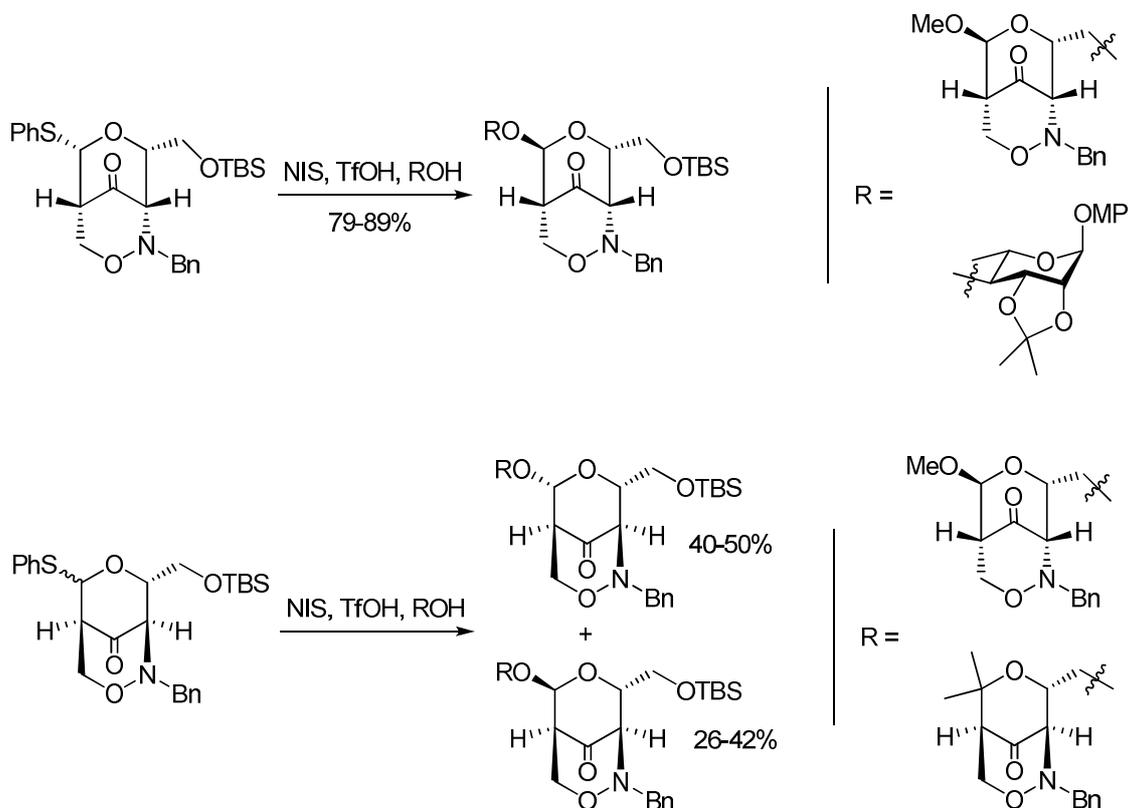
Das entsprechende Umlagerungsprodukt aus der *anti*-Serie konnte nicht erfolgreich mit *N*-Bromsuccinimid in Methanol umgesetzt werden. Stattdessen wurde ein Standardprotokoll für Glycosidierungsreaktionen mit Thiodonoren angewandt, das das gewünschte methoxysubstituierte Produkt als Diastereomergemisch ergab. Das im Überschuss gebildete Isomer konnte anschließend durch einfache Transformationen in ein weiteres diastereomeres Aminozuckerderivat (D-Glucose-Konfiguration) übergeführt werden.



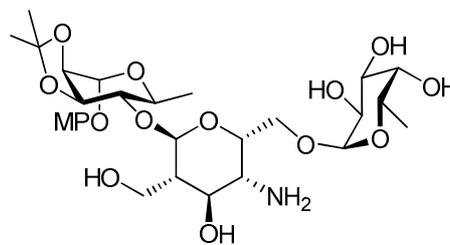
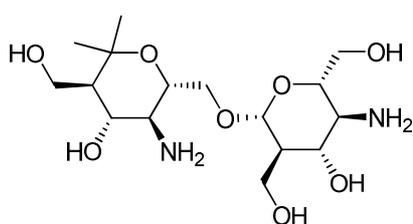
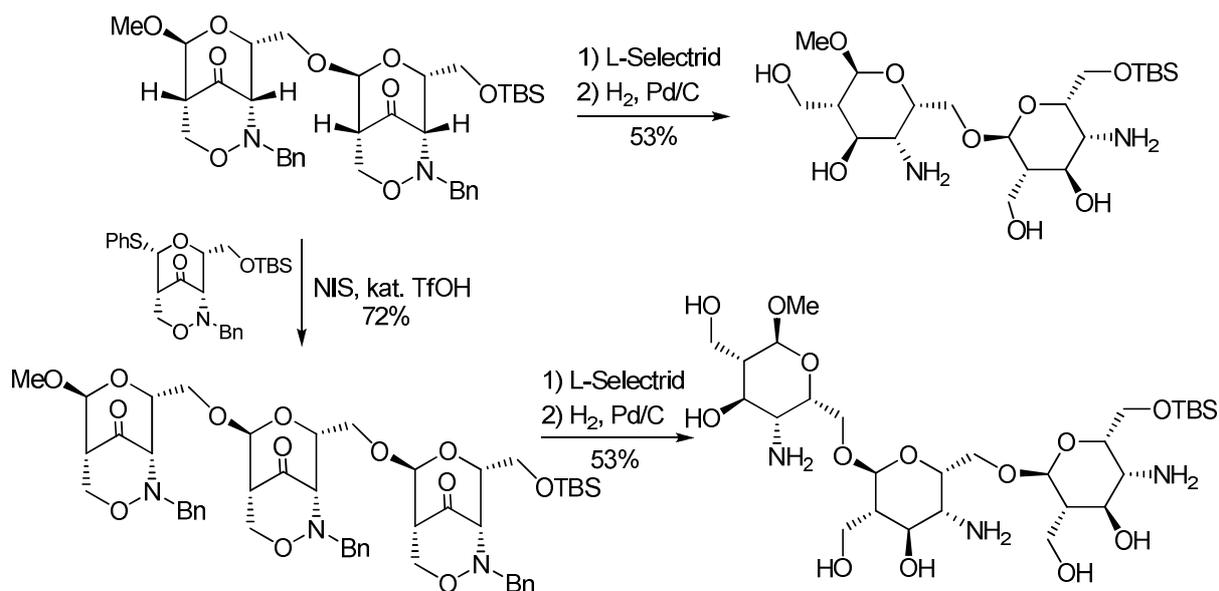
4. Verwendung der Umlagerungsprodukte als Glycosyldonoräquivalente

Die *tert*-butyldimethylsilyl-geschützten Umlagerungsprodukte können als Glycosyldonoräquivalente aufgefasst werden. Zur Demonstration dieses Potentials wurde zunächst das Umlagerungsprodukt aus der *syn*-Serie unter NIS/TfOH-Aktivierung mit Alkoholen umgesetzt. Die gekuppelten Produkte wurden dabei in guten Ausbeuten und als einzelne Diastereomere erhalten. Im Fall des Umlagerungsproduktes aus der *anti*-Serie wurden unter

gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls gute Ausbeuten erzielt, die Produkte jedoch als Diastereomergemische erhalten.

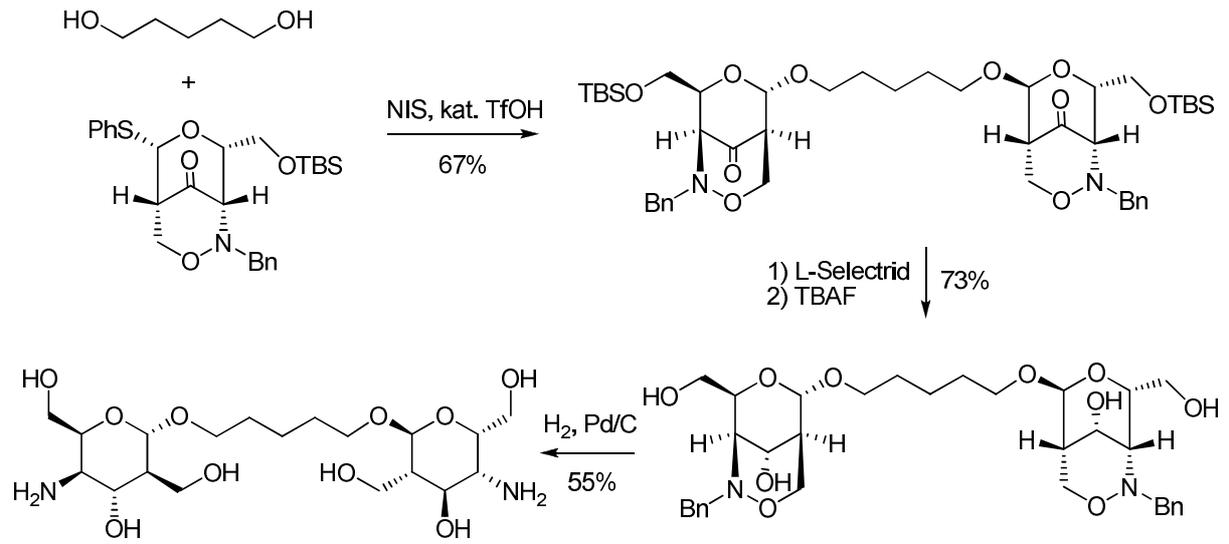


Nach den Glycosidierungsreaktionen wurden die erhaltenen Produkte für die Synthese von Di- und Trisaccharidanaloga mit C2-verzweigten 4-Aminozuckereinheiten genutzt. Zunächst wurde ein Glycosidierungsprodukt, das als Disaccharidäquivalent betrachtet werden kann, durch Reduktion der Carbonylgruppen mit L-Selectrid und anschließende Debenzylierung sowie Spaltung der N,O-Bindung in das entsprechende Disaccharid übergeführt. Nach Entschützen der primären Alkoholfunktion wurde das erhaltene Produkt wiederum als Glycosylakzeptor eingesetzt, was nach analogen Transformationen zu einem Trisaccharid mit C-verzweigten Aminozuckereinheiten führte. Mithilfe dieser Strategie wurden weiterhin Verbindungen wie ein Disaccharidmimetikum, das aus der *anti*-Serie stammt, sowie ein Trisaccharid dargestellt, das neben dem Aminozuckerbaustein natürliche Kohlenhydrateinheiten enthält.



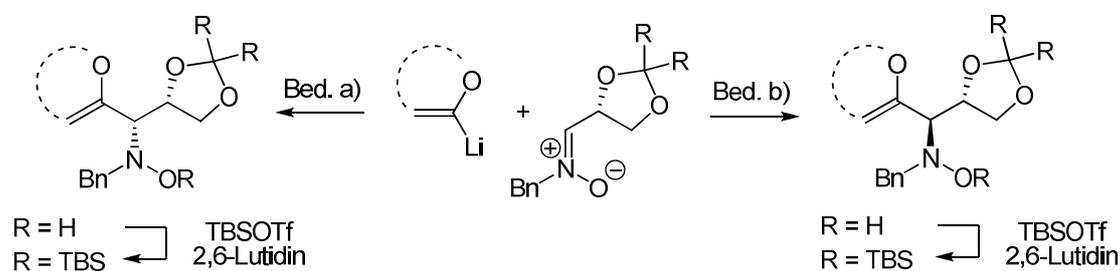
Die Möglichkeit, die Umlagerungsprodukte als Glycosyldonoräquivalente einzusetzen, eröffnete einen einfachen Zugang zu divalenten Aminozuckerderivaten. Dies wurde durch Reaktion des TBS-geschützten, bicyclischen Ketons aus der *syn*-Serie mit 1,5-Pentandiol realisiert. Anschließendes Entschützen und reduktive Schritte ergaben ein divalentes Produkt, in dem die Aminozuckereinheiten durch einen Alkyl-Spacer verbunden sind. Ausgewählte Verbindungen wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Auclair in Montreal als Aminoglycosidmimetika getestet. Leider konnte bei den bisher untersuchten Verbindungen keine nennenswerte antibakterielle Wirkung festgestellt werden.

Zusammenfassung

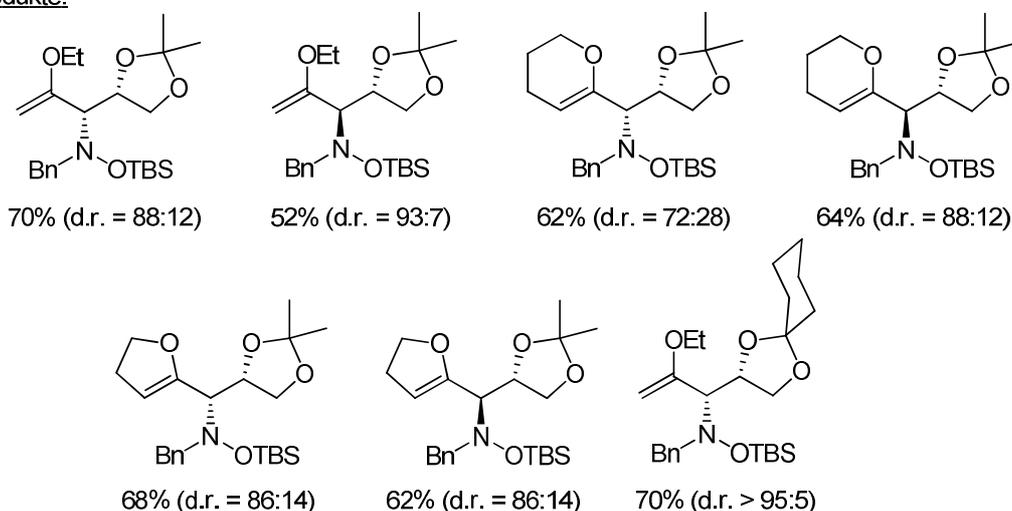


5. *Stereodivergente Addition lithierter Enolether an chirale Aldonitrone und Lewis-Säure-induzierte Cyclisierung der resultierenden Hydroxylaminderivate in enantiomerenreine Dihydropyrane.*

Eine stereodivergente Addition lithierter Enolether wie Ethylvinylether, Dihydropyran oder Dihydrofuran an vom Glycerinaldehyd abgeleitete Nitrone führte in Analogie zur bekannten Synthese der 1,2-Oxazine abhängig von den Reaktionsbedingungen zu *syn*- oder *anti*-konfigurierten Hydroxylaminderivaten. Eine anschließende Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat ergab die entsprechenden silyl-geschützten 1,3-dioxolanylsubstituierten Enolether in moderaten bis sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten.

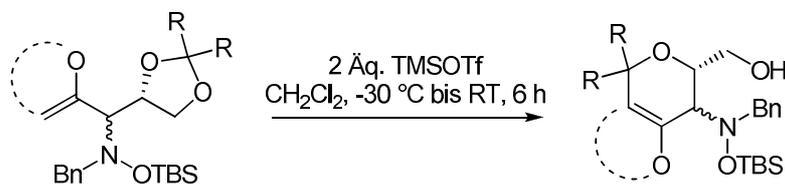


Produkte:

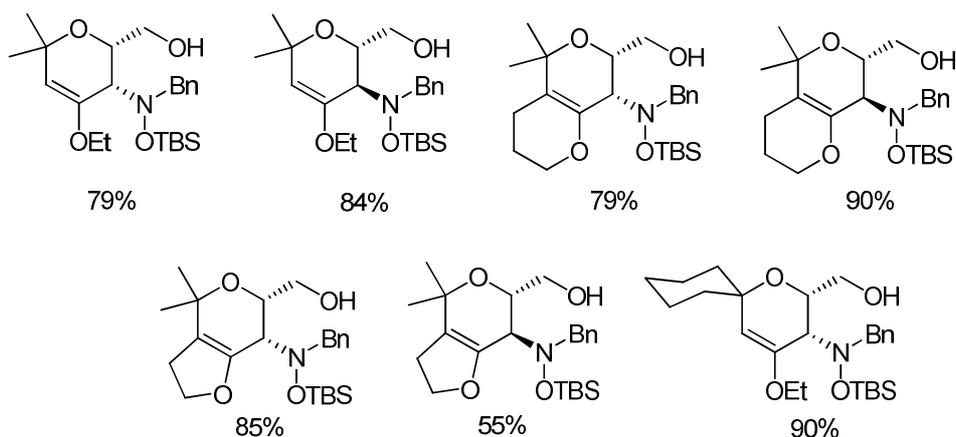


Reaktionsbedingungen: a) 1. THF, -78 °C, 1 h (1.5 Äq. Enolether); 2. TBSOTf, 2,6-Lutidin, 30 min; b) 1. Et₂AlCl, THF, -78 °C, 15 min (5 Äq. Enolether); 2. TBSOTf, 2,6-Lutidin, 30 min.

Beim Behandeln mit Lewis-Säure cyclisierten die 1,3-dioxolanyl-substituierten Enoether zu neuartigen 3,6-Dihydro-2*H*-pyranen.

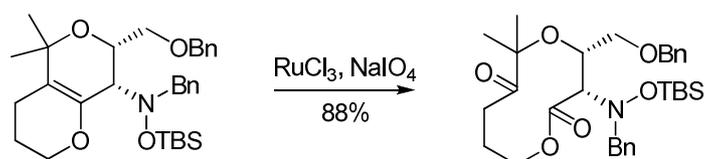


Produkte:

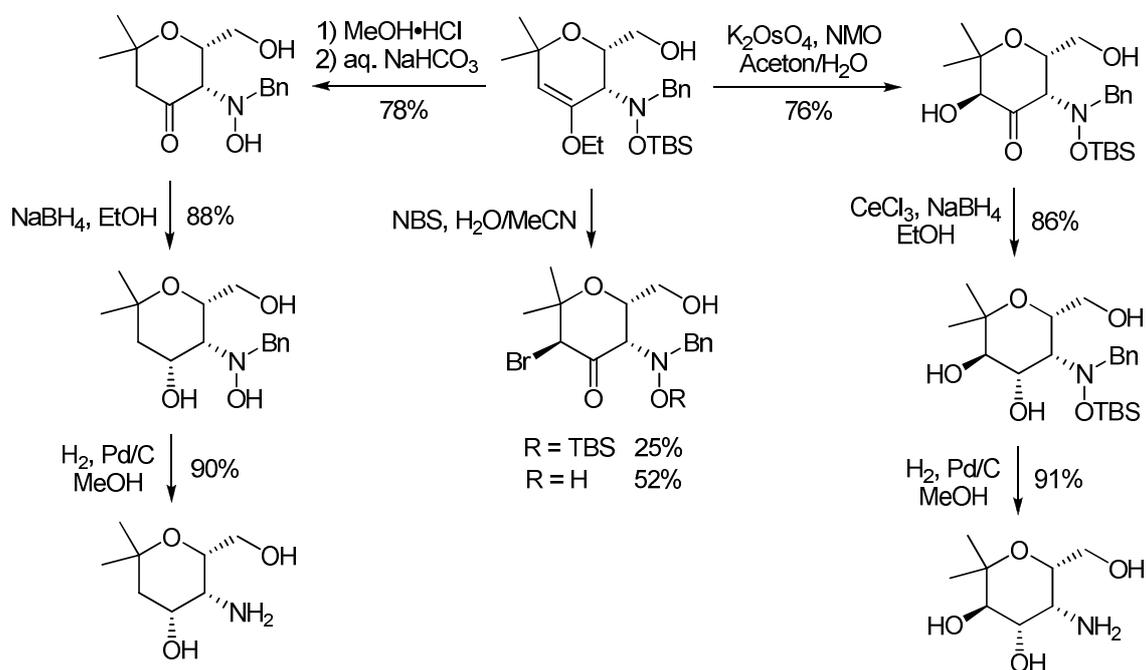


6. *Synthese neuer Kohlenhydratmimetika und andere Folgereaktionen der 3,6-Dihydro-2H-pyrane*

Die Enoletherdoppelbindung der dargestellten Dihydropyrane wurde durch verschiedene Reaktionen wie oxidative Spaltung, Hydrolyse, Dihydroxylierung oder Bromierung funktionalisiert. Durch eine oxidative Ringspaltung eines der bicyclischen Dihydropyrane mit Rutheniumtrichlorid und Natriumperodat wurde ein Lacton dargestellt, das die Aminosäure *L*- γ -Hydroxythreonin enthält.

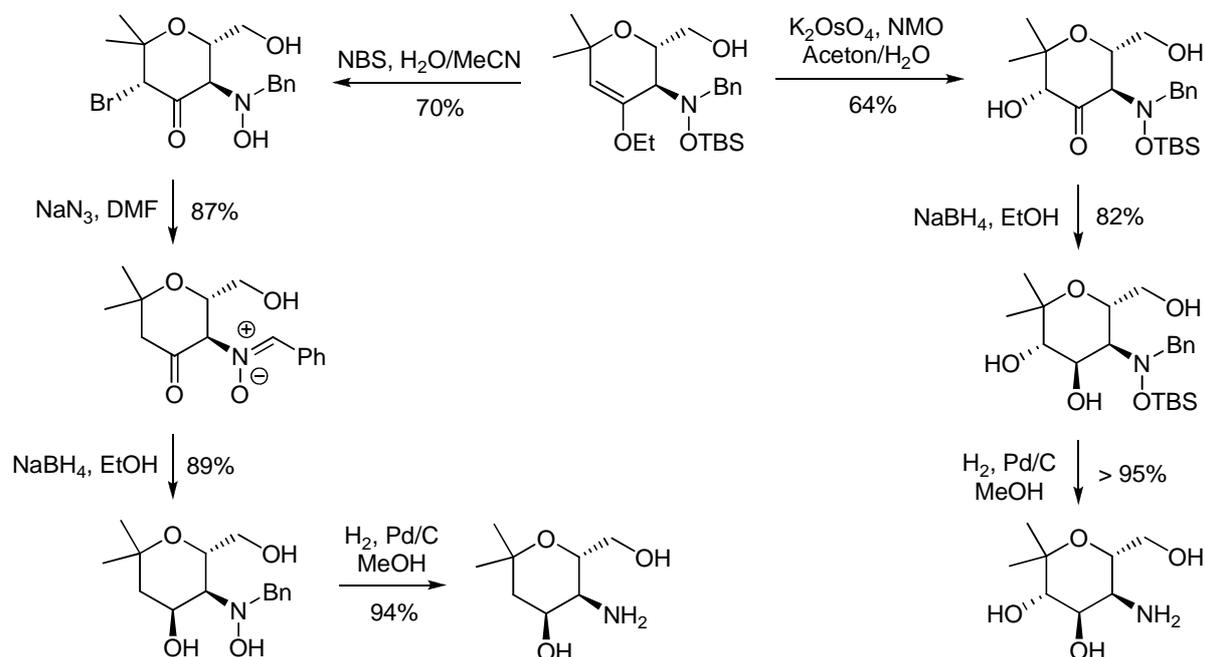


Reaktion eines monocyclischen Dihydropyrans aus der *syn*-Serie mit methanolischer HCl lieferte das entsprechende Keton unter gleichzeitigem Verlust der Silylschutzgruppe. Durch stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe und eine Hydrogenolyse wurde schließlich ein vollständig entschütztes Dihydroxyaminopyran erhalten. Dihydroxylierung der Enoletherdoppelbindung mit katalytischen Mengen Kaliumosmat ergab das entsprechende α -Hydroxyketon, das ebenfalls stereoselektiv reduziert werden konnte. Durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Kohle wurden schließlich die N,O- und N-Benzyl-Bindungen gespalten und ein entschütztes Trihydroxyaminopyran erhalten.



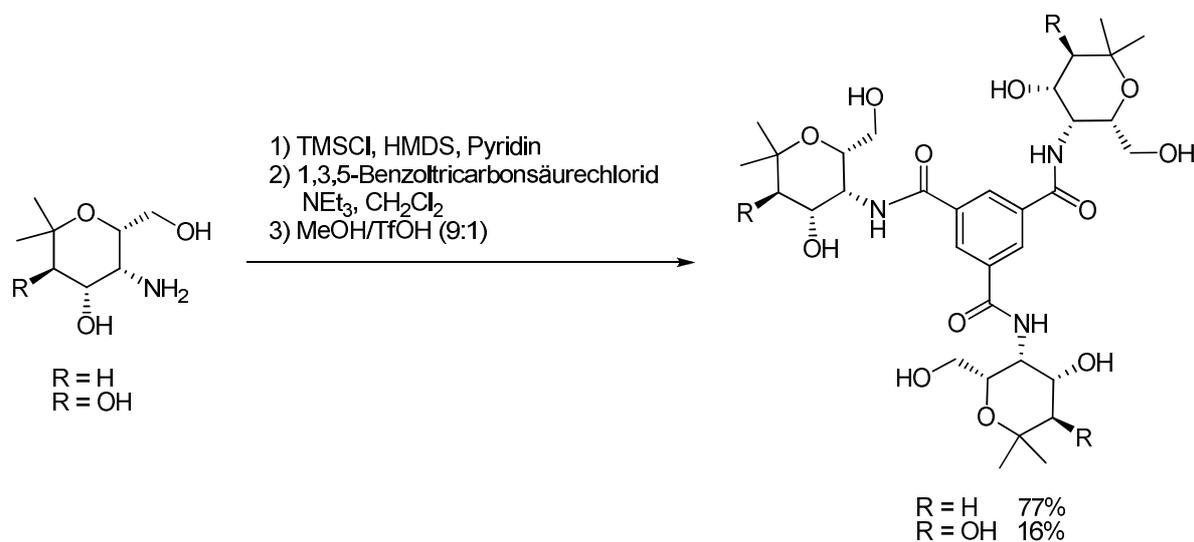
Wenn das entsprechende diastereomere Dihydropyran aus der *anti*-Serie mit HCl behandelt wurde, konnte keine Hydrolyse zum Keton erreicht werden. Deshalb wurde die Enoletherdoppelbindung mit *N*-Bromsuccinimid zum α -Bromketon umgesetzt. Eine anschließende Reaktion mit Natriumazid in Dimethylformamid ergab überraschenderweise nicht das gewünschte Azidopyran, sondern in einer internen Redoxreaktion ein pyransubstituiertes Nitron. Dieses konnte durch stereoselektive Reduktion mit Natriumborhydrid sowie katalytische Hydrierung in ein weiteres Dihydroxyaminopyran übergeführt werden. Im Unterschied zur sauren Hydrolyse war eine Dihydroxylierung des Dihydropyrans aus der *anti*-Serie zum entsprechenden α -Hydroxyketon unproblematisch. Dieses wurde anschließend stereoselektiv zur entsprechenden trihydroxysubstituierten Verbindung reduziert, deren Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse eindeutig bestimmt

wurde. Eine abschließende Hydrogenolyse lieferte schließlich ein weiteres Trihydroxyaminopyran.



Die dargestellten hydroxylierten Aminopyrane mit einer geminalen Dimethylgruppe an C-1 können als Mimetika verschieden substituierter und konfigurierter Aminozucker aufgefasst werden. Ausgewählte Verbindungen wurden in Kooperation mit den Arbeitsgruppen Schlecht und Dervedde als Liganden von multivalenten Goldnanopartikeln untersucht. Dort zeigten die Verbindungen in ihrer sulfatierten Form als Bestandteile der Goldnanopartikel interessante Eigenschaften in der selektiven Bindung an P- und L-Selektin. Ähnlich wie bei einem von Al-Harrasi hergestellten Aminopyran konnten Bindungskonstanten im picomolaren Bereich gefunden werden.

Es wurde auch eine multivalente Präsentation ausgewählter Aminopyranderivate durch ihre Konjugation an einen trivalenten Kern über Amidbindungen realisiert. Hierfür wurden die freien Hydroxygruppen der Aminopyrane temporär geschützt, um eine glatte Reaktion mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäurechlorid zu ermöglichen. Die gewünschten trivalenten Verbindungen konnten nach Entschützen der Hydroxygruppen abhängig vom Erfolg ihrer Reinigung in stark abweichenden Ausbeuten erhalten werden.



Einleitung

BEDEUTUNG VON KOHLENHYDRATEN

Neben den Proteinen und Nucleinsäuren stellen die Kohlenhydrate eine der drei wichtigsten Klassen von Biomolekülen dar. Sie sind bekannt als Gerüststoffe in Zellen und Geweben sowie als molekulare Speicherform von Stoffwechselenergie. Die heutige Bedeutung von Kohlenhydraten in der modernen Naturwissenschaft überspannt einen Bereich von der organischen Synthesechemie bis hin zur Glycobiologie und deren therapeutischer Anwendung. So werden Kohlenhydrate häufig als Bestandteil des „chiral pools“ für die Synthese von Naturstoffen und anderen biologisch aktiven Verbindungen genutzt.¹ Glycokonjugate wie Glycoproteine und Glycolipide sind an vielen molekularen Erkennungsprozessen wie der interzellulären Zellkommunikation oder Signalübertragung beteiligt. Diese Eigenschaften sind entscheidend für die Steuerung von biologischen Funktionen und ihre Störung kann zu einer Reihe von Krankheiten führen. Diese können wiederum durch den Einsatz von Wirkstoffen, die entweder stimulierend oder inhibierend in diese biologischen Prozesse eingreifen, bekämpft werden. So kann beispielsweise das Beeinflussen der Biosynthese bestimmter Glycane ihre Expression auf Zelloberflächen verhindern oder in einer komplementären Strategie das Inhibieren ihrer Erkennungsprozesse unerwünschte Wechselwirkungen unterbinden.²

AMINOZUCKER IN NATURSTOFFEN UND ANTIBIOTIKA

Während das Vorkommen von Aminozykern in Wirbeltieren überwiegend auf Glucosamin, Galactosamin und Sialinsäuren beschränkt ist, findet sich in Naturstoffen, darunter zahlreiche Antibiotika, eine große Vielfalt ungewöhnlicher Aminozyker, einschließlich C-verzweigter Derivate.³ Abbildung 1 zeigt einige repräsentative Beispiele mit verschiedenen biologischen Aktivitäten. Eine große Zahl dieser Naturstoffe wirkt antibakteriell, wie beispielsweise das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin.⁴ Daneben seien hier das Antikarzinogen Calicheamicin γ 1,⁵ dessen außergewöhnlich hohe Cytotoxizität auf seiner Fähigkeit beruht, DNS-Stränge zu spalten, sowie Tunicamycin erwähnt, das die Synthese des finalen Sacchariddonors für die N-Glycosylierung von Proteinen inhibiert.⁶

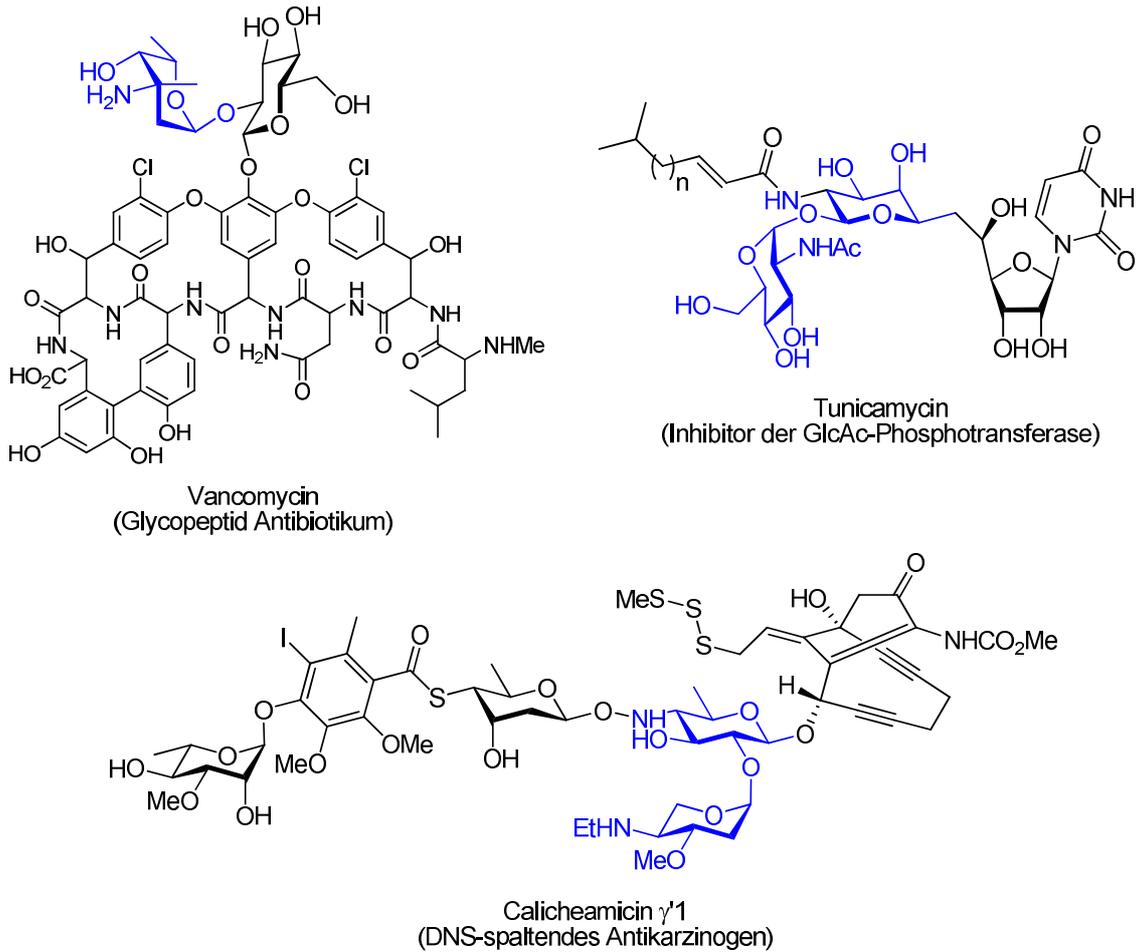


Abbildung 1. Natürlich vorkommende Kohlenhydratkonjugate mit wichtiger biologischer Aktivität.

Die antibakterielle Wirkung vieler kleiner Moleküle basiert auf ihrer Fähigkeit, bakterielle Ribonukleinsäure (RNS) zu binden und damit wichtige biologische Funktionen wie die Proteinbiosynthese zu unterbrechen. Unter allen therapeutischen Beispielen für kleine RNS-bindende Moleküle sind Aminoglycosid-Antibiotika vermutlich am besten untersucht (Abbildung 2).⁷ Aminoglycoside sind eine Familie strukturell verwandter Naturstoffe, die als Breitband-Antibiotika eingesetzt werden.⁸ Sie werden von Gram-positiven Bakterien im Wettstreit um Ressourcen als ein Abwehrmechanismus gegen andere Bakterien erzeugt.

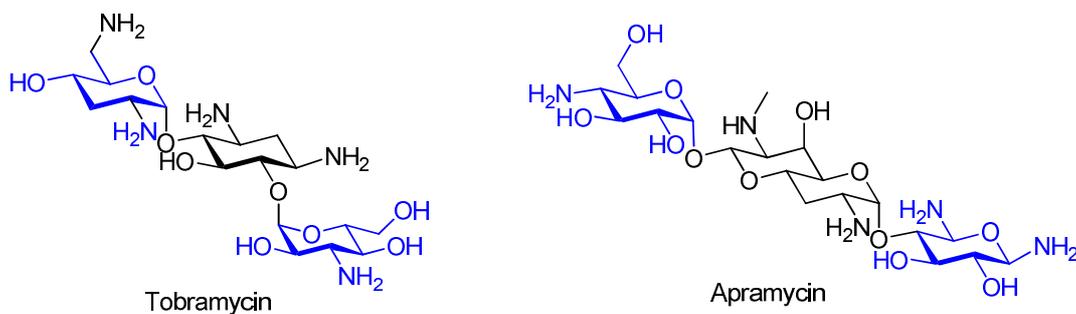


Abbildung 2. Repräsentative Beispiele für Aminoglycosid-Antibiotika.

Eine weit verbreitete Strategie zur Modifizierung der Eigenschaften von Naturstoffen oder zur Entwicklung neuer Antibiotika mit vermindertem Resistenz- und Toxizitätsprofil nutzt die Möglichkeit, die natürlichen Kohlenhydratbausteine durch synthetische Derivate zu ersetzen.⁹ Kahne und Mitarbeiter beschreiben zum Beispiel Vancomycinanaloga mit verschiedenen Resten R^1 und R^2 , die eine hohe Aktivität gegen resistente Bakterienstämme zeigen (Abbildung 3).¹⁰ Wong und Mitarbeiter synthetisierten Tobramycinanaloga, die in der Lage sind, RNS sequenzspezifisch zu binden.¹¹ In diesen Beispielen erfolgte eine Glycodiversifizierung durch chemische Synthese. Alternativ können die Zuckerbausteine auch enzymatisch übertragen werden, wie beispielsweise von Thorson und Mitarbeitern am Calicheamicin gezeigt wurde.¹²

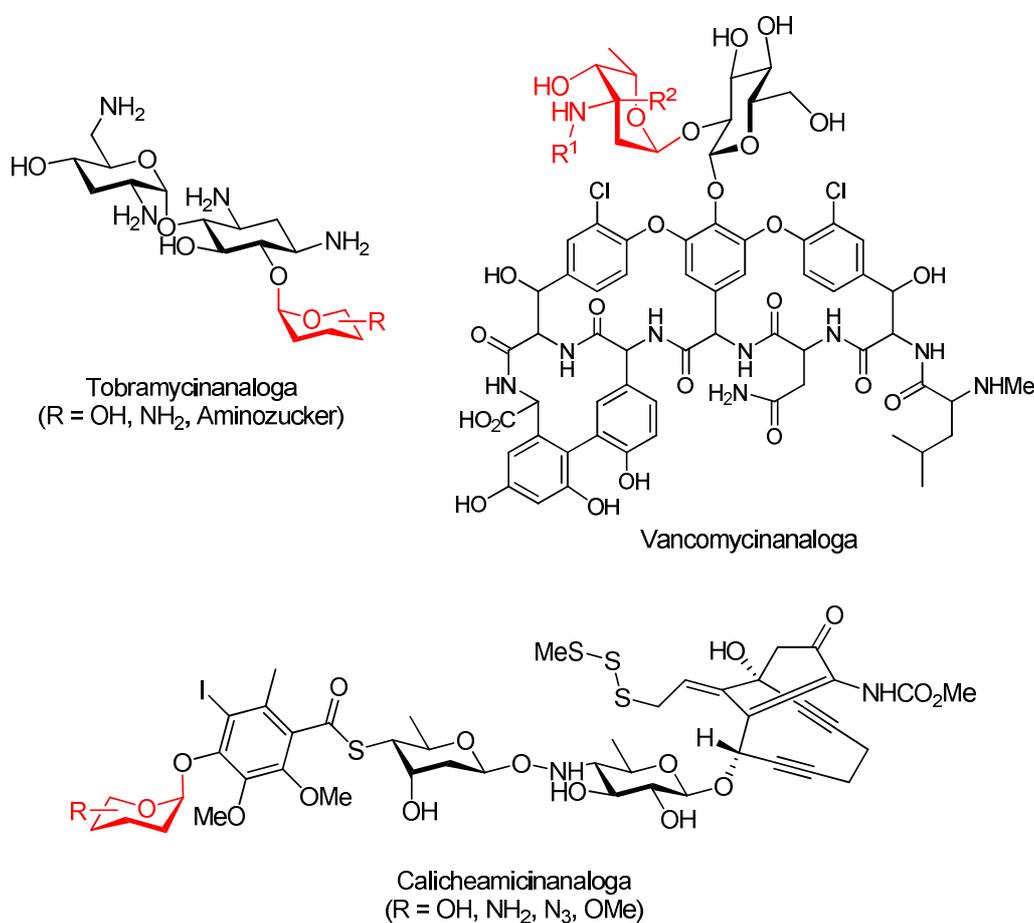


Abbildung 3. Naturstoffanaloga durch Glycodiversifizierung.

KOHLENHYDRATMIMETIKA

Die beträchtliche Komplexität von Kohlenhydraten führt häufig zu schwierigen und vielstufigen Synthesen, so dass größere Mengen an Kohlenhydratderivaten für biologische Untersuchungen nur schwer zugänglich sind. Ihre geringe synthetische Verfügbarkeit sowie

die große Komplexität der Kohlenhydratstrukturen an sich erschwert das Verstehen ihrer molekularen Erkennungsprozesse.¹³ Mimetika natürlicher Zucker, die eine Kohlenhydrat-ähnliche Struktur aufweisen und im Idealfall ihre Funktion übernehmen können, können helfen, diese Probleme zu umgehen, wenn sie synthetisch einfacher zugänglich sind, metabolisch stabiler sind oder eine erhöhte Affinität gegenüber bestimmten Rezeptoren aufweisen.¹⁴ Diese Kohlenhydratmimetika können Kohlenhydrat-Protein-Interaktionen in Glycosyltransferasen, Glycosidasen oder Lektinen inhibieren. Es wurden beispielsweise viele potente Sialyl-Lewis^x-Mimetika entwickelt, die durch die korrekte Anordnung bekannter Bindungsepitope den natürlichen Tetrasaccharidliganden imitieren und mit hohen Affinitäten an Selektine binden (Abbildung 4).¹⁵ Selektine befinden sich auf Leukozyten und Blutgefäßwänden, was mithilfe von Kohlenhydrat-Selektin-vermittelten Wechselwirkungen ein Eindringen der Leukozyten in entzündetes Gewebe ermöglicht.¹⁶ Durch Einsatz geeigneter Mimetika könnte in diesen Prozess regulierend eingegriffen und somit eine entzündungshemmende Wirkung erzielt werden. Auf der anderen Seite kann bereits die Eigenschaft Kohlenhydrat-ähnlicher Verbindungen, funktionelle Gruppen geometrisch definiert zu präsentieren, genutzt werden, interessante biologische Effekte zu erzeugen.

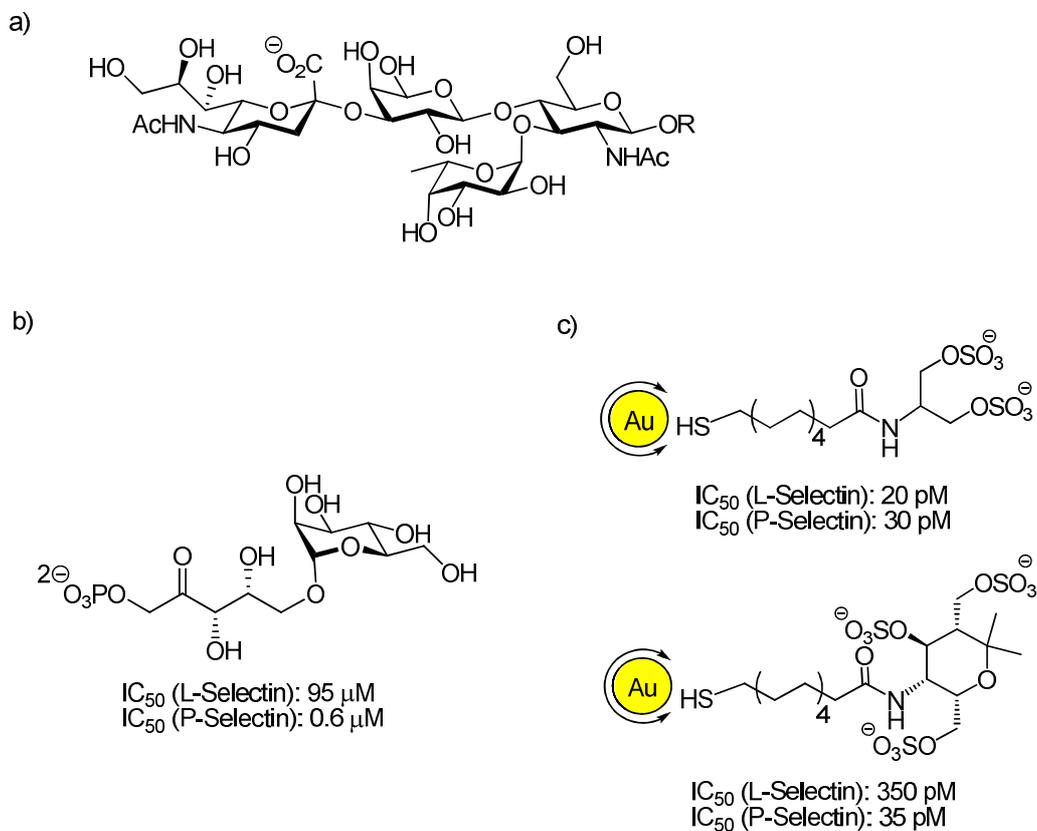


Abbildung 4. a) Sialyl-Lewis^x b) Repräsentatives Beispiel für ein bekanntes Sialyl-Lewis^x-Mimetikum. c) Neue Selektin-Inhibitoren.

Die Arbeitsgruppen Schlecht, Dervedde und Reißig berichten von Gold-Nanopartikeln mit endständig funktionalisierter Thiolhülle, die eine große Anzahl sulfatierter Aminopyrane oder Aminoalkohole tragen (Abbildung 4c).¹⁷ Die Multivalenz der Partikel erlaubt Bindungskonstanten zu Selektinen im picomolaren Bereich, obwohl die einzelnen Wechselwirkungen schwach sind. Das Kohlenhydratmimetikum sorgt hier für eine geometrisch definierte Anordnung der Sulfatgruppen und erzeugt so Selektivität in der Bindung an unterschiedliche Selektine.

Ein weiteres, gut untersuchtes und effektives Einsatzgebiet für Kohlenhydratmimetika ist das Inhibieren von Glycosidasen, die für die Spaltung von Glycosidbindungen verantwortlich sind. Iminozucker mit Piperidin- und Pyrrolidingerüsten beispielsweise können als Glycosidaseinhibitoren eingesetzt werden und sind als Pharmazeutika zur Therapie von Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes von Interesse (Abbildung 5).¹⁸ Sie imitieren nach Protonierung die postulierte Halbsesselkonformation eines Monosaccharids im Übergangszustand der Glycosidbindungsspaltung und sind dadurch in der Lage, Glycosidasen zu blockieren.

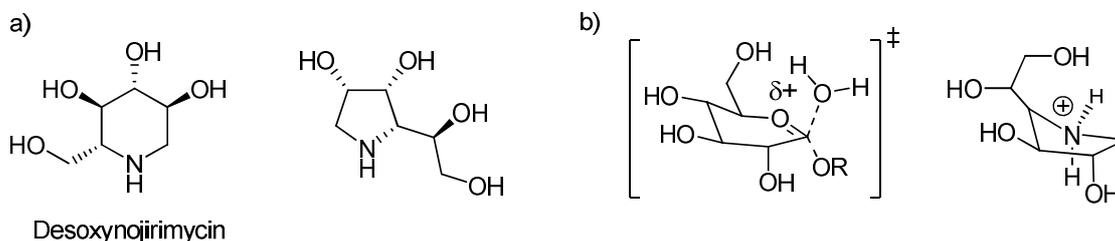


Abbildung 5. a) Glycosidaseinhibitoren mit Piperidin- oder Pyrrolidingerüst. b) Postulierte Halbsesselkonformation einer Pyranose im Übergangszustand der Glycosidbindungsspaltung und deren Imitation durch einen Glycosidaseinhibitor.

ENANTIOMERENREINE 1,2-OXAZINE IN DER SYNTHESE VON AMINOZUCKERN UND KOHLENHYDRATMIMETIKA

Die Schwierigkeit der Darstellung rational entworfener Verbindungen führt zu einem gesteigerten Interesse an Synthesen neuer Aminozucker- und Kohlenhydratderivate im Allgemeinen. Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, neue Aminozuckerbausteine herzustellen. Die eine basiert auf der Modifikation natürlich vorkommender Kohlenhydrate mit chemischen oder enzymatischen Methoden, die andere ist die „De Novo“-Synthese, in der die Zucker aus kurzen, linearen Fragmenten durch das Knüpfen neuer C-C-Bindungen stereoselektiv aufgebaut werden.¹⁹

Als Beispiel soll hier das terminale Tetrasaccharid, das auf dem am häufigsten vorkommenden Glycoprotein von *Bacillus anthracis* zu finden ist, angeführt sein. Das Tetrasaccharid wurde mithilfe beider Strategien hergestellt (Abbildung 6).²⁰ Ein besonderes Merkmal dieses Antigens ist der endständige Aminozucker Anthrose, dessen ungewöhnliche Struktur selbst in nahe verwandten Arten nicht gefunden werden konnte.

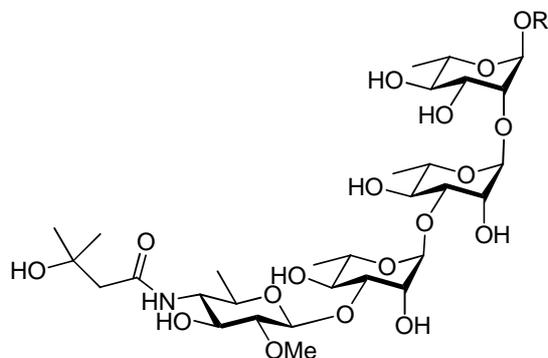
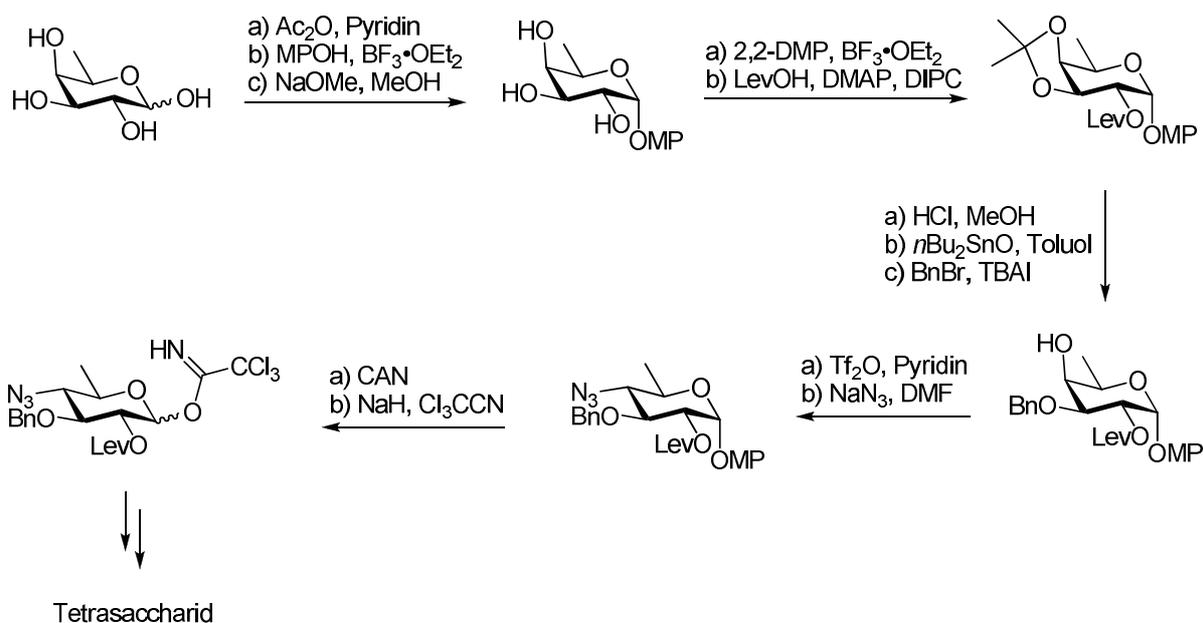


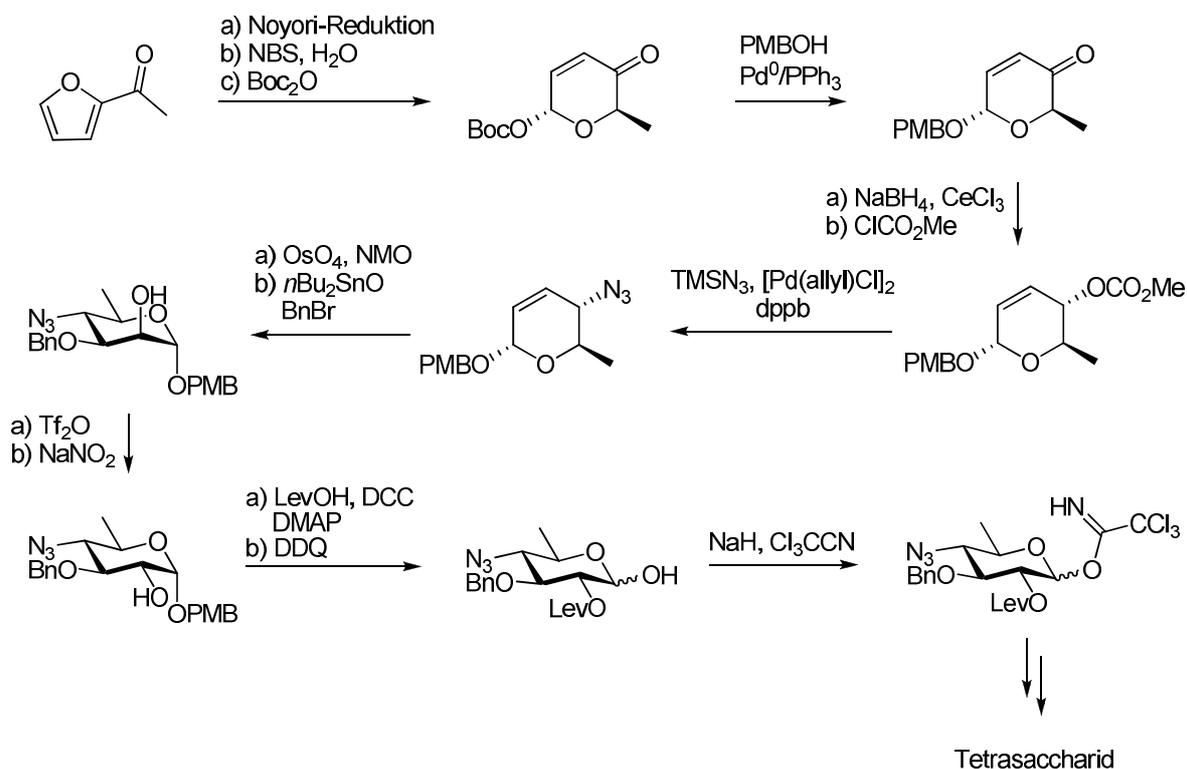
Abbildung 6. Terminales Tetrasaccharid eines Glycoproteins von *Bacillus anthracis*.

Seeberger und Mitarbeiter beschrieben die erste Totalsynthese dieses Tetrasaccharids, in der die Darstellung des Aminozuckers eine Schlüsselrolle einnimmt.²¹ Ausgehend von der kommerziell erhältlichen D-Fucose wurde ein geeignet geschütztes D-Anthrosederivat als entscheidender Glycosyldonor (Trichloracetimidat-Donor) für die Synthese des gewünschten Antigens in 12 Stufen hergestellt (Schema 1).



Schema 1. Synthese des orthogonal geschützten Aminozuckers D-Anthrose ausgehend von D-Fucose (Seeberger et al.).²⁰

Der gleiche Glycosyldonor wurde von O'Doherty und Mitarbeitern in einer asymmetrischen „De Novo“-Synthese ausgehend von Acetylfuran dargestellt (Schema 2). Eine asymmetrische Reduktion des 2-Acetylfurans, gefolgt von einer Achmatowicz-Reaktion erzeugt ein Dihydropyranon, das durch weitere Transformationen wie nucleophile Substitution und Dihydroxylierung in das gewünschte aktivierte Anthroserivat übergeführt wurde.



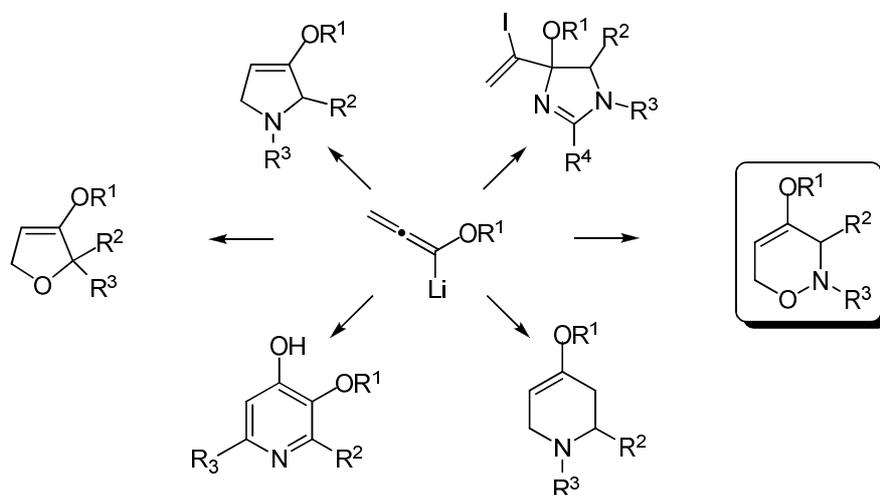
Schema 2. Synthese des orthogonal geschützten Aminozuckers D-Anthrose ausgehend von 2-Acetylfuran (O'Doherty et al.).²¹

Beide Synthesewege illustrieren die Probleme bei der Darstellung von Kohlenhydratderivaten, die üblicherweise viele Reaktionen und Schutzgruppentransformationen erfordert und somit sehr arbeitsintensiv und häufig wenig atomökonomisch ist.

In der Arbeitsgruppe Reißig wurde die Synthese verschiedener Klassen von Aminozuckern und Kohlenhydratmimetika ausgehend von enantiomerenreinen 1,2-Oxazinen erreicht, die durch Addition lithierter Alkoxyallene an chirale Nitronen zugänglich sind.²²

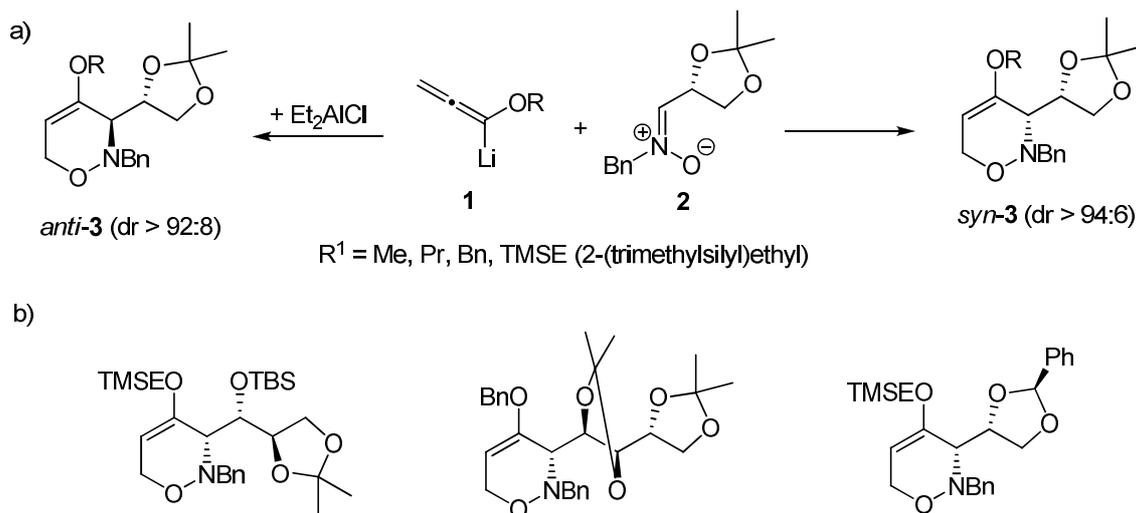
Lithiierte Alkoxyallene als Bausteine für die Synthese enantiomerenreiner 1,2-Oxazine

Die Addition lithiiertes Alkoxyallene an Elektrophile erlaubt die Darstellung einer Reihe von Heterocyclen wie Furane, Pyrrole, Pyridine, Oxazole,²³ Imidazole, Pyrimidine²⁴ und 1,2-Oxazine (Schema 3).²⁵



Schema 3. Repräsentative Heterocyclenklassen, die ausgehend von lithiiertem Alkoxyallen darstellbar sind.

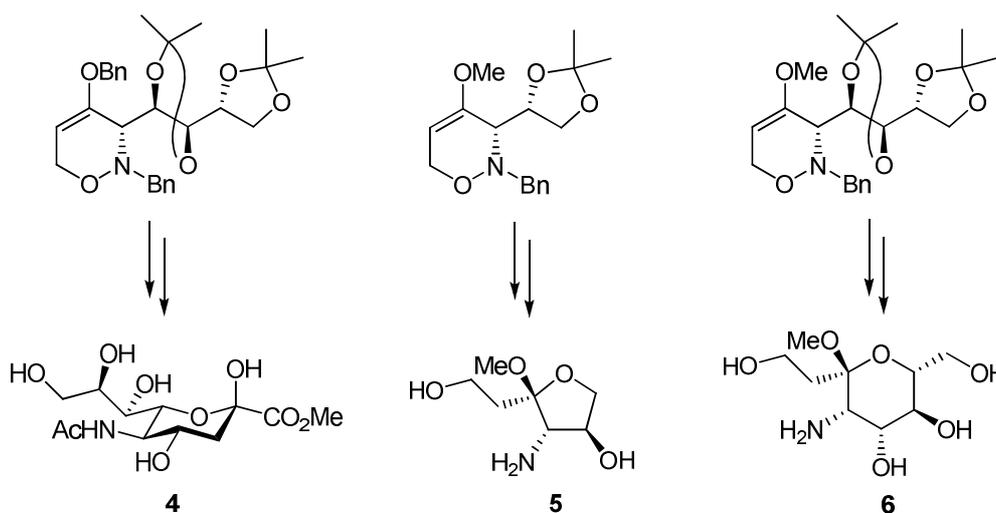
Die Synthese der 1,2-Oxazine erfolgt dabei durch [3+3]-Cyclisierung der lithiierten Alkoxyallene mit chiralen, meist aus einfachen Kohlenhydraten dargestellten Nitronen.²⁶ Die Stereoselektivität der Reaktion kann in einigen Fällen durch Veränderung der Reaktionsbedingungen gut gesteuert werden, so dass entweder das *syn*- oder *anti*-konfigurierte 1,2-Oxazin erhalten wird (Schema 4a). Während ohne Zusatz von Lewis-Säure die Reaktion mit dem vom Glycerinaldehyd abgeleiteten Nitron **2** hoch *syn*-selektiv verläuft, führt eine Präkomplexierung des Nitrons zu einer Konformationsänderung und damit ausschließlich zum *anti*-konfigurierten Produkt. In Schema 4b sind einige Beispiele von 1,2-Oxazinen skizziert, die auf diese Weise hergestellt wurden.



Schema 4. Synthese von enantiomerenreinen 1,2-Oxazinen durch Addition lithierter Alkoxyallene an chirale Aldonitrone.

1,2-Oxazine in der Synthese von Aminozuckern

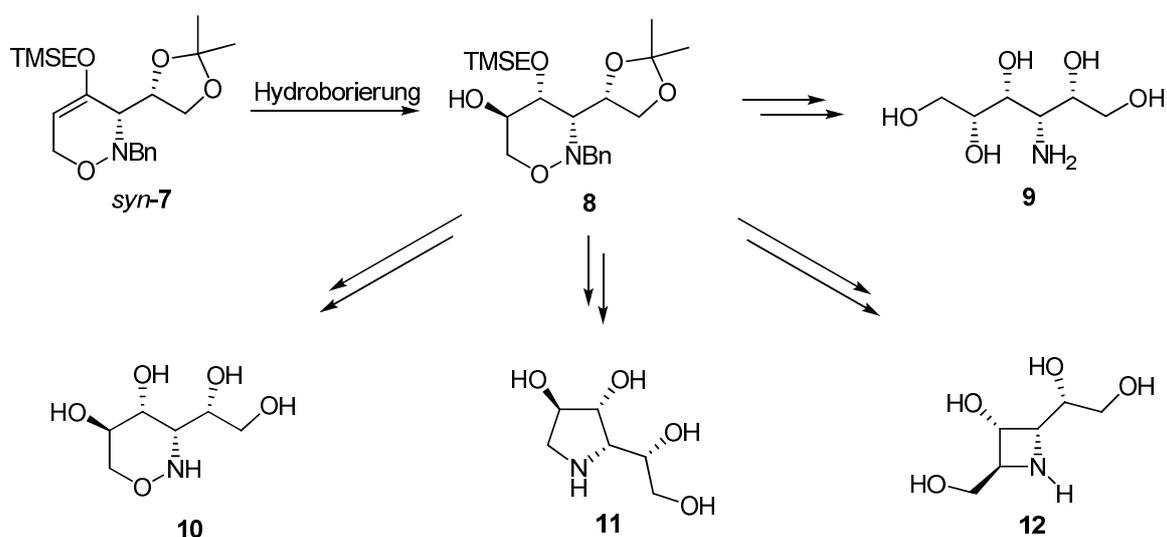
Es stellte sich heraus, dass die beschriebenen 1,2-Oxazine einen hohen Wert für die Synthese verschiedener Klassen von Aminozuckern und Kohlenhydratmimetika besitzen.²⁷ So wurde beispielsweise eine grundsätzlich sehr flexible Synthese von *N*-Acetylneuraminsäure **4** ausgearbeitet, die einen Zugang zu vielen Analoga ermöglichen sollte (Schema 5).²⁸ Andererseits wurden durch einfache säurekatalysierte Cyclisierungen neue Didesoxyaminozuckerderivate wie Verbindungen **5** und **6** hergestellt.²⁹ Als Schlüsselschritt diente dabei in allen Beispielen eine reduktive Spaltung der N,O-Bindung, die als Entschützen eines 1,4-Aminoalkohols gesehen werden kann.



Schema 5. Synthese von *N*-Acetylneuraminsäure **4** sowie der neuen Dideoxyaminozuckerderivate **5** und **6**.

1,2-Oxazine in der Synthese potentieller Glycosidaseinhibitoren

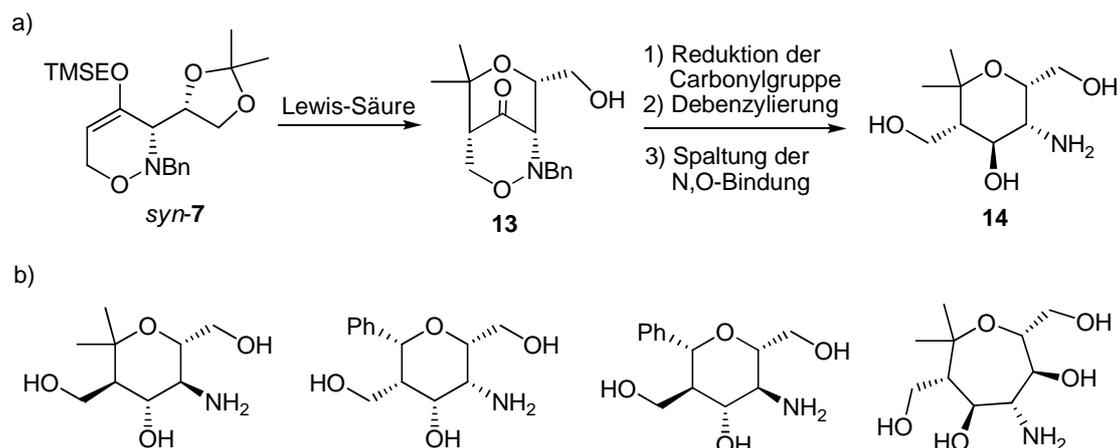
Einen Zugang zu potentiellen oder bekannten Glycosidaseinhibitoren eröffnete eine Hydroborierung der 1,2-Oxazine. Die Hydroborierung der Enolethereinheit von *syn-7* ergab beispielsweise das hydroxylierte Produkt **8**, das durch Entschützen oder intramolekulare Substitutionsreaktionen in das Aminopolyol **9** und die polyhydroxylierten Heterocyclen **10-12** übergeführt wurde (Schema 6).³⁰⁻³² Während das Pyrrolidinderivat **11** bereits ein bekannter L-Fucosidaseinhibitor ist, könnten auch Verbindungen wie das vollständig entschützte 1,2-Oxazinderivat **17** sowie das polyhydroxylierte Azetidin **12** interessante Eigenschaften in der Inhibition von Glycosidasen zeigen.



Schema 6. Synthese der polyhydroxylierten Verbindungen **9-12** ausgehend von Hydroborierungsprodukt **16**.

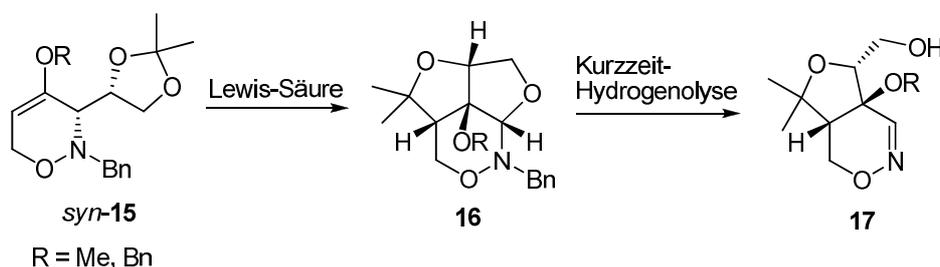
1,2-Oxazine in der Synthese neuartiger Kohlenhydratmimetika

Eine weitere Transformation der 1,2-Oxazine führte über eine Lewis-Säure-induzierte Umlagerung zu funktionalisierten Aminopyranen, die als Kohlenhydratmimetika aufgefasst werden können.³³ Durch Behandlung mit Lewis-Säure ging 1,2-Oxazin *syn-7* in einer aldolartigen Cyclisierung in das bicyclische Produkt **13** über, das anschließend durch Reduktion der zentralen Carbonyleinheit sowie hydrogenolytische Spaltung der N,O-Bindung in Aminopyran **14** übergeführt wurde (Schema 7a). Durch Einsatz verschieden konfigurierter und substituierter 1,2-Oxazine konnte mithilfe dieser Sequenz eine Reihe von Aminopyran- und Aminooxepanderivate erhalten werden (Schema 7b).



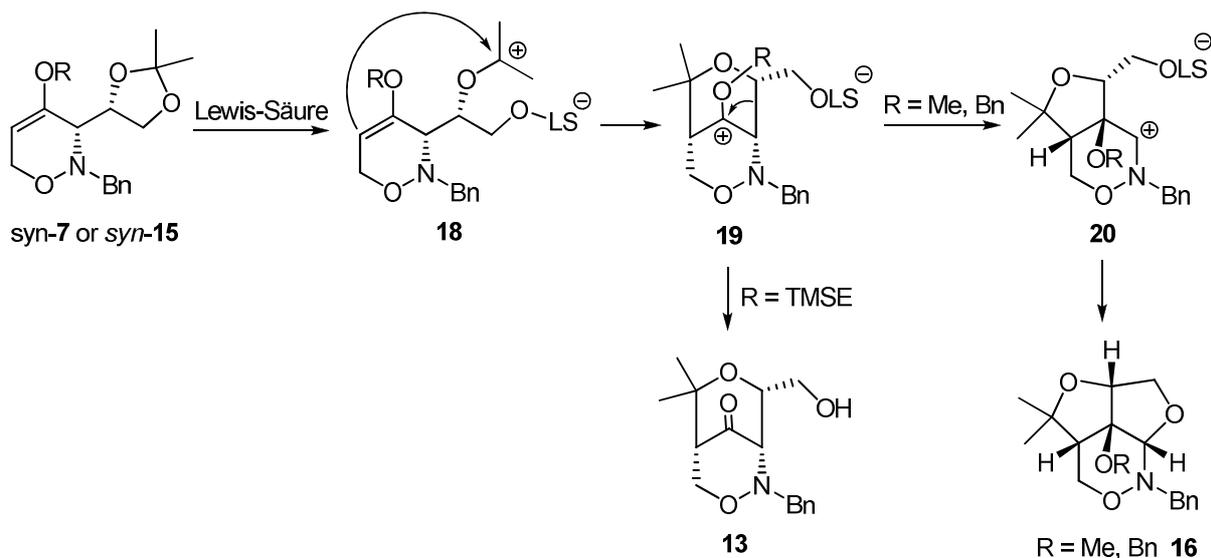
Schema 7. a) Stereoselektive Synthese von Aminopyran **14**. b) Repräsentative Beispiele für weitere Kohlenhydratmimetika zugänglich aus 1,2-Oxazinen.

Die Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,2-Oxazinen *syn-15* mit anderen 4-Alkoxysubstituenten nahm dagegen einen komplizierteren Verlauf, der in der Bildung der tricyclischen Produkte **16** resultierte (Schema 8).³⁴ Nachfolgende Kurzzeit-Hydrogenolyse der Umlagerungsprodukte ergab die neuartigen Tetrahydro-1*H*-furo[3,4-*d*]-1,2-oxazine **17**.



Schema 8. Lewis-Säure-induzierte Umlagerung der 1,2-Oxazine *syn-15* in tricyclische Produkte **16**.

Der Mechanismus der beschriebenen Umlagerungen ist in Schema 9 skizziert. Koordination der Lewis-Säure an das distale Dioxolansauerstoffatom der 1,2-Oxazine *syn-7* und *syn-15* führt durch Ringöffnung des Ketals zur Ausbildung eines stabilisierten Carbeniumions **18**, das in einer intramolekularen Addition an die Enoether-Doppelbindung in das bicyclische Schlüsselintermediat **19** übergeht. Abhängig von der Natur des Substituenten R sind anschließend zwei verschiedene Reaktionswege möglich. Im Fall der 2-(Trimethylsilyl)ethoxygruppe entsteht durch eine schnelle Fragmentierung in Ethen und eine TMSX-Spezies das Keton **13**. Einfache Alkoxygruppen wie die Methoxy- oder Benzyloxygruppe können dagegen keine rasche Fragmentierung eingehen, so dass die



Schema 9. Mögliche Reaktionswege zu den Produkten **13** und **16**.

Reaktion einen komplizierteren Verlauf nimmt. Stattdessen erfolgt eine 1,2-Alkylverschiebung zu dem besser stabilisierten kationischen Intermediat **20**, aus dem schließlich nach Cyclisierung die tricyclischen *N,O*-Acetale **16** entstehen.

Die aus den 1,2-Oxazinen dargestellten Kohlenhydratmimetika (Schema 7) weisen einige Bindungsmotive auf, die für starke Aminoglycosid-RNS-Interaktionen von Bedeutung sind (Abbildung 7). Durch Einbau der Aminopyran-Bausteine in potentielle Aminoglycosidmimetika könnten auf diese Weise auch neue antibakterielle Wirkstoffe entwickelt werden.

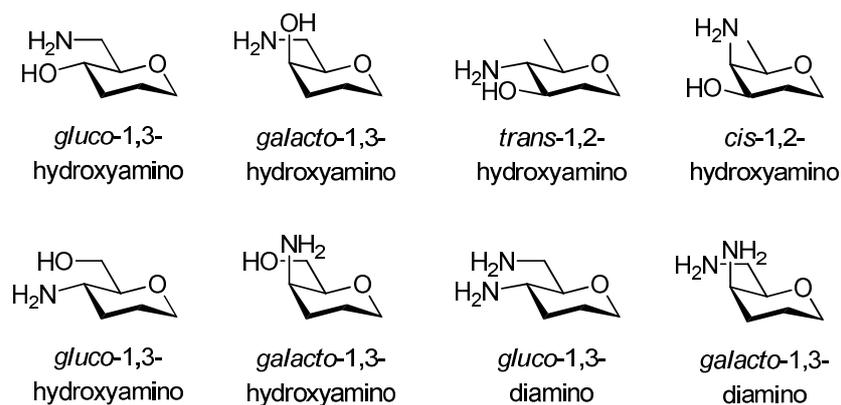
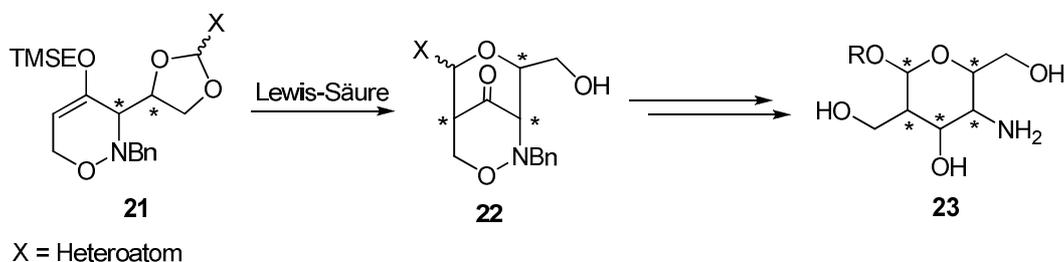


Abbildung 7. Von Wong³⁵ und Chang³⁶ vorgeschlagene Bindungsmotive für starke Aminoglycosid-RNS-Wechselwirkungen.

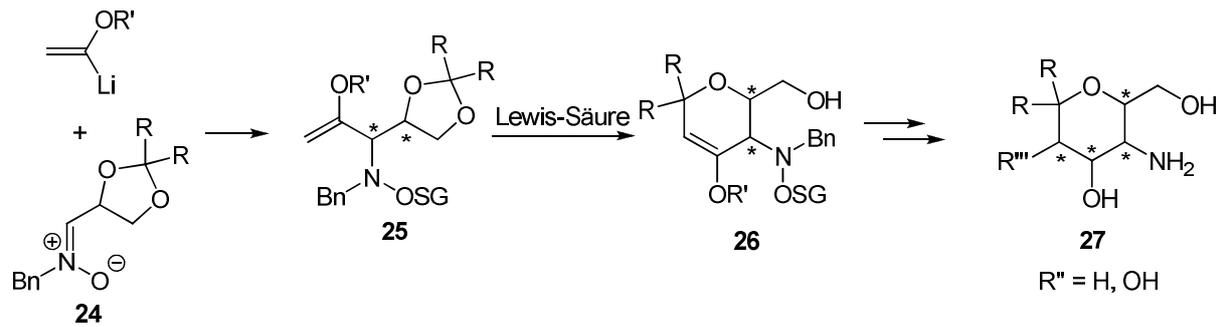
AUFGABENSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Dissertationsarbeit war die Entwicklung neuer Synthesewege zu enantiomerenreinen Aminopyranen und verwandten Aminozuckerderivaten. Dabei sollte auf den früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe Reißig zur Lewis-Säure-induzierten Umlagerung von 1,2-Oxazinen aufgebaut werden. Durch Einsatz neuartiger 1,2-Oxazine **21**, die anstelle einfacher Alkyl- oder Arylsubstituenten am Dioxolanring ein Heteroatom (z.B. X = SR) tragen, könnte mithilfe einer Lewis-Säure-induzierten Umlagerung ein Zugang zu Acetalen wie den 1-alkoxysubstituierten Aminopyranen **23** ermöglicht werden (Schema 10). Diese weisen nun ein anomeres Zentrum auf und stellen somit „echte“ Kohlenhydrate, das heißt Pyranosederivate, dar.



Schema 10. Geplante Synthese der Aminozuckerderivate **23**.

Die Synthese neuartiger Aminopyranderivate **27** sollte durch eine ähnliche Strategie erfolgen (Schema 11). Durch eine zuvor unbekannte stereodivergente Addition lithierter Enolether an die Nitrone **24** sollten 1,3-dioxolanylsubstituierte Enolether **25** dargestellt werden, die in einer Lewis-Säure-induzierten Cyclisierung 3,6-Dihydro-2*H*-pyrane **26** ergeben könnten. Transformationen an der Enoletherdoppelbindung wie saure Hydrolyse oder Dihydroxylierung würden anschließend die Synthese von Aminopyranen **27** ermöglichen, die als Mimetika verschieden substituierter und konfigurierter 4-Aminozucker aufgefasst werden können.



$\text{R} = \text{Alkyl, Aryl}$

Schema 11. Geplante Synthese der Aminopyranderivate **27**.

Weiterhin sollten die dargestellten Aminopyranderivate an multivalente Kerne konjugiert werden. Die auf diese Weise synthetisierten multivalenten Kohlenhydratmimetika sollten neue Informationen über die außergewöhnlich starke Bindung polysulfatierter Verbindungen an Selektine liefern.

Publikationen

1. ***“Indium Trichloride Mediated Cleavage of Acetonides in the Presence of Acid-Labile Functional Groups - Enhancing the Synthetic Utility of 1,3-Dioxolanyl-Substituted 1,2-Oxazines”***

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

F. Pfrengle, V. Dekaris, L. Schefzig, R. Zimmer, H.-U. Reißig, *Synlett* **2008**, 2965-2968.

Das erste Kapitel beschreibt eine neue Methode zur milden Entschützung von Isopropyliden-geschützten 1,2-Diolen. Die Methode wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation entwickelt und auf verschiedene Acetonid-geschützte 1,2-Oxazine und Kohlenhydratderivate angewandt. Die Experimente zu den Einträgen 1-4 sowie 13-14 der Tabelle 1 wurden in dieser Dissertation durchgeführt, während die Einträge 5-12 von den Co-Autoren ergänzt wurden.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/synlett/doi/10.1055/s-0028-1083628>

2. „*Stereodivergente De-novo-Synthese verzweigter Aminozucker durch Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,2-Oxazinen*“

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

F. Pfrengle, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3211-3215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3165-3169.

Das zweite Kapitel beschreibt die Synthese von Kohlenhydraten mit ungewöhnlichen Aminozuckereinheiten durch Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,2-Oxazinen. Für die Darstellung der benötigten 1,2-Oxazine wurde die im ersten Kapitel entwickelte Methode zur milden Hydrolyse von Acetoniden genutzt. Alle Arbeiten außer der Kristallstrukturanalyse und ihrer Berechnung (Prof. D. Lentz) wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführt.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/122278749/abstract>

3. *„Internally Protected Amino Sugar Equivalents from Enantiopure 1,2-Oxazines: Synthesis of Variably Configured Carbohydrates with C-Branched Amino Sugar Units“*

Dieses Kapitel wurde zur Publikation bei folgender Zeitschrift angenommen:

F. Pfrengle, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.*, angenommen zur Publikation.

Das dritte Kapitel beschreibt detaillierte Ausführungen und weitere Beispiele zu der im zweiten Kapitel beschriebenen Synthese C-verzweigter Aminozucker. Die Synthese wurde auf weitere Konfigurationsisomere erweitert und die Vielseitigkeit der Strategie durch die Darstellung eines bivalenten Aminozuckerderivats sowie einer glycosylierten Aminosäure unterstrichen.

Der Originalartikel wird erhältlich sein unter:

<http://www3.interscience.wiley.com/journal/123581157/issue>

Für Reprint- oder PDF-Anfragen kontaktieren Sie bitte den Korrespondenzautor (Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig).

4. „*A New Ring Closure Approach to Enantiopure 3,6-Dihydro-2H-pyrans – Stereodivergent Access to Carbohydrate Mimetics*”

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

F. Pfrengle, D. Lentz, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5534-5537.

Das vierte Kapitel beschreibt eine Cyclisierung 1,3-dioxolanylsubstituierter Hydroxylaminderivate in enantiomerenreine Dihydropyrane, die in neuartige Kohlenhydratmimetika übergeführt werden können. Die Synthese basiert konzeptionell auf den Arbeiten zur Lewis-Säure-induzierten Umlagerung von 1,2-Oxazinen aus dem zweiten Kapitel. Alle Arbeiten außer der Kristallstrukturanalyse und ihrer Berechnung (Prof. D. Lentz) wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführt.

Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/o1902354f>

5. *„Addition of lithiated enol ethers to nitrones and subsequent Lewis acid induced cyclizations to enantiopure 3,6-dihydro-2H-pyrans – An approach to carbohydrate mimetics“*

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

F. Pfrengle, H.-U. Reißig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6. doi:10.3762/bjoc.6.75.

Das fünfte Kapitel beschreibt detaillierte Ausführungen und weitere Beispiele zu der im vierten Kapitel beschriebenen Synthese enantiomerenreiner Dihydropyrane. Dabei wurden neue Substrate dargestellt und mit Lewis-Säure cyclisiert. Weitere Folgereaktionen zu einem Epoxypyran und zu multivalenten Kohlenhydratmimetika wurden realisiert.

Der Originalartikel ist verfügbar unter:

<http://www.beilstein-journals.org/bjoc/single/articleFullText.htm?publicId=1860-5397-6-75&vt=f&bpn=home>

6. „*Amino sugars and their mimetics via 1,2-oxazines*“

Dieses Kapitel wurde in folgender Zeitschrift publiziert:

F. Pfrengle, H.-U. Reißig, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 549-557.

Das sechste Kapitel fasst die Synthese verschiedener Aminozucker und deren Mimetika ausgehend von 1,2-Oxazinen in einem Übersichtsartikel zusammen. Dieser beinhaltet die in dieser Dissertation erzielten Ergebnisse zur Synthese C-verzweigter Aminozucker durch Lewis-Säure-induzierte Umlagerung von 1,2-Oxazinen.

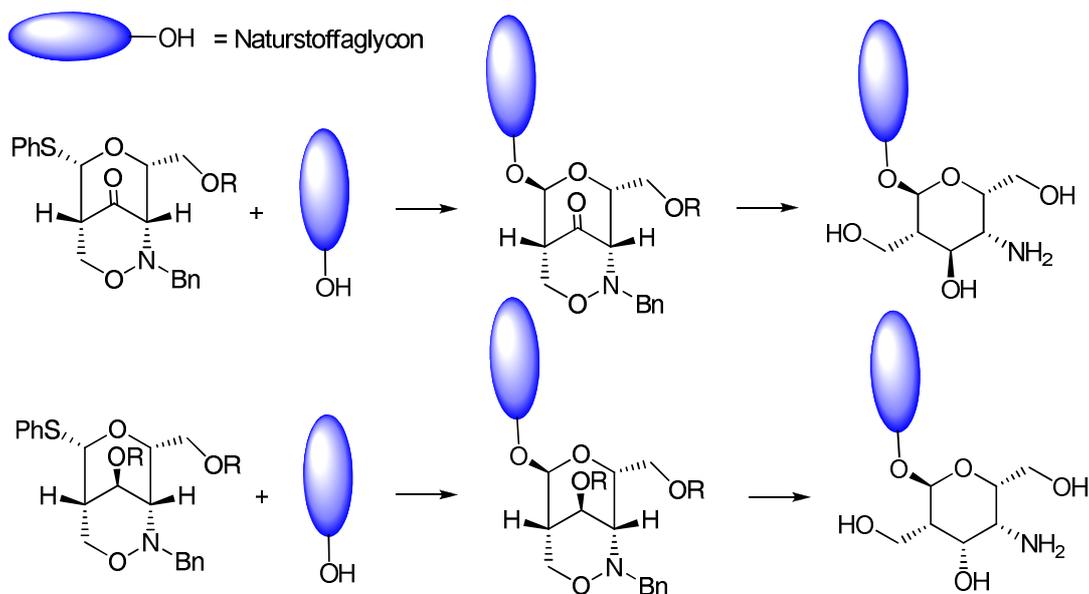
Der Originalartikel ist erhältlich unter:

<http://www.rsc.org/Publishing/Journals/CS/article.asp?doi=b914356d>

Ausblick

1. *Einsatz der Umlagerungsprodukte als Glycosyldonoräquivalente in der Synthese von Naturstoffanaloga*

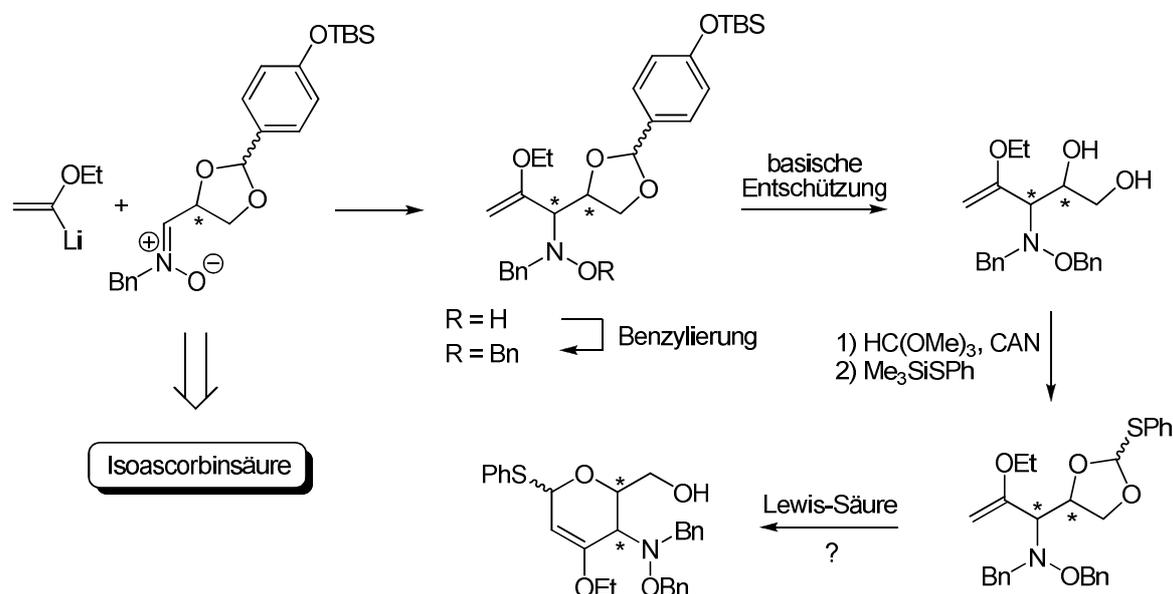
Die Lewis-Säure-induzierte Umlagerung 1,3-dioxolanylsubstituierter 1,2-Oxazine führte zu bicyclischen Produkten, die als Glycosyldonoräquivalente eingesetzt werden konnten. Durch Einsatz von Naturstoffglyconen als Glycosylakzeptoren sollte es möglich sein, in einer Glycodiversifizierungsstrategie neue Naturstoffanaloga mit C2-verzweigten 4-Aminozuckereinheiten darzustellen.



2. *Synthese neuartiger 4-Aminozucker*

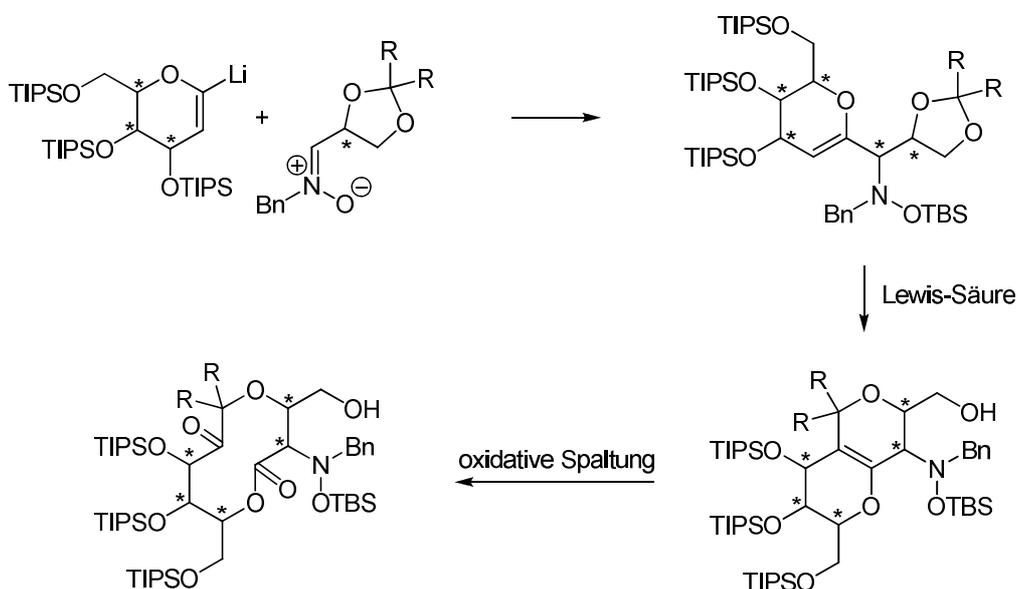
Während eine Lewis-Säure-induzierte Umlagerung phenylthio-substituierter 1,2-Oxazine die erfolgreiche Synthese ungewöhnlicher C2-verzweigter 4-Aminozucker erlaubte, konnte durch Cyclisierung geeigneter 1,3-dioxolanylsubstituierter Enoether ein neuer Zugang zu enantiomerenreinen Dihydropyranen gefunden werden. Durch die Kombination beider Ansätze sollte die Synthese phenylthio-substituierter Dihydropyrane möglich sein, die nach Glycosidierungsreaktionen eine Reihe neuer 4-Aminozucker zugänglich machen sollte. Hierfür muss allerdings die Schutzgruppenstrategie geändert werden, um stets über

orthogonale Schutzgruppen zu verfügen. Dies könnte zum Beispiel durch Schutz des 1,2-Diols mit einer *p*-TBSO-substituierten Benzylidengruppe ermöglicht werden.³⁶ Eine Synthese des entsprechenden Nitrons sollte ausgehend von Isoascorbinsäure leicht möglich sein.³⁷



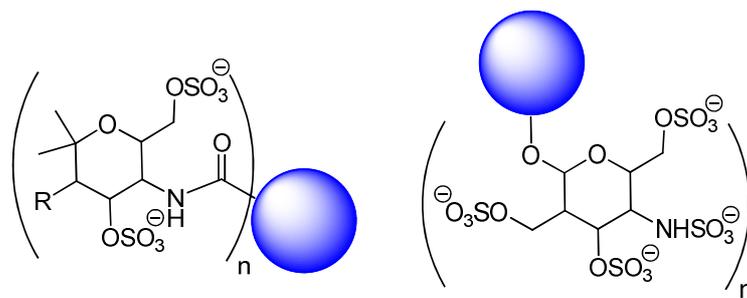
3. Synthese neuer polyhydroxylierter Heterocyclen

Durch Einsatz weiterer lithierter Enolether in der Addition an Aldonitrone sollten nach anschließender Cyclisierung neue enantiomerenreine Dihydropyrane darstellbar sein. So könnte beispielsweise die Addition von lithiierten Glycalen³⁸ zu Hydroxylaminderivaten führen, die zu polyhydroxylierte Heterocyclen cyclisiert werden können.



4. *Multivalente Präsentation der dargestellten Aminopyrane und Evaluierung ihrer Anwendungsmöglichkeiten als selektive Selektininhibitoren.*

Einige der dargestellten Verbindungen zeigten in ihrer sulfatierten Form als Liganden von Goldnanopartikeln interessante Eigenschaft in ihrer multivalenten Bindung an Selektine. Zwei Verbindungen wurden zudem bereits an einen trivalenten Kern konjugiert. Diese und weitere multivalente Aminopyranderivate könnten in zukünftigen Arbeiten sulfatiert werden, um neue Informationen über die Anzahl und geometrische Anordnung für gute Bindungseigenschaften benötigter Sulfatgruppen zu erhalten. Dazu könnten Spacer mit unterschiedlicher Valenz und Flexibilität zum Einsatz kommen. Weiterhin wäre es interessant, durch das Verwenden unterschiedlicher Aminopyranderivate die Abhängigkeit der Selektivität in der Bindung an P- und L-Selektin von der Geometrie der Aminopyrane weiter zu untersuchen.



Literaturverzeichnis

1. S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press: Oxford, **1983**.
2. *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinay), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
3. J. S. Thorson, T. Voigt, in *Carbohydrate-based Drug Discovery*, Vol. 2 (Hrsg.: C.-H. Wong), WILEY-VCH, Weinheim, **2003**, 685-712.
4. D. Levine, *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *24*, 5-12.
5. J. Drak, N. Iwasawa, S. Danishefsky, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1991**, *88*, 7464-7468.
6. A. Heifetz, R. W. Keenan, A. D. Elbein, *Biochemistry* **1979**, *18*, 2186-2192.
7. M. Kaul, D. S. Pilch, *Biochemistry* **2002**, *41*, 7695-7706.
8. T. K. Stage, K. J. Hertel, O. C. Uhlenbeck, *RNA – A Publication of the RNS-Society* **1995**, *1*, 95-101.
9. a) J. Zhou, G. Wang, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 279-316. b) D. Kahne, C. Leimkuhler, W. Lu, C. Walsh, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425-448. c) P. Sears, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446-2471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300-2324.
10. M. Ge, Z. Chen, H. R. Onishi, J. Kohler, L. L. Silver, R. Kerns, S. Fukuzawa, C. Thompson, D. Kahne, *Science* **1999**, *284*, 507-510.
11. F.-S. Liang, S.-K. Wang, T. Nakatani, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6658-6662; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6496-6500.
12. C. Zhang, B. R. Griffith, Q. Fu, C. Albermann, X. Fu, I. K. Lee, L. Li, J. S. Thorson, *Science* **2006**, *313*, 1291-1294.
13. D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3194-3206.
14. *Carbohydrate Mimics – Concepts and Methods* (Hrsg.: Y. Chapleur), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**.
15. E. E. Simanek, G. J. McGarvey, J. A. Jablonowski, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 833-862.
16. a) M. P. Bevilacqua, R. M. Nelson, *J. Clin. Invest.* **1993**, *91*, 379-387. b) D. Vestweber, J. E. Blanks, *Physiol. Rev.* **1999**, *79*, 181-213.

17. J. Dervede, S. Enders, H.-U. Reißig, M. Roskamp, S. Schlecht, S. Yekta, *Chem. Commun.* **2009**, 932-934.
18. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, (Hrsg.: A. E. Stütz), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
19. a) A. Kirschning, M. Jesberger, K.-U. Schöning, *Synthesis* **2001**, 507-540. b) X. Yu, G. A. O'Doherty, in *ACS Symposium Series: Chemical Glycobiology* (Hrsg.: X. Chen, R. Halcomb, P. G. Wang), **2008**, 3-28. c) P. Vogel in *The Organic Chemistry of Sugars* (Hrsg.: D. E. Levy, P. Fugedi), Taylor and Francis Group/CRC Press, Boca Raton, FL, **2006**, 629-728.
20. J. M. Daubenspeck, H. Zeng, P. Chen, S. Dong, C. T. Steichen, N. R. Krishna, D. G. Pritchard, C. L. Turnbough, Jr., *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 30945-30953.
21. D. B. Werz, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6474-6476; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6315-6318.
22. H. Guo, G. A. O'Doherty, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5298-5300; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5206-5208.
23. F. Pfrenge, H.-U. Reißig, *Chem. Soc. Rev.* **2010** 39, 549-557.
24. T. Lechel, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5432-5435.
25. T. Lechel, S. Möhl, H.-U. Reißig, *Synlett* **2009**, 1059-1062.
26. M. Brasholz, H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 45-56.
27. a) W. Schade, H.-U. Reißig, *Synlett* **1999**, 632-634. b) M. Helms, W. Schade, R. Pulz, T. Watanabe, A. Al-Harrasi, L. Fisera, I. Hlobilova, G. Zahn, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1003-1019.
28. B. Bressel, H.-U.-Reißig, *Org. Lett.* **2009**, 11, 527-530.
29. B. Bressel, B. Egart, A. Al-Harrasi, R. Pulz, H.-U. Reißig, I. Brüdgam, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 467-474.
30. V. Dekaris, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2009**.
31. R. Pulz, A. Al-Harrasi, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2353-2355.
32. V. Dekaris, H.-U. Reißig, *Synlett* **2010**, 42-46.
33. a) A. Al-Harrasi, H.-U. Reißig, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6383-6387; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6227-6231. b) A. Al-Harrasi, F. Pfrenge, V. Prisyazhnyuk, S. Yekta, P. Koóš, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2009**, 11632-11641.
34. F. Pfrenge, A. Al-Harrasi, I. Brüdgam, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 282-291.

35. J. Wang, C.-W. T. Chang in *Aminoglycoside Antibiotics: From Chemical Biology to Drug Discovery* (Hrsg.: D. P. Arya), John Wiley & Sons, New York, **2007**, 141-180.
36. C.-H. Wong, M. Hendrix, D. D. Manning, C. Rosenbohm, W. A. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8319-27.
37. M. Kandziora, *Masterarbeit*, Freie Universität Berlin, **2010**.
38. K. Yosuke, H. Osajima, K. Shimada, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3817-3821.
39. a) C. Jäkel, K. H. Dötz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2167-2173. b) P. Lesimple, J.-M. Beau, G. Jaurand, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6201-6204.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Möglichkeit, ein so begeisterndes Thema zu bearbeiten. Vielen Dank für die intensive Betreuung und gleichermaßen große Freiheit in der Forschung. Ich denke, dass ich sehr viel von Ihnen gelernt und Ihnen Vieles zu verdanken habe.

Herrn Prof. Dr. Peter Seeberger danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Ich danke Herrn Dr. Reinhold Zimmer für seine freundliche and kompetente Hilfe in allen fachlichen und organisatorischen Belangen sowie das präzise Korrekturlesen diverser Manuskripte, das so viel kostbare Zeit in Anspruch nimmt. Frau Carin Kietzmann danke ich für ihre Hilfe in administrativen Belangen. Weiterhin möchte ich allen Arbeitsgruppenmitgliedern für das entspannte und anregende Arbeitsklima bedanken. Insbesondere die Zusammenarbeit mit all meinen jetzigen und ehemaligen Laborkollegen, namentlich Dr. Caterina Murruzzu, Dr. Jens Högermeier, Dr. Tilman Lechel, Hülya Özbek, Christian Eidamshaus, Maja Kandziora und Christoph Bentz, hat mir eine großartige Zeit beschert.

Herrn Prof. Dr. Dieter Lentz danke ich ganz herzlich für die Aufnahme und Berechnung der Kristallstrukturanalysen.

Dr. Meike Roskamp, Prof. Dr. Sabine Schlecht, Dr. Sven Enders und Dr. Jens Dervedde möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der Entwicklung neuer Selektin-Inhibitoren danken.

Für die Anfertigung der unzähligen Spektren und Analysen danke ich allen Mitgliedern der Service-Einrichtungen des Instituts für Chemie und Biochemie.

Daniel Nikolic, Martha Kozakowski, Rebecca Getman, Maja Kandziora, Philipp Holstein und Oliver Reimann haben mich im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten oder Forschungspraktika

tatkräftig experimentell unterstützt. Unsere Zusammenarbeit hat mir immer große Freude bereitet. Vielen Dank dafür!

Ich danke dem Fonds der chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Chemiefonds-Stipendiums.

Vielmals danke ich auch Herrn Christoph Olbrich (Facharzt für Handchirurgie) für das Flickern der Strecksehne meines rechten Zeigefingers, das die erfolgreiche Fortführung dieser Arbeit deutlich erleichtert hat.

Ein großer Dank geht an den Aich, den ich, seit wir im ersten Semester gemeinsam angefangen haben, Chemie zu studieren, einfach nicht mehr los geworden bin, sowie an all meine anderen Freunde für ihre Unterstützung und die schöne Zeit, die wir zusammen verbracht haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die immer für mich da sind.