



Ralf Schwörer (Autor)

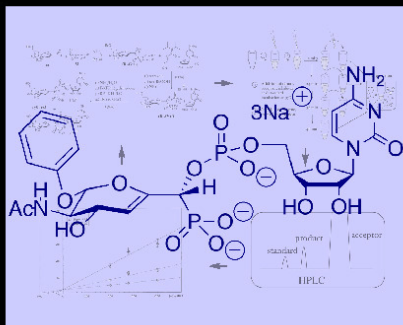
## Sialyltransferase-Inhibition

Synthese und Evaluierung von Übergangszustandsanaloga der CMP-N-Acetylneuraminsäure als Sialyltransferase-Inhibitoren

Ralf Schwörer

## Sialyltransferase-Inhibition

Synthese und Evaluierung von Übergangszustandsanaloga der  
CMP-N-Acetylneuraminsäure als Sialyltransferase-Inhibitoren



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2847>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Kohlenhydratchemie und Glycobiologie . . . . .	1
1.1.1	Biosynthese von Glycokonjugaten . . . . .	5
1.1.2	Glycosyltransferasen in <i>N</i> - und <i>O</i> -Glycosylierung . . . . .	8
1.1.3	Sialyltransferasen . . . . .	10
1.2	Sialinsäuren . . . . .	12
1.2.1	Vorkommen und Struktur von Sialinsäuren . . . . .	12
1.2.2	Biologische Funktionen . . . . .	16
1.2.3	Sialinsäuren in Physiologie und Pathophysiologie . . . . .	16
1.2.4	Sialinsäuren und Immunreaktion . . . . .	18
1.2.5	Sialinsäuren und Krebs . . . . .	19
1.3	Enzyminhibition . . . . .	20
1.3.1	Inhibitionsarten . . . . .	20
1.3.2	Enzym-Inhibitor-Wechselwirkungen . . . . .	22
1.3.3	Inhibitor-design . . . . .	24
1.4	Sialyltransferase-Inhibitoren . . . . .	25
1.5	Aufgabenstellung . . . . .	27
<b>2</b>	<b>Synthesen übergangszustandsanaloger Sialyltransferase-Inhibitoren</b>	<b>29</b>
2.1	Generelle Synthesestrategie . . . . .	30
2.1.1	Phosphorsäurediestersynthesen . . . . .	32
<b>3</b>	<b>Aromatische Ringsysteme als Basis übergangszustandsanaloger Sialyltransferase-Inhibitoren</b>	<b>35</b>
3.1	Eine Phenoxyphenylgruppe als Neuraminsäuremimetikum . . . . .	36
3.2	Inhibitoren aus Chinolinaldehyd . . . . .	37
3.3	Einführung einer weiteren Säurefunktion . . . . .	41
3.4	Ein alternativer Zugang zum bekannten Phenylderivat . . . . .	43
<b>4</b>	<b>Disubstratanaloge Inhibitoren</b>	<b>47</b>
4.1	Synthese von 6-Phenacyl-Galactosen . . . . .	48
4.1.1	Untersuchungen zur Einführung der Phenacylgruppe . . . . .	48
4.1.2	Aufklärung der Regiochemie der Produkte . . . . .	52
4.2	Einführung der Phosphonatgruppe . . . . .	53

4.3	Abschluss der Disubstratanalogasyntesen . . . . .	56
4.3.1	CMP-Einführung an einem tertiären Alkohol . . . . .	56
4.3.2	Entschützung . . . . .	57
<b>5</b>	<b>Glucosamin als Sialinsäuremimetikum</b>	<b>61</b>
5.1	Synthese von Aldehyden aus Glucosamin . . . . .	62
5.2	Synthese der geschützten Zielverbindungen . . . . .	66
5.3	Konfigurationsbestimmung . . . . .	69
5.3.1	Die absolute Konfiguration der Hydroxymethylphosphonate . . . . .	69
5.3.2	Konfiguration der Dienstrukturen . . . . .	71
<b>6</b>	<b>Exkurs: Synthese von CMP-Kdo-Analoga</b>	<b>73</b>
6.1	Darstellung eines CMP-Kdo-analogen Inhibitors . . . . .	74
6.2	Eliminierung zu Dien-Strukturen . . . . .	74
6.3	Biologische Untersuchungen . . . . .	76
<b>7</b>	<b>Inhibition</b>	<b>79</b>
7.1	Testverfahren . . . . .	79
7.1.1	Bekannte Sialyltransferase-Assays . . . . .	79
7.1.2	Verwendetes Assay-System . . . . .	82
7.2	Ergebnisse und Vergleich . . . . .	85
7.2.1	Ergebnisse der $K_i$ -Bestimmungen der synthetisierten Verbindungen	85
7.2.2	Vergleich verschiedener aromatischer Systeme . . . . .	89
7.2.3	Untersuchungen zum Einfluss von Ladungen . . . . .	91
7.2.4	Disubstratanaloga . . . . .	92
7.2.5	„En“- und „Dien“-Strukturen . . . . .	93
7.2.6	Struktur-Wirkungsbeziehungen . . . . .	94
<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>97</b>
8.1	Allgemeines . . . . .	97
8.2	Beschreibung der Versuche . . . . .	100
<b>9</b>	<b>Abbildung der Spektren</b>	<b>141</b>
9.1	NMR- und Massenspektren . . . . .	141
9.2	Lineweaver-Burk-Diagramme . . . . .	208
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>219</b>
<b>Anhang A:</b>	<b>Übersicht über <math>\alpha</math>-(2,6)-Sialyltransferase-Inhibitoren</b>	<b>227</b>

A.1 Übergangszustandsanaloge Inhibitoren . . . . .	227
A.2 Substratanaloge Inhibitoren . . . . .	235
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>241</b>