

Inositate

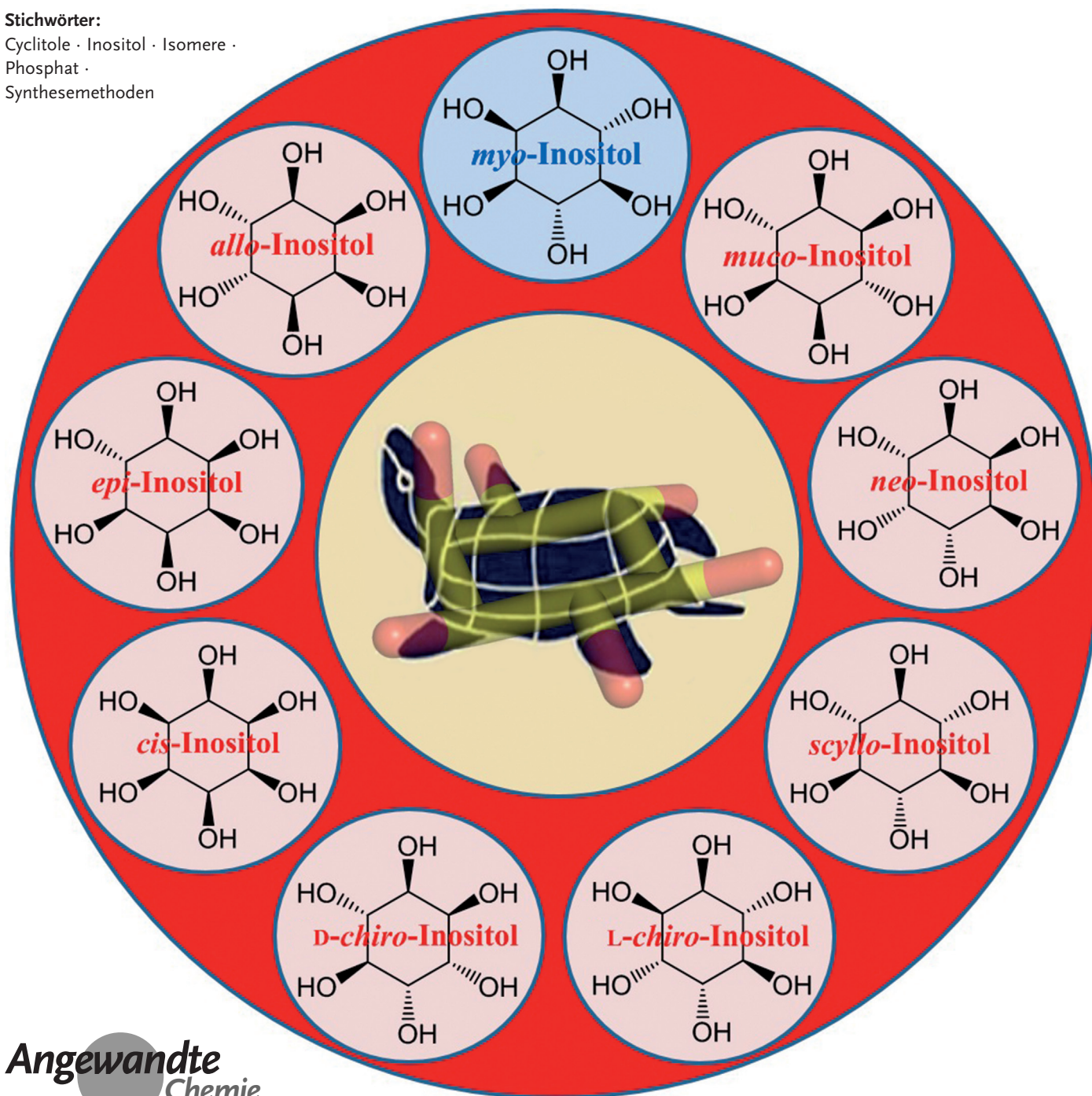
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201502227
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201502227

Die „anderen“ Inositate und ihre Phosphate: Synthese, Biologie und Medizin (sowie jüngste Fortschritte in der *myo*-Inositolchemie)

Mark P. Thomas, Stephen J. Mills und Barry V. L. Potter*

Stichwörter:

Cyclitole · Inositol · Isomere ·
Phosphat ·
Synthesemethoden



Zelluläre Signalkaskaden über Inositolphosphate, insbesondere über den sekundären Botenstoff myo-Inositol-1,4,5-trisphosphat und über die Phosphoinositide, umfassen ein riesiges Gebiet der Zellbiologie. Unter den neun 1,2,3,4,5,6-Cyclohexanhexolisomeren ist myo-Inositol vorherrschend, während die „anderen“ Inositole (cis-, epi-, allo-, muco-, neo-, L-chiro-, D-chiro- und scyllo-) und ihre Derivate seltener sind oder nicht in der Natur vermutet wurden. Vor kurzem wurden jedoch neo- und D-chiro-Inositolhexakisphosphate in terrestrischen und aquatischen Ökosystemen entdeckt, was zeigt, wie lückenhaft unser Wissen über die Herkunft und möglichen biologischen Funktionen solcher Stereoisomere, einer vorherrschenden Gruppe in der Natur vorkommender organischer Phosphate, und der Inositole als Ausgangsverbindungen ist. Einige „andere“ Inositole sind medizinisch bedeutsam, wie scyllo-Inositol (bei neurodegenerativen Erkrankungen) und D-chiro-Inositol (bei Diabetes). Es ist an der Zeit, Funktionen und Anwendungsmöglichkeiten der „anderen“ Isomere und ihrer Derivate zu erforschen, vor allem mit Methoden, die für die myo-Inositole inzwischen gut etabliert sind.

1. Einleitung

myo-Inositol (**1**; cis-1,2,3,5-trans-4,6-Cyclohexanhexol) und seine Derivate, insbesondere die Phosphate, sind in der Biologie allgemein bekannt. Die Verbindungen haben vielerlei Funktionen in den verschiedenen Organismengruppen^[1], darunter die Regulation der Ionenkanaldurchlässigkeit,^[2] der Phosphatkonzentrationen,^[3] der Stoffwechselflüsse,^[4] der Transkription, von mRNA-Export und -Translation,^[5] der Insulinsignalgebung, der Embryonalentwicklung^[6] und von Stressreaktionen.^[7] myo-Inositol ist auch ein Bestandteil der in die Membranen eingebauten Phosphatidyl-inositole.^[8] Aufsätze über die unterschiedlichen Funktionen der myo-Inositole und ihrer Derivate werden laufend veröffentlicht.^[9]

Allerdings ist myo-Inositol nur eines von neun möglichen Strukturisomeren von Inositol (1,2,3,4,5,6-Cyclohexanhexol; Abbildung 1). Wie in der zentralen Überlagerung auf dem Frontispiz gezeigt, ist eine insbesondere unter Biochemikern verbreitete Eselsbrücke für die Struktur „Agranoffs Schildkröte“,^[*] wie in einem aktuellen Aufsatz erläutert wird.^[10] Zu den „anderen“ Inositolen gehören sieben Isomere, die natürlich vorkommen (scyllo-(**2**), muco-(**3**), epi-(**4**), neo-(**5**), allo-(**6**) und die beiden D-chiro-(**7**) und L-chiro-Inositole (**8**)) sowie eines, das in der Natur unbekannt ist, das cis-Inositol (**9**). Auf diese Verbindungen wird sich dieser Aufsatz konzentrieren und dabei Synthese sowie biologische und medizinische Funktionen einer jeden der Reihe nach behandeln. myo-Inositol und seine Derivate sind gut untersucht – eine Suche in PubMed ergab unter dem Suchbegriff „myo-Inositol“ mehr als 40000 Treffer, während bei den anderen Inositolen insgesamt weniger als 400 Zitate gefunden wurden.

Die Anregung für diesen Aufsatz lieferten Resultate aus einer unserer Veröffentlichungen, in der wir über den Nachweis von neo- und D-chiro-Inositolhexakisphosphaten in ter-

restrischen und aquatischen Ökosystemen mit ³¹P-NMR-Spektroskopie berichteten.^[11] Dieser Artikel und ein themenverwandter Kommentar machten deutlich, wie wenig wir über Herkunft und biologische Funktionen der Inositolhexakisphosphat-Stereoisomere wissen, obwohl sie zu den am weitesten verbreiteten organischen Phosphaten in der Umwelt gehören.^[12] Es ist davon auszugehen, dass diese Wissenslücke auch die zugrundeliegenden Inositolstereoisomere und alle davon abgeleiteten Polyphosphate und andere Derivate umfasst.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1645
2. Allgemeine Syntheserouten zu den anderen Inositolen	1646
3. Biologischer Überblick	1652
4. scyllo-Inositol	1652
5. D-chiro-Inositol	1655
6. L-chiro-Inositol	1659
7. epi-Inositol	1660
8. neo-Inositol	1661
9. muco-Inositol	1662
10. allo-Inositol	1663
11. cis-Inositol	1664
12. myo-Inositol	1664
13. Zusammenfassung und Ausblick	1675
14. Glossar	1677

[*] Prof. Dr. B. V. L. Potter

Department of Pharmacology, University of Oxford
Mansfield Road, Oxford OX1 3QT (Vereinigtes Königreich)
E-Mail: barry.potter@pharm.ox.ac.uk

Dr. M. P. Thomas, Dr. S. J. Mills
Department of Pharmacy & Pharmacology, University of Bath
Claverton Down, Bath BA2 7AY (Vereinigtes Königreich)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201502227> zu finden.

[*] Schildkrötenmotiv adaptiert mit freundlicher Genehmigung aus *Inositol Phosphates and Derivatives*, ACS Symposium Series 463 (1991), cover, Allen B. Reitz (Hrsg.). Copyright (1991), American Chemical Society.

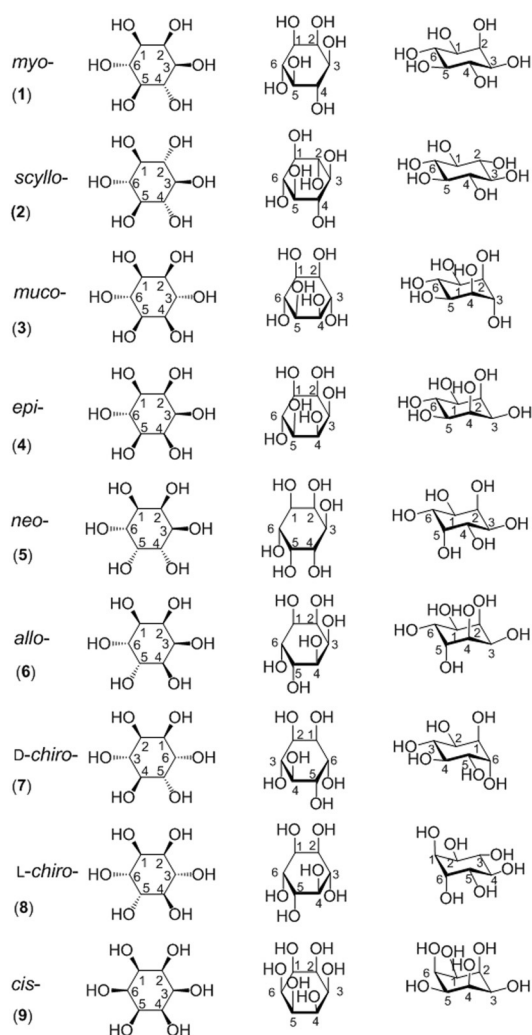


Abbildung 1. Die Strukturen der Inositolisomere. Von jedem Inositolisomer sind drei Projektionen gezeigt: In der ersten Spalte findet sich die Mills-Projektion, in der zweiten die Haworth-Projektion und in der dritten eine realistischere, dreidimensionale Struktur (die nicht unbedingt die stabilste sein muss). Die Nummerierung der Ringkohlenstoffatome ist ebenfalls gezeigt.

In den letzten Jahren sind über Inositol und ihre Derivate mehrere Bücher erschienen;^[13] allerdings beschränken sie sich hauptsächlich auf *myo*-Inositol und seine Derivate.

Ein älterer Text erwähnt, dass über die anderen Inositol- und ihre Phosphate nur wenig bekannt sei.^[14] Uns ist keine aktuelle Publikation bekannt, in der versucht wird, das gesamte Wissen über die „anderen“ Inositol- knapp zusammenzufassen; dieser Aufsatz ist ein Versuch, diese Lücke in der Literatur zu schließen. Nach kurzen allgemeinen Abschnitten über Synthese und Biologie der Inositol- und ihrer Phosphate wird jedes Inositol genauer behandelt, insbesondere in Bezug auf seine chemische Synthese und seine Funktionen in Biologie und Medizin. Anschließend werden die Fortschritte in der *myo*-Inositolchemie seit 2010 betrachtet, um neue chemische Ansätze zu aufzuzeigen, die auf die Chemie der „anderen“ Inositol- übertragen werden könnten. Ein abschließender Abschnitt befasst sich dann mit möglichen Fragestellungen für weitere Untersuchungen. Aus Platzgründen entfällt eine Diskussion der Nomenklatur der Inositol- und ihrer Phosphate, doch wird dies im Detail in den Hintergrundinformationen (SI_1) nachgeholt. Aus dem gleichen Grund beschränkt sich die Diskussion von Biologie und Medizin in diesem Aufsatz hauptsächlich auf Säugetiere. Die Funktionen der „anderen“ Inositol- in Gruppen außerhalb der Säugetiere (und in der Umwelt) werden ebenfalls im Detail in den Hintergrundinformationen (SI_2) dargestellt.

2. Allgemeine Syntheserouten zu den „anderen“ Inositolen

Die folgenden Themenbereiche wurden bereits in früheren Übersichtsartikeln behandelt: das regioselektive Anbringen und Abspalten von Schutzgruppen an Inositol-Hydroxygruppen;^[15] die chemische und chemoenzymatische Synthese von Desoxyfluorinositolen;^[16] die chemoenzymatische Synthese von Inositolen und ihren Analoga;^[17] und aktuelle Fortschritte in der Inositolchemie.^[18]

Die Syntheserouten für jedes der verschiedenen Inositol- werden in diesem Abschnitt beschrieben. Zunächst werden einige allgemeine Ansätze diskutiert, um die Anpassung einer vorgegebenen Route an die Synthese einer Reihe von Inositolen aus unterschiedlichen Zwischenprodukten zu veranschaulichen. Im Prinzip kann man alle Isomere vom *myo*-Inositol durch Inversion der Konfiguration an einem oder zwei Kohlenstoffatomen ableiten. Eine chemische Synthese von sechs der *meso*-Inositolisomere (*neo*-, *epi*-, *scyllo*-, *allo*-,



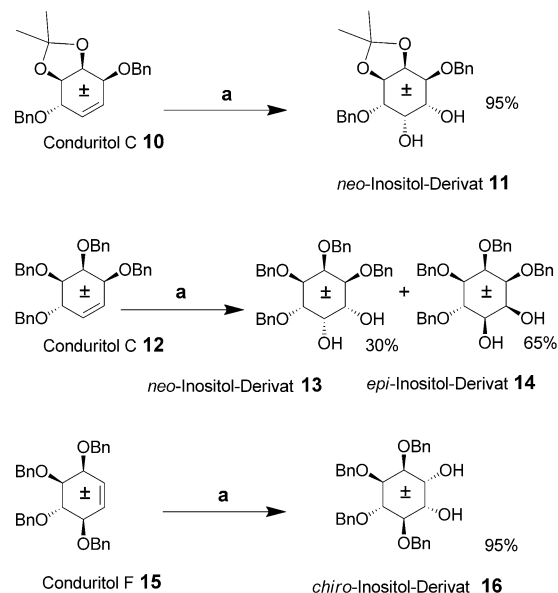
Barry Potter ist Professor für biologische und medizinische Chemie an der Oxford University und Wellcome Trust Senior Investigator mit Interesse an Signaltransduktion und der Suche nach Antitumor-Wirkstoffen. Er studierte Chemie in Oxford mit zusätzlichen Abschlüssen als DPhil und DSc. Nach Postdoktoraten in Oxford und am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen war er Lecturer an der Leicester University; danach wechselte er als Full Professor zur University of Bath. 2015 kehrte er nach Oxford zurück. Er war Mitbegründer von Sterix Ltd. und wurde in die UK Academy of Medical Sciences sowie die Academia Europaea gewählt.



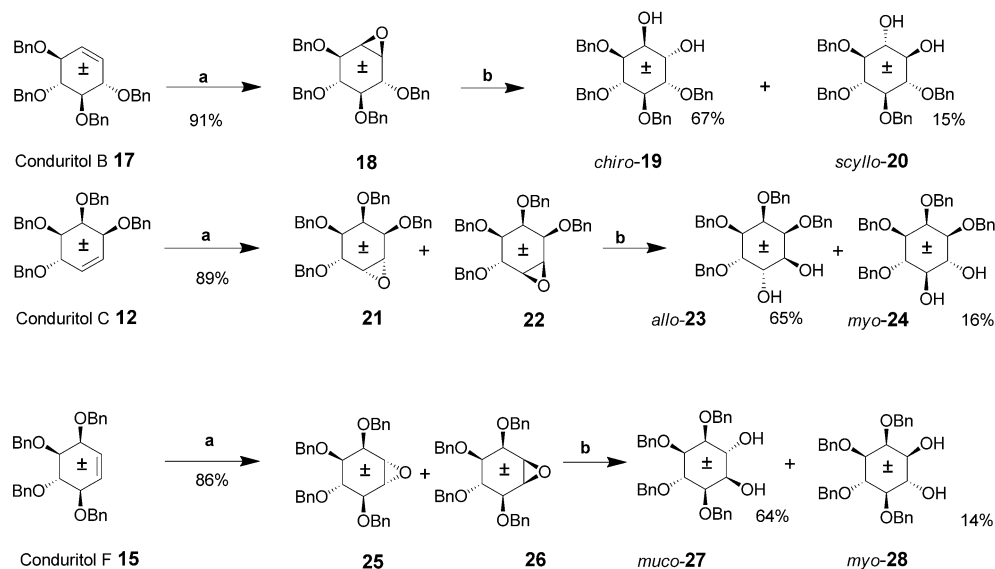
Mark Thomas hat einen Abschluss als B.Sc. (Biochemie, 1989, Wales), als PhD (Proteinchemie und Enzymologie, 1992, London) und als M.Sc. (Computerwissenschaften, 2000, Bristol). Er hat akademische Erfahrung in Proteinchemie, Enzymologie, Kristallisation und Kristallographie sowie akademische und industrielle Erfahrung in rechnergestützter Wirkstoffsuche, -design und -entwicklung.

myo- und *muco*-) und eine Synthese von racemischen *chiro*-Inositolderivaten aus *myo*-Inositol über Conduritolzweischstufen wurden bereits beschrieben.^[19] Die Synthesevorschrift zeigt eine schnelle und vielversprechende Route auf, um Inositolderivate im Multigramm-Maßstab aus den Zwischenprodukten in einer Eintopfreaktion zu erhalten. Ein *cis*-Inositolderivat wurde ebenso, allerdings auf anderem Wege, aber aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien hergestellt. Ursprünglich wurden die benzylierten Conduritolverstufen für die Umwandlung in Inositolderivate eingesetzt. In vielen Fällen waren die entstehenden Produkte jedoch unlöslich; daher wurden die zunächst verwendeten Benzoylschutzgruppen durch Benzylgruppen ersetzt. Die Conduritoll-C- und Conduritoll-F-Derivate wurden in benzylierte Inositolverbindungen überführt, aus denen durch Hydrogenolyse die entsprechenden Inositole freigesetzt wurden. Das Conduritoll-C-Derivat **10** wurde zu einem *cis*-Diol, dem *neo*-Inositolderivat **11**, in 95 % Ausbeute dihydroxyliert. Das *epi*-Inositolderivat **14** wurde gemeinsam mit einem *neo*-Inositolderivat **13** durch Dihydroxylierung der Conduritoll-C-Verbindung **12** unter den gleichen Bedingungen erhalten. In ähnlicher Weise, nämlich durch Dihydroxylierung des Conduritoll-F-Derivats **15**, fiel das racemische, tetrabenzylierte *chiro*-Inositolderivat **16** in guter Ausbeute an.

Die benzylierten Derivate der Conduritole B (**17**), C (**12**) und F (**15**) wurden in Gegenwart von Iod und Silber(I)-oxid epoxidiert (Schema 2). Aus dem Conduritoll-B-Derivat **17** entstand in hoher Ausbeute das Epoxid **18**, das mit Säure zum racemischen 1,4,5,6-Tetra-*O*-benzyl-



Scheme 1. Reaktionsbedingungen: a) OsO₄, NMO, Aceton (aq).



Scheme 2. Reaktionsbedingungen: a) I₂, Ag₂O, Dioxan (aq), 90 °C; b) CF₃COOH (aq), THF, 50 °C.

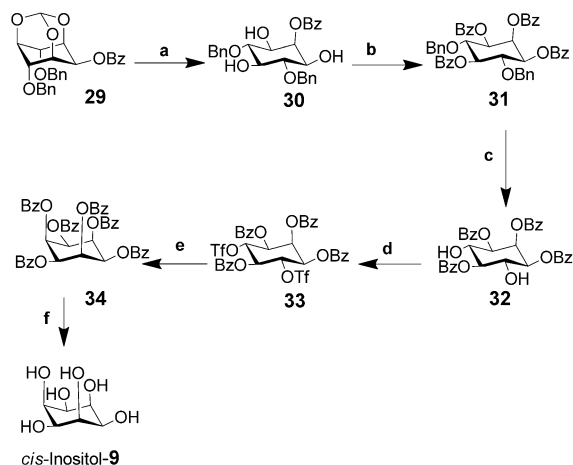


Stephen Mills erhielt 1991 einen MPhil von der University of Leicester und 1994 den PhD der University of Bath bei Professor Barry V. L. Potter. Nach kurzer Unterbrechung setzte Stephen Mills die wissenschaftliche Arbeit im Jahr 2000 fort. Seine Interessen umfassen unter anderem die Synthese neuer Verbindungstypen, die den Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptor modulieren, sowie die Hemmung und Charakterisierung der Inositol-5-phosphatase-Enzymfamilie.

chiro-inositol (**19**) und zum racemischen 1,2,3,4-Tetra-*O*-benzyl-scyllo-inositol (**20**) geöffnet wurde. Demgegenüber entstand bei der Epoxidierung der Derivate von C (**12**) ein Gemisch der Epoxide **21** und **22**; aus F (**15**) resultierte das Epoxidgemisch aus **25** und **26**. Die Epoxidderivate **21** und **22** wurden sauer zu racemischem 1,2,3,6-Tetra-*O*-benzyl-allo-inositol (**23**) und racemischem 1,2,3,4-Tetra-*O*-benzyl-myoinositol (**24**) hydrolysiert. Die saure Ringöffnung der Epoxide **25** und **26** lieferte racemisches 1,2,5,6-Tetra-*O*-benzyl-muco-inositol (**27**) und racemisches 2,3,4,5-Tetra-*O*-benzyl-myoinositol (**28**). Die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen von diesen Derivaten wird nicht diskutiert, weil durch einfache Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Kohle

als Katalysator die entsprechenden Inositol- in hohen Ausbeuten anfallen.

cis-Inositolhexabenzoat (**34**) wurde in fünf Stufen aus 2-*O*-Benzoyl-4,6-di-*O*-benzyl-*myo*-inositolorthoformiat (**29**) hergestellt; es war nicht über den Conduritolweg zugänglich (Schema 3). Der Orthoester wurde unter sauren Bedingungen zu 2-*O*-Benzoyl-4,6-di-*O*-benzyl-*myo*-inositol (**30**) hy-



Schema 3. Reaktionsbedingungen: a) PTSA, MeOH, Rückfluss; b) BzCl, Pyr., 91 %; c) Pd(OH)₂/C, MeOH, (50 psi) H₂, 96 %; d) Tf₂O, CH₂Cl₂, Pyr., -42 °C → RT, 89 %; e) KOBz, DMSO, 100 °C, 32 %; f) Base (Teilschritt ist in der Originalliteratur nicht enthalten). Einige axiale Bindungen sind verlängert dargestellt, damit die Substituentenbezeichnungen nicht überlappen.

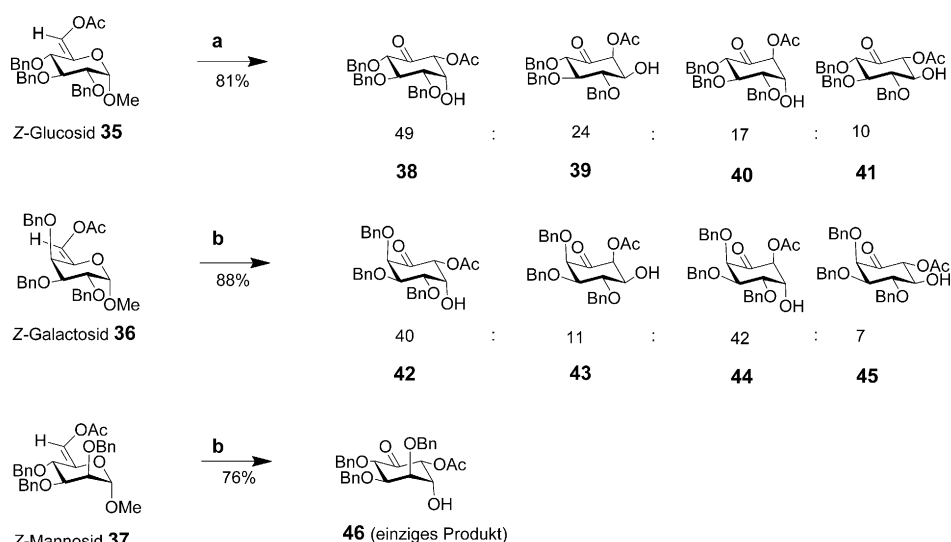
drolisiert und anschließend zu 1,2,3,5-Tetra-*O*-benzoyl-4,6-di-*O*-benzyl-*myo*-inositol (**31**) benzyliert. Durch Hydrogenolyse der Benzylgruppen wurden die Hydroxygruppen freigelegt (**32**) und mit Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid zum Zwischenprodukt **33** umgesetzt. Diese Zwischenstufe wurde mit Kaliumbenzoat in DMSO erhitzt. Dabei entstand das *cis*-Inositol-derivat **34**. Nach basischer Abspaltung der Schutzgruppen fiel *cis*-Inositol **9** an.^[19]

Alle neun Inositoldiastereomere wurden aus drei verschiedenen Pyranosiden (Glucose, Galactose und Mannose) als Ausgangsmaterialien hergestellt (Schemata 4 und 5).^[20] Die Kosten der Ausgangsverbindungen und die inhärente Chiralität dieser Verbindungen machen diese Synthese von Inositolderivaten sehr vielversprechend, besonders bei den *D*- und *L*-*chiro*-Inositolen. Umsetzungen an den funktionellen Gruppen der Zwischenstufen ermöglichen geeignet geschützte Verbindungen und machen alle

Inositol- und ihre Phosphate zugänglich. Die Zucker wurden in die 6-*O*-Acetyl-5-enpyranoside **35**, **36** und **37** als Vorstufen umgewandelt, die danach in einer Ferrier-Carbocyclisierung mit PdCl₂ in chirale substituierte Cyclohexanone überführt wurden. Bei dem Glucosederivat wurde das *Z*-Isomer **35** mit PdCl₂ in wässrigem Dioxan behandelt, um die Umwandlung zu den Cyclohexanonen in 81 % Ausbeute und im Mengenverhältnis von 49:24:17:10 für **38**, **39**, **40** und **41** auszulösen. Das *E*-Isomer reagierte unter diesen Bedingungen überhaupt nicht. Ähnlich sind die Verhältnisse beim Galactosid-*Z*-Isomer bei vergleichbaren Reaktionsbedingungen (Dioxan/Wasser 2:1); es entsteht eine Mischung von Cyclohexanon-derivaten in einem Verhältnis von 40:11:42:7 für **42**, **43**, **44** und **45** in einer Gesamtausbeute von 88 %. Das *E*-Isomer des Galactosids (nicht gezeigt) ergab ein Gemisch mit ähnlichen Mengenverhältnissen, aber in schlechten Ausbeuten. Das *Z*-Isomer des Mannosids führte zu einem einzigen Produkt **46** in 76 % Ausbeute. Das *E*-Isomer des Mannosids (nicht gezeigt) lieferte ebenfalls das einzelne Produkt **46**, aber in niedrigerer Ausbeute.

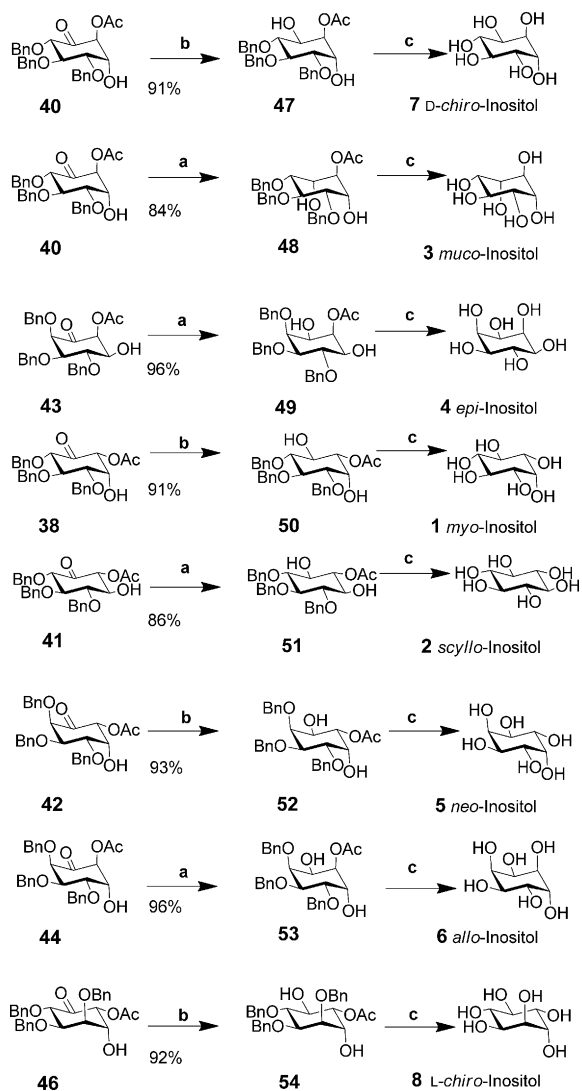
Acht der neun Inositol- wurden durch stereoselektive Reduktion der Carbonylgruppe zu einer axialen oder einer äquatorialen Hydroxygruppe mit nachfolgender alkalischer Hydrolyse und Hydrogenolyse der Benzylgruppen hergestellt. *cis*-Inositol (**9**) konnte nicht direkt in drei Schritten aus einem der Zwischenprodukte gewonnen werden und wurde daher in sechs Stufen aus dem Zwischenprodukt **38** synthetisiert.

Die Verbindung **38** (Schema 6) wurde mit Natriumborhydrid in Methanol zum axialen Alkohol und dem *epi*-Inosi-



Schema 4. Reaktionsbedingungen: a) 5 Mol-% PdCl₂, Dioxan/H₂O 4:1, 81 %; b) 5 Mol-% PdCl₂, Dioxan/H₂O 2:1.

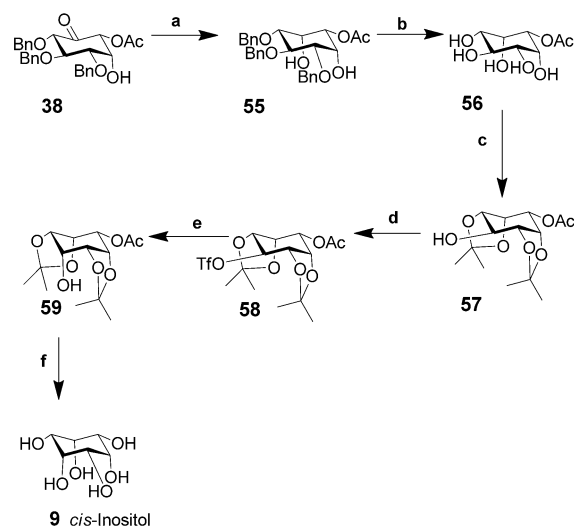
tolderivat **55** reduziert. Die Hydrogenolyse, wie sie bei anderen Zwischenprodukten beschrieben wurde (Schema 5), führte zum Acetat **56**, das mit Isopropyliden-Schutzgruppen zum Intermediat **57** umgesetzt wurde. Die Blockierung der freien Hydroxygruppe mit Triflat ergab **58**. Bei der anschlie-



Scheme 5. Reaktionsbedingungen: a) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 30 min; bis zu 99:1 gewünschtes Produkt; b) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ (5.0 Äquiv), MeCN, AcOH, 0°C , 3 h, bis zu 99:1 gewünschtes Produkt; c) NaOH, MeOH, 0°C , dann $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , MeOH.

Benden Inversion aus der äquatorialen in die axiale Position und der folgenden Hydrolyse der Trifluoracetylgruppe entstand das *cis*-Inositolderivat **59**. Aus diesem wurde durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen *cis*-Inositol (**9**) freigesetzt.

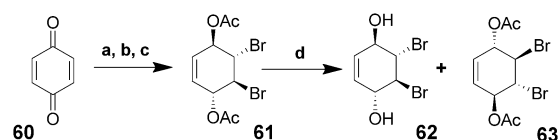
Die Überführung von *p*-Benzochinon (**60**; Schema 7) in sieben der neun Inositle (*cis*-Inositol (**9**) und *muco*-Inositol (**3**) ließen sich so nicht synthetisieren) wurde bereits 2003 beschrieben.^[21] Im entsprechenden Artikel wird zwar berichtet, wie die *meso*-Inositle aus racemischen Vorstufen (die kristallin und einfacher zu verarbeiten sind) gewonnen werden können, doch wurden die Zwischenprodukte damals aufgelöst und danach bei Bedarf die Schutzgruppen zur Herstellung der *meso*-Verbindungen abgespalten. Es mag als Verschwendung erscheinen, aus chiralen Vorstufen *meso*-Inositle herzustellen, doch war das Ziel letztlich, chirale Inositolphosphate aus der gleichen Vorstufe für biologische



Scheme 6. Reaktionsbedingungen: a) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 30 min, 97%; b) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , MeOH, 12 h, quantitative Ausbeute; c) H_2SO_4 (konz.), $\text{Me}_2\text{C}=\text{O}$, 0°C , 1 h, 83%; d) TiF_4 , Pyridin, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 89%; e) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Cs}$, 18-Krone-6, Toluol, DMF, 80°C , 1.5 h, dann gesättigtes NaHCO_3 , RT, 1 h, 78% ausgehend von **57**; f) TFA, MeOH, 60°C , 3 h. Einige axiale Bindungen sind verlängert dargestellt, damit die Substituentenbezeichnungen nicht überlappen.

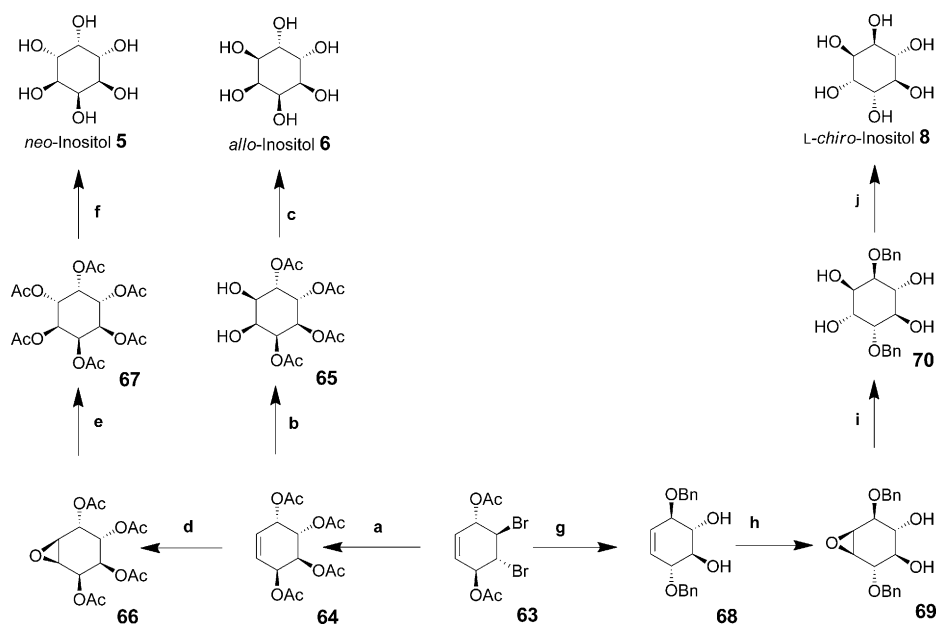
Tests zu produzieren, und es war einfacher, das gleiche gemeinsame chirale Intermediat zu verwenden. Die chiralen Derivate dienten auch dazu, die einzigen beiden chiralen Inositle, D- und L-*chiro*-Inositol (**7** bzw. **8**), zu synthetisieren.

Benzochinon (**60**) wurde bromiert, und die beiden Carbonylgruppen des Chinons wurden zu Alkoholen reduziert und dann zum Diacetat **61** acetyliert. Dieses wurde in Gegenwart von Schweinepankreaslipase (PPL), die in Phosphatpuffer suspendiert war, aufgelöst; es entstanden das vollständig desacetylierte Produkt **62** und das chirale Diacetat **63** (Schema 7).



Scheme 7. Reaktionsbedingungen: a) Br_2 , CHCl_3 , 0°C , (98%); b) NaBH_4 , Et_2O , $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ (88%); c) Pyridin, Acetanhydrid, über Nacht, (68%); d) PPL-Phosphatpuffer (pH 7), 4 Tage (38% von jeder Verbindung).

Verbindung **63** (Schema 8) nimmt eine zentrale Stellung für die Synthese weiterer Inositolderivate ein, darunter *neo*-Inositol, D- und L-*chiro*-Inositol und *allo*-Inositol. Zur Synthese von *allo*-Inositol (**6**) wurde **63** zehn Tage mit Natriumacetat in Essigsäure erhitzt. Dabei entstand das Conduritol-E-Derivat **64**, das zu **65** dihydroxyliert wurde. Daraus ließ sich durch katalytische Desacetylierung mit Natriummethoxid *allo*-Inositol (**6**) im Multigramm-Maßstab herstellen (Schema 8).



Scheme 8. Reaktionsbedingungen: a) NaOAc, AcOH (95 %), 10 Tage, 125 °C; Ac₂O, CH₂Cl₂, DMAP; b) RuCl₃, NaIO₄, MeCN; c) NaOMe, MeOH; d) (CF₃CO)₂O, H₂O₂, CH₂Cl₂, NaHCO₃; e) Ac₂O, Pyridin; f) NaOMe, MeOH, dann Wasser/NaOH; g) NaOBn, BnOH/THF (1:6:2.1), 13–14 h; h) (CF₃CO)₂O, H₂O₂, CH₂Cl₂, Na₂CO₃; i) H₂SO₄, Dioxan, H₂O; j) Pd/C, H₂, Ethanol/Wasser (1:1).

neo-Inositol (**5**) wurde aus Conduritit-E-tetraacetat (**64**) durch Epoxidierung zu **66** und Ringöffnung zu 2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-*neo*-inositol gewonnen. Dieses wurde zunächst zum *neo*-Inositolhexaacetat (**67**) acetyliert. Durch katalytische Desacetylierung entstand daraus *neo*-Inositol in fast quantitativer Ausbeute (Schema 8).

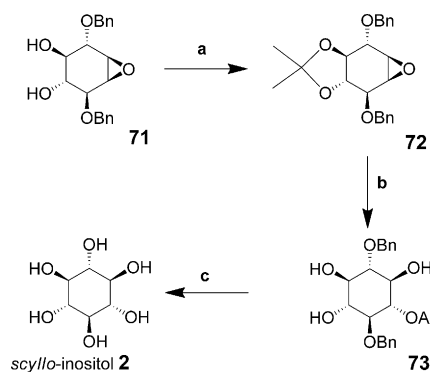
L-chiro-Inositol (**8**; Schema 8) wurde aus der Zwischenstufe **63** über ein Epoxidintermediat hergestellt, dessen Ring anschließend durch Reaktion mit Natriumbenzylat bei < 0 °C in Allylstellung geöffnet wurde. Beim Erwärmen auf Raumtemperatur fiel das chirale 1,4-Di-*O*-benzylconduritit-B-Derivat **68** in guter Ausbeute an. Epoxidierung von **68** mit nachfolgender Ringöffnung im Säuren ergab 2,5-Di-*O*-benzyl-*L*-chiro-inositol (**70**) in guter Ausbeute. Durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladium auf Kohle ließ sich daraus in fast quantitativer Ausbeute *L*-chiro-Inositol freisetzen. *D*-chiro-Inositol (**7**) wurde aus dem Enantiomer von **63** nach demselben Reaktionsschema hergestellt.

scyllo-Inositol (**2**; Schema 9) wurde synthetisiert, indem das Diol **71** mit einem Isopropylidenacetal als vollständig blockiertes Epoxid **72** geschützt wurde. Dieses wurde mit dem Natriumsalz von Allylalkohol geöffnet; dabei entstand das *scyllo*-Inositolderivat **73** in guter Ausbeute. Die Allylgruppe wurde isomerisiert und der entstehende Enoether unter sauren Bedingungen gespalten. Die Hydrogenolyse der verbleibenden Benzylgruppen mit Palladium auf Kohle als Katalysator lieferte *scyllo*-Inositol (**2**).

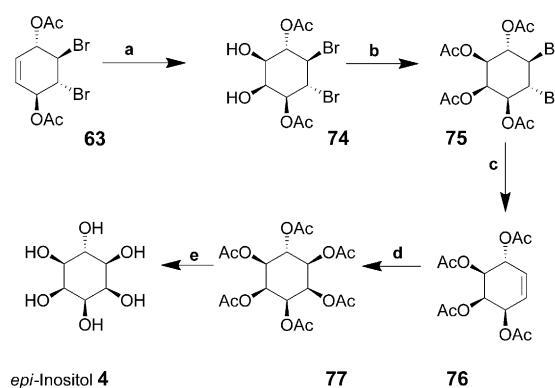
epi-Inositol (**4**; Schema 10) wurde von der wichtigen Vorstufe **63** abgeleitet. Dazu wurde diese in Gegenwart von Rutheniumtrichlorid mit Natriumperiodat zum *cis*-Diol **74** umgesetzt und zu **75** acetyliert. Die reduktive Abspaltung von Brom mit Zink führte zum Conduritit-C-tetraacetat-Derivat **76**. Die *cis*-Dihydroxylierung mit anschließender Acetylie-

rung ergab **77**; die Umsetzung mit Natriummethoxid und danach mit Natriumhydroxidlösung und Neutralisation hatte die vollständige Desacetylierung zur Folge. Es entstand *epi*-Inositol (**4**) in fast quantitativer Ausbeute.

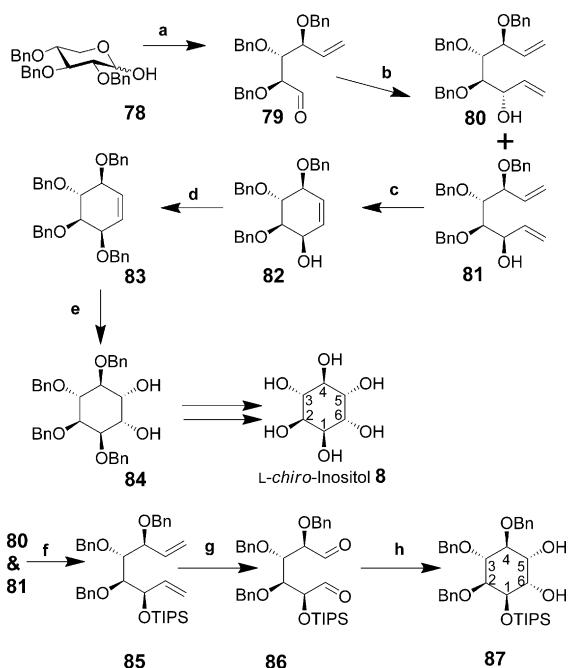
L-chiro-Inositol- und *D*-myo-Inositolderivate wurden aus 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-*D*-xylose (**78** in Schema 11) hergestellt, die in *myo*- und *L*-chiro-Inositol-Zwischenprodukte umgewandelt wurde.^[22–24] Verbindung **78** wurde über eine Wittig-Reaktion, gefolgt von einer Oxidation des primären Alkohols, in den Aldehyd **79** umgewandelt.^[25] In Gegenwart von Vinylmagnesiumbromid wurde überwiegend der *anti*-Alkohol gebildet (**80/81** 1:8), wobei sich die beiden Diene nicht trennen ließen. Beim Ringschluss der Verbindungsmischung (**80** und **81**) mit dem Grubbs-Katalysator ent-



Scheme 9. Reaktionsbedingungen: a) 2,2-Dimethoxypropan, Aceton, PPTS; b) 1. NaOAlI, 90 °C, 2. HCl; c) 1. Pd/C, MeOH; 2. HCl, 3. Pd/C, H₂.



Scheme 10. Reaktionsbedingungen: a) RuCl₃, NaIO₄, Acetonitril; b) Ac₂O, Pyridin; c) Zn, Et₂O, AcOH; d) 1. RuCl₃, NaIO₄, Acetonitril; 2. Ac₂O, Pyridin; e) NaOMe, MeOH.



Schema 11. Reaktionsbedingungen: a) $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$, THF, 45 °C, 10 h; dann COCl_2 , Me_2SO , CH_2Cl_2 , –78 °C, 20 min, Et_3N , –78 °C → RT; b) Vinylmagnesiumbromid, $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$, –78 °C, CH_2Cl_2 , 3 h; c) $[(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{RuCl}_2(\text{CHPh})]$ (CHPh = Benzyliden, Cy_3P = Tricyclohexylphosphan), 10 Mol-%, CH_2Cl_2 , 15 min, 99%; d) BnBr , DMF, NaH, 94%; e) OsO_4 , NMO, $\text{Me}_2\text{C}=\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1), 93%; f) TIPS-Cl, DMF, AgNO_3 , verschiedene Verbindungen (Ausbeute für den Einzelschritt nicht angegeben; sie beträgt 54 % über drei aufeinanderfolgende Stufen); g) O_3 , CH_2Cl_2 , Pyridin, dann Me_2S ; h) Sml_2 , $t\text{BuOH}$, THF, –78 °C, 3 h, dann 20 °C, ü. N.

standen die Conduritole B (nicht gezeigt) und F (**82** als Hauptprodukt). Die Benzilylierung von **82** ergab **83**, das zu 1,2,3,4-Tetra-*O*-benzyl-*L*-chiro-inositol (**84**) dihydroxyliert wurde.^[23] Wurden die Diene **80** und **81** andererseits silyliert, konnte das für die Weiterreaktion erforderliche **85** chromatographisch aus der Mischung isoliert werden. Durch anschließende Ozonolyse entstand der Dialdehyd **86**, der sofort in einer Pinakolkupplung in Gegenwart von Samariumiodid zum *L*-chiro-Inositol-derivat **87** umgesetzt wurde.^[24] Wurde **87** einer Desilylierung und Hydrogenolyse unterzogen, sollte *L*-chiro-Inositol in guter Ausbeute anfallen. Beide Enantiomere von **78** waren zugänglich, und das *L*-Xylosederivat sollte einen Weg zu den *D*-chiro-Inositol-Zwischenprodukten weisen, sodass sich hier eine geeignete Synthese für mehrere Inositol-derivate anbietet.

2.1. Zusammenfassung

Eine Reihe von allgemeinen Syntheseverfahren zur Herstellung mehrerer oder aller Inositle wurde in Abschnitt 2 vorgestellt. Ein Verfahren^[19] wurden in einer früheren Arbeit genutzt, in der alle Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch isoliert und weiterverwendet wurden.^[26] Zu diesen Verbindungen gehören drei benzoilylierte Isopropyliden- und Di-*O*-isopropyliden-geschützte Verbindungen, mit denen ein

preisgünstiger Weg zu den racemischen Derivaten von Conduritol B, C und F möglich war, sodass hier eine gute Methode zur Verfügung steht, um alle nichtchiralen Inositle zu synthetisieren. Die Benzoylgruppen wurden durch Benzylgruppen ersetzt, um die Bildung unlöslicher benzoilylierter Zwischenprodukte zu vermeiden. Von einem ökonomischen Blickwinkel aus verwertete die Synthese die in organischen Lösungsmitteln löslichen benzoilylierten Derivate, die normalerweise in den Lösungsmittelabfall gelangen. Das fast völlig unlösliche 3,6-Di-*O*-benzoyl-1,2:4,5-di-*O*-isopropyliden-*myo*-inositol-Derivat ist eine Vorstufe von Conduritol C. *cis*-Inositol kann nicht aus Conduritolderivaten hergestellt werden, sondern benötigt ein eigenes Ausgangsmaterial für die Synthese. Es ist ökonomisch sinnvoll, einige der *meso*-Inositle aus den benzoilylierten Isopropyliden-Zwischenprodukten zu synthetisieren, wenn man die Derivate erst aus dem Reaktionsgemisch isoliert hat.

Alle neun Inositolisomere können mit relativ wenigen Schritten über die Ferrier-II-Carbocyclisierung eines Pyranosid-Enolacetats aus Glucose, Galactose und Mannose synthetisiert werden.^[20] Für *cis*-Inositol sind sechs zusätzliche chemische Umsetzungen nach der Carbocyclisierung erforderlich. Dieses Verfahren ist das vollständigste, um jedes Inositol zu synthetisieren; der Ringschluss wird durch Palladium(II)-chlorid katalysiert. Dadurch wird die Reaktion weniger toxisch als die Originalvorschrift mit einem Quecksilber(II)-chlorid-Katalysator. Andererseits sind sieben von neun Inositolen achiral, und chirale Materialien bilden den Ausgangspunkt für die Synthese dieser achiralen Inositle. Das Endziel der Synthese ist allerdings, chirale Inositol-phosphatderivate herzustellen, die nicht auf dem Umweg über diastereomere Derivate getrennt werden müssen. Wenn mit temporären Schutzgruppen (z.B. *p*-Methoxybenzyl) Zwischenprodukte mit einem spezifischen Schutzgruppenmuster herstellbar sind und diese Schutzgruppen abgespalten werden können, ohne die verbleibenden Benzylgruppen anzutasten, können die freien Hydroxygruppen phosphoryliert werden. Durch eine allgemeine Abspaltung der restlichen Schutzgruppen setzt man dann das gewünschte phosphorylierte Inositol-derivat frei. Wägt man ab, erscheint die Synthese von Inositolen aus Kohlenhydratvorstufen als die vollständigste allgemeine Methode zur Herstellung aller Inositle; sie verdient Beachtung, wenn Chemiker und Biologen einige der seltenen Inositle benötigen.

Auch eine andere allgemeine Methode zur Synthese von Inositolen wurde beschrieben.^[21] Das entscheidende Zwischenprodukt ist die enantiomerenreine Verbindung **63**, aus der alle Inositol-derivate mit Ausnahme von *cis*- und *muco*-Inositolen herstellbar sind. *p*-Benzochinon ist billig und die einzige erforderliche Ausgangsverbindung für die Synthese von sieben der neun Inositle in Multigramm-Mengen, was das Verfahren zu einer sehr vielseitigen, von einer einzigen Substanz ausgehenden Synthese macht. Die Zwischenprodukte wurden aus dem racemischen Derivat von **63** durch enzymatische Umsetzung gewonnen. Damit steht ein Weg zur Verfügung, der *D*- und *L*-Enantiomere der anderen Inositol-derivate zugänglich macht. Einige der Reaktionen, wie die Umwandlung von **63** in **64**, verliefen recht langsam und brauchten zehn Tage bis zum vollständigen Reaktionsab-

schluss. Dieser Zeitbedarf könnte möglicherweise mit unterschiedlichen Salzarten wie Caesiumacetat verkürzt werden. Endziel der Synthese war, chirale Inositolphosphate mit *myo*- und *epi*-Konfiguration aus einfachen Ausgangsmaterialien herzustellen und außerdem *chiro*-, *neo*-, *scyllo*- und *allo*-Inositolhexakisphosphate in vernünftigen Mengen herzustellen, wie sie für biologische Untersuchungen benötigt werden. Außerdem gelang die Synthese aller Inositolisomere ausgehend von *p*-Benzochinon als Startsubstanz in weniger als zehn Stufen (einschließlich der Gemischtrennung).

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-D-xylose (**78**) ist der Ausgangspunkt für die Synthese von D-*myo*-Inositol- und L-*chiro*-Inositolderivaten, doch der Syntheseansatz lässt sich auch auf die Synthese anderer Inositolderivate übertragen.^[23,24] Die Synthese ist insofern bemerkenswert, als das Dien, das aus dem Xylose-Zwischenprodukt **81** entsteht, mit einem Grubbs-Katalysator zum Ring geschlossen werden kann (**82**), aus dem nach Benzylierung das chirale **83** entsteht. Die Einführung von Hydroxygruppen von der oberen Seite des Cyclohexenrings würde ein *epi*-Inositolderivat ergeben. Ähnlich entsteht mit einer anderen Methode zum Ringschluss, wie der Reaktion vom Samariumiodid/Pinakol-Typ, ein einzelnes L-*chiro*-Inositolderivat (**87**).^[24] Mit 2,3,5-Tri-*O*-benzyl-L-xylose als Ausgangssubstanz werden das entsprechende D-*chiro*-Inositolderivat und damit auch weitere Inositole zugänglich. So lassen sich aus den Dialdehyden **130** (siehe Abschnitt 7.1) und **147** (siehe Abschnitt 10.1) die *epi*- und *allo*-Inositolisomere synthetisieren. Die Ferrier-II-Carbocyclisierung hat sich als bestes Verfahren erwiesen, um alle Inositolderivate herzustellen. Beinahe so leistungsfähig ist der Weg über Benzochinon, der aber nur sieben der neun Inositole liefert. Der wirtschaftlichste Zugang zu den *meso*-Inositolen geht von den benzylierten Isopropylidenderivaten aus; der Einsatz des Grubbs-Katalysators oder ein Ringschluss mit Samariumiodid erfordert größere chemische Erfahrung.

3. Biologischer Überblick

Wie in der Einleitung erwähnt, wurde *cis*-Inositol bislang noch nicht als natürlich vorkommend nachgewiesen. Die anderen acht Inositole oder ihre Derivate treten jedoch in der Natur auf. *myo*-Inositol ist weit verbreitet und gut untersucht. Von den übrigen, selteneren Verbindungen ist aber noch relativ wenig bekannt. In diesem Abschnitt wird ein sehr kurzer Überblick über die Biologie der „anderen“ Inositole gegeben, wobei auf Literaturzitate verzichtet wurde: Diese finden sich zusammen mit Details in den Abschnitten, die den einzelnen Inositolisomeren gewidmet sind, sowohl in diesem Aufsatz als auch in den Hintergrundinformationen (SI_2).

3.1. Vorkommen

Außer dem *cis*-Inositol wurden alle Inositolisomere oder ihre Derivate in Pflanzen nachgewiesen. *scyllo*-Inositol kommt auch in Säugern, in Tieren außerhalb der Säugergruppe und in Bakterien vor. D-*chiro*-Inositol wurde in Säugern, Protozoen und Bakterien nachgewiesen, *neo*-Inositol in

Insekten und Protozoen. Phosphatidylinositol, das *scyllo*-Inositol enthält, findet sich in Pflanzen und Protozoen, nicht aber in Säugern. *neo*-Inositolphosphate treten in Protozoen auf. Pinitol, das 3-*O*-Methylderivat von D-*chiro*-Inositol, wurde in Insekten gefunden.

3.2. Stoffwechsel

Über den Stoffwechsel der Inositolisomere ist nicht viel bekannt. Ein Enzym aus einem Kalbshirnextrakt, das D-Glucose-6-phosphat in D-*myo*-Inositol-3-phosphat umwandelt, zeigt auch eine Aktivität, die D-Mannose-6-phosphat in L-*neo*-Inositol-1-phosphat umsetzt. Vergleichbar ist die Fähigkeit der L-*myo*-Inositol-1-phosphat-Synthase, auch Galactose-6-phosphat in *muco*-Inositol-1-phosphat umzuwandeln. Es wurden Epimerasen nachgewiesen, die *myo*-Inositol in *scyllo*-, D-*chiro*- und *neo*-Inositol überführen. *scyllo*- und D-*chiro*-Inositol werden über aktive und passive Transportwege in die Säugerzelle aufgenommen. Die Hexakisphosphate von *scyllo*- und D-*chiro*-Inositol werden von Bodenbakterien abgebaut.

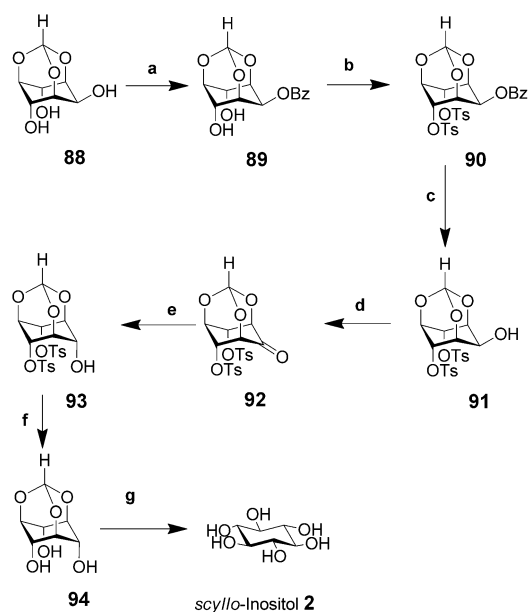
3.3. Medizin

scyllo- und D-*chiro*-Inositole spielen eine mögliche Rolle in der Medizin. *scyllo*-Inositol geht mit dem Amyloid-beta-Peptid eine Wechselwirkung ein: Es hilft, die Bildung unlöslicher Amyloidfasern zu vermeiden, die ein Kennzeichen der Alzheimer-Demenz sind, und verringert dadurch die Gedächtnisschwäche, mildert die Krankheitssymptome und verbessert die kognitiven Funktionen. Mit ¹H-NMR-Spektroskopie wurde *scyllo*-Inositol im Gehirn und in Tumorgewebe nachgewiesen. D-*chiro*-Inositol kann als Insulinmimetikum wirken, das die Insulinempfindlichkeit wiederherstellt und die Hyperglykämie verringert. Es unterstützt auch die Normalisierung der Ovulation bei Patientinnen mit polycystischem Ovarialsyndrom.

4. *scyllo*-Inositol

4.1. Chemische Synthese

scyllo-Inositol (**2**) wurde aus einer Mischung von Inositolisomeren isoliert, die bei der Hydrierung von Benzylhexol unter hohem Druck mit Raney-Nickel als Katalysator entsteht.^[27] Die Synthese von *scyllo*-Inositol aus *myo*-Inositol über Orthoformiat wurde bereits beschrieben (Schema 12).^[28] Dieser Syntheseweg macht deutlich, dass große Mengen an *scyllo*-Inositol aus preisgünstigen Ausgangsverbindungen hergestellt werden können. *myo*-Inositolorthoformiat (**88**) wurde ohne chromatographische Reinigung hergestellt und danach selektiv an der 2-Hydroxygruppe zu **89** benzyliert. Die Tosylierung der 4- und 6-Hydroxygruppen ergab **90**, das sich durch selektive Debenzylierung zum 2-Hydroxyderivat **91** umsetzen ließ. Durch Swern-Oxidation erhielt man Keton **92**, das mit Natriumborhydrid in exzellenter Ausbeute zum



Scheme 12. Reaktionsbedingungen: a) NaH, BzCl, DMF, RT; b) Tosylchlorid, Pyridin, 80–100 °C; c) Isobutylamin, MeOH, Rückfluss; d) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, –78 °C, dann Et₃N, RT; e) NaBH₄, MeOH/THF (4:1), RT; f) NaOMe, MeOH, Rückfluss; g) TFA/Wasser 4:1.

scyllo-Inositolderivat **93** reduziert wurde. Die Abspaltung der Tosylgruppen unter basischen Bedingungen ergab **94**, das im Säuren zu *scyllo*-Inositol (**2**) hydrolysiert wurde.

4.2. Überblick über die *scyllo*-Inositolderivate

Eine ganze Reihe fluorierter, C-Methyl- sowie Desoxy-*scyllo*-inositole wurde hergestellt und auf ihre Wirkung überprüft, die Amyloid-beta-Aggregation zu hemmen.^[29] Die Synthese und Reinigung aller zwölf möglichen Regioisomere der *scyllo*-Inositolbisphosphate, -trisphosphate und -tetrakisphosphate in *meso*- oder racemischen Formen wurden bereits beschrieben.^[30] *scyllo*-Inositol wurde aus *myo*-Inositol durch Stereoinversion des vicinalen *cis*-Diols unter Mitsunobu-Bedingungen gewonnen. Die phosphorylierten Produkte wurden aus *scyllo*-Inositolbenzoat-Zwischenprodukten erhalten. Die gleiche Arbeitsgruppe synthetisierte und reinigte auch alle drei Enantiomerenpaare von *scyllo*-Inositolphosphaten (*scyllo*-Inositol-1,2-bisphosphat, *scyllo*-Inositol-1,2,4-trisphosphat und *scyllo*-Inositol-1,2,3,4-tetrakisphosphat) aus enzymatisch getrennten Conduritol-B-Derivaten.^[31] Die Synthesen von *myo*-Inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat und seinem C2-Epimer *scyllo*-Inositolpentakisphosphat aus *myo*-Inositolorthoformiat als Ausgangssubstanz wurden ebenfalls beschrieben.^[32]

4.3. Biologie und Medizin

Die Biologie von *scyllo*-Inositol außerhalb der Gruppe der Säugetiere und seine Rolle in der Umwelt werden in den Hintergrundinformationen (SI_2) diskutiert. In Säugern

wurde *scyllo*-Inositol erstmals in den 1950er Jahren im Urin gefunden.^[33] Der Nachweis von *scyllo*-Inositol in Homogenaten aus ganzen Ratten und in Rattengeweiben erfolgte gleichzeitig mit Hinweisen darauf, dass die Substanz aus *myo*-Inositol über *myo*-Inosose-2 (**95**) als Zwischenstufe gebildet werden kann (Abbildung 2).^[34] Bei Frauen im fortplan-

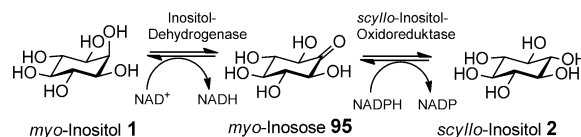


Abbildung 2. Umwandlung von *myo*-Inositol in *scyllo*-Inositol über *myo*-Inosose.

zungsfähigen Alter tauchte *myo*-Inositol nach oraler Gabe schnell im Blut auf, wobei ein kleiner Anteil in *scyllo*-Inositol umgewandelt worden war.^[35]

Ein *scyllo*-Inositol-haltiges Sialylligosaccharid wurde im menschlichen Urin nachgewiesen.^[36] Die Verbindung wird in Säugern allerdings nicht in Phospholipide eingebaut.^[37] Das analoge 1-Desoxy-1-fluor-*scyllo*-inositol (**96**; Abbildung 3)

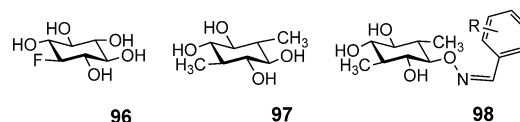


Abbildung 3. 1-Desoxy-1-fluor-*scyllo*-inositol (**96**); 1,4-Dideoxy-1,4-dimethyl-*scyllo*-inositol (**97**); Oximderivate von *scyllo*-Inositol (**98**). R = H oder bis zu drei Hydroxysubstituenten am Ring.

hemmt den Einbau von *myo*-Inositol in Phosphatidylinositole.^[38] *scyllo*-Inositol inhibiert außerdem den Einbau von *myo*-Inositol in lipidlösliche Phosphoinositide und wasserlösliche Inositolphosphate im sich entwickelnden Rattenembryo (was Fehlbildungen verursacht) und beeinträchtigt auch die Hydrolyse von Phosphoinositiden.^[39] *scyllo*-Inositol hemmt die Phosphatidylinositol-Synthase von Mycobakterien effizienter als das analoge Säugerenzym.^[40]

Der Transport von *scyllo*-Inositol in Zellen in Ratten-nierenschnitten ist ein aktiver Prozess, der durch *myo*-Inositol gehemmt wird; es könnte also sein, dass beide Verbindungen durch den gleichen Transporter in die Zelle gelangen.^[41] Die Aufnahme von *myo*-Inositol in L1210-Leukämiezellen wird von *scyllo*-Inositol nur partiell gehemmt. Dies lässt sich so deuten, dass *myo*-Inositol vielleicht über zwei Wege aufgenommen werden kann, von denen nur einer von *scyllo*-Inositol gehemmt wird.^[42] Dazu passt, dass der Transport von *myo*-Inositol durch die Blut-Hirn-Schranke bei Ratten durch einfache Diffusion und durch ein spezifisches, sättigbares Transportsystem erfolgt, das auch *scyllo*-Inositol transportieren kann, nicht aber andere Inositolisomere.^[43] *scyllo*-Inositol kann auch – in Konkurrenz zu *myo*-Inositol – in Rinderherzmuskelzellen hinein transportiert werden. Der Transportprozess ist ein Mg²⁺-abhängiger Na⁺-Cotransport, der

elektrogen und spezifisch ist: *D-chiro*-Inositol und *epi*-Inositol sind schwächere Konkurrenten für den *myo*-Inositoltransport.^[44] Die Konzentration von *myo*- und *scyllo*-Inositol im Gehirn liegt etwa 100-mal so hoch wie im umgebenden Gewebe, was auf einen aktiven Transport beider Verbindungen ins Gehirn schließen lässt.^[45] Es wurden tatsächlich auch zwei Natrium-/*myo*-Inositol-Transporter, SMIT1 und SMIT2, identifiziert, die beide *myo*- und *scyllo*-Inositol ins Gehirn transportieren können.^[46] Die asymmetrische Verteilung von *scyllo*-Inositol (und anderen Metaboliten) innerhalb des Glaskörpers legt den Schluss nahe, dass der Glaskörper in verschiedenen Teilen des Auges unterschiedliche Funktionen übernimmt und dass er nicht nur „die durchsichtige Gallertmasse, die den Augapfel ausfüllt,“ ist.^[47]

Bei hohen Konzentrationen (1 mM) induziert *scyllo*-Inositol in einem In-vitro-Modellsystem mit Ratten-L6-Myotuben die Translokation des Glucosetransporters GLUT4 zur Plasmamembran.^[48] Dieser Transport von GLUT4 zur Plasmamembran von Skelettmuskelzellen wurde auch nach oraler Verabreichung von *scyllo*-Inositol bei Mäusen beobachtet.^[49]

4.4. *scyllo*-Inositol und neurologische Erkrankungen

Die Alzheimer-Krankheit ist eine verbreitete Form der Demenz, für die es keine Heilung gibt. Neuropathologisch ist sie durch den selektiven Verlust von Neuronen, durch neurofibrilläre Verflechtungen und Amyloidablagerungen (unlösliche Amyloidfasern) charakterisiert. Die wichtigste Komponente der Amyloidablagerungen ist Amyloid-beta (A β), ein Peptid mit 39–43 Aminosäureresten. Das Peptid mit der stärksten Neigung zur Amyloidbildung hat 42 Aminosäurereste (A β 42). Die Rolle von A β in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz wurde bereits beschrieben und kritisch bewertet.^[50] Auch die Rolle von *scyllo*-Inositol bei der Alzheimer-Krankheit wurde schon umfassend dargestellt und wird daher hier nicht im Detail aufgegriffen.^[51] *scyllo*-Inositol kann die löslichen Oligomere von A β , deren Struktur jüngst beschrieben wurde, stabilisieren^[52] und verhindert so die Bildung unlöslicher Amyloidfasern.^[53] Die Aggregation von A β wird durch *scyllo*-Inositolderivate mit einzelnen konservativen Hydroxysubstitutionen (1-Desoxy-1-fluor-*scyllo*-inositol, **96**) gehemmt, nicht aber durch einzelne Chlor- oder Methoxysubstitutionen. Das 1,4-Dimethylderivat **97** ist hingegen wirksam.^[54] Oximderivate wie **98** wirken ebenfalls bei der Begünstigung der Bildung löslicher Oligomere und der Inhibition der Entstehung unlöslicher Fasern.^[55] In den zitierten Veröffentlichungen wird die Bindung von *scyllo*-Inositol an A β erwähnt, allerdings lassen die Befunde von In-vitro-Messungen aus einem anderen Artikel darauf schließen, dass es nicht an A β 42 bindet.^[56] Eine Modellierungsstudie zeigt jedoch, dass *scyllo*-Inositol an die Oberfläche von β -Faltblattaggregaten so binden kann, dass dadurch die laterale Schichtung zu Amyloidfibrillen verhindert wird.^[57] Kürzere Varianten von A β mit 25–35 Resten zeigen einen Übergang von isotropen Oligomeren zu β -Faltblättern, wenn sich fünf Moleküle zusammenlagern: *scyllo*-Inositol bindet schwach an diese Oligomere, ohne die Umwandlung von der isotropen in die fibrilläre Konformation zu beeinträchtigen.^[58] Der Wirk-

mechanismus von *scyllo*-Inositol ist unklar.^[59] Wenn *scyllo*-Inositol in einem Mausmodell für die A β -Bildung in Kombination mit R-Flurbiprofen (eine Verbindung, die die A β -Bildung absenkt) verabreicht wird, ist dies weniger wirksam als eine Behandlung der Mäuse mit *scyllo*-Inositol allein.^[60]

Eine andere Eigenschaft der Alzheimer-Demenz ist die neuronale Akkumulation autophager Vakuolen. Dies könnte auf eine Störung abbauender Stoffwechselwege in diesen Zellen schließen lassen.^[61] Die Akkumulation von A β und der für die A β -Bildung verantwortlichen Enzyme in autophagen Vakuolen deutet darauf hin, dass A β für die beeinträchtigte Entsorgung der autophagen Vakuolen verantwortlich ist.^[62] In einem transgenen Mausmodell der Alzheimer-Erkrankung löste eine Behandlung mit *scyllo*-Inositol eine Abnahme von Größe und Zahl der autophagen Vakuolen aus.^[63]

Im gleichen Mausmodell hemmte *scyllo*-Inositol nach oraler Gabe die Aggregation von A β und milderte die Schwere einiger Symptome der Alzheimer-Demenz, darunter die Beeinträchtigung des Wahrnehmungsvermögens, die Veränderung der Synapsenphysiologie, die zerebrale A β -Pathologie und die erhöhte Sterblichkeit.^[64] Die Effekte traten unabhängig davon auf, ob *scyllo*-Inositol vor dem Auftreten der ersten Symptome verabreicht wurde oder mehrere Monate später. Die Gabe von *scyllo*-Inositol schützt auch die Funktion des Hippocampus und stellt die Gedächtnisfunktion in Tieren, die bereits A β -Oligomere gebildet haben, wieder her.^[65] Einige der Symptome der Demenz können auf die Verstopfung von Blutgefäßen durch die Amyloidplaques zurückgeführt werden: Die Gabe von *scyllo*-Inositol im transgenen Mausmodell reduzierte die strukturelle und funktionelle Beeinträchtigung der Mikrozirkulation in der Hirnrinde.^[66] Die Expressionshöhen der Natrium-/*myo*-Inositol-Transporter unterscheiden sich zwischen gesunden und dementen Individuen nicht.^[67] In einer klinischen Phase-2-Studie mit *scyllo*-Inositol wurde zwar sichergestellt, dass eine Dosis von zweimal täglich 250 mg unbedenklich ist, das Patientenkollektiv war jedoch zu klein, um eine Wirkung nachzuweisen.^[68]

scyllo-Inositol hemmt außer der Aggregation von A β bei Alzheimer-Demenz auch die Aggregation von α -Synuclein in den Neuronen, ein pathologisches Kennzeichen der Parkinson-Erkrankung.^[69] In ähnlicher Weise verringert *scyllo*-Inositol auch die Anzahl der neuronalen Aggregate und Einschlüsse, die mit Polyglutamin verlängertes Huntingtin-Protein (bei Chorea Huntington) enthalten, indem es die Menge an gebildetem mutiertem Protein reduziert.^[70] Amyloidablagerungen können sich auch in den Langerhansschen Inseln bilden und dort zur Entstehung von Diabetes beitragen. *scyllo*-, *myo*- und *epi*-Inositol sind jedoch wirkungslos gegen die Bildung dieser Amyloidablagerungen.^[71]

Krampfanfälle, die in Ratten mit Pentylentetrazol induziert wurden, waren weniger schwer, wenn vorher *scyllo*-Inositol verabreicht wurde. Vielleicht könnte die Verbindung sich auch bei einer antiepileptischen Therapie einsetzen lassen.^[72]

4.5. scyllo-Inositol und die Diagnostik

Der Gehalt von *scyllo*-Inositol in gesunden und erkrankten Geweben wurde mit mehreren Verfahren bestimmt, weil sich hier beobachtete Unterschiede in der Diagnostik nutzen lassen könnten. Mit ^1H -NMR-Spektroskopie wurden die Konzentrationen vieler Metaboliten *in vivo*, *ex vivo* oder *in vitro* gemessen, besonders im Gehirn.^[73] In vielen Publikationen wird über die Konzentrationsmessung von *scyllo*-Inositol in Gesunden (Menschen und Tiere) und Patienten, die an verschiedensten Krankheiten leiden, berichtet. Aus Platzgründen wird hier auf eine detaillierte Diskussion verzichtet, die entsprechenden Publikationen, in denen die Anwendung der Technik beschrieben ist, sind jedoch in den Hintergrundinformationen (SI_2) aufgeführt.

Mit Positronenemissionstomographie konnte belegt werden, dass [^{18}F]-1-Desoxy-1-fluor-*scyllo*-inositol bei Ratten oder Mäusen nicht ins Gehirn gelangt, wenn man es in die Schwanzvene injiziert. Es wird aber von humanen Brustkrebs-Xenografts in Mäusen aufgenommen.^[74] Krebszellen, die in den Schädel injiziert werden, nehmen fünfmal so viel [^{18}F]-1-Desoxy-1-fluor-*scyllo*-inositol auf wie das umgebende Hirngewebe.^[75] In einem humanen Brustkrebsmodell wird [^{18}F]-1-Desoxy-1-fluor-*scyllo*-inositol weniger gut aufgenommen als [^{18}F]-2-Desoxy-2-fluor-*myo*-inositol.^[76] Diese Befunde zeigen, dass radioaktiv markierte Substanzen hilfreich sein können, um die Inositolaufnahme in Tumoren zu verfolgen und dass der Inositoltransport in die Zellen nicht für ein bestimmtes Inositolisomer spezifisch ist.

Gaschromatographisch konnte bestätigt werden, dass der *scyllo*-Inositolgehalt im Ischiasnerv von chinesischen Hams-tern, die spontan Diabetes entwickeln, anders als bei gesunden Tieren ab einem Alter von fünf Monaten reduziert ist.^[77] Der *scyllo*-Inositolgehalt im frontalen oder occipitalen Cortex von Patienten mit unipolaren, bipolaren und schizophrenen Störungen, Selbstmordopfern und normalen Kontrollpersonen unterscheidet sich nicht.^[78] Die intrazellulären Konzentrationen von *scyllo*-Inositol in Extrakten aus Rattegehirnen wurden mit micellarer elektrokinetischer Chromatographie bestimmt.^[79]

4.6. scyllo-Inositolphosphate

scyllo-Inositol wird von Säugern nicht in Phospholipide eingebaut;^[37] *scyllo*-Inositol-haltiges Phosphatidylinositol wurde allerdings in Arten jenseits der Säugetiere nachgewiesen. Details dazu finden sich in den Hintergrundinformationen (SI_2).

Bei der Untersuchung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurden chemisch synthetisierte *scyllo*-Inositolphosphate auf ihre Fähigkeit hin untersucht, mit *myo*-Inositolphosphaten um die Bindung an verschiedenen Rezeptoren und Enzymen zu konkurrieren (Abbildung 4). DL-*scyllo*-Inositol-1,2,4-trisphosphat und *scyllo*-Inositol-1,2,4,5-tetrakisphosphat (**99**) sind vollwertige Agonisten des Ca^{2+} -mobilisierenden Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptors von SH-SY5Y-Zellen und verdrängen *myo*-Inositol-1,4,5-trisphosphat von seinem Rezeptor in Nebennierenzellen beim Rind.^[80] Das

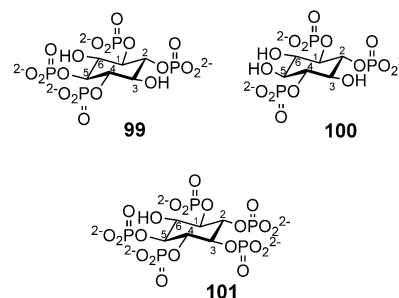


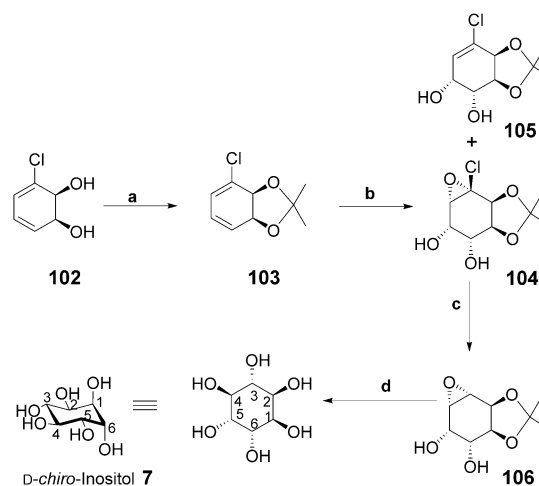
Abbildung 4. *scyllo*-Inositol-1,2,4,5-tetrakisphosphat (**99**), L-*scyllo*-Inositol-1,2,4-trisphosphat (**100**), *scyllo*-Inositol-1,2,3,4,5-pentakisphosphat (**101**).

Tetrakisphosphat wird auch schnell durch Enzyme mit 3-Kinase- und 5-Phosphataseaktivität abgebaut. L-*scyllo*-Inositol-1,2,4-trisphosphat (**100**) wurde auf seine Bindung an die Inositoltrisphosphat-Rezeptoren Typ 1, 2 und 3 der Ratte getestet: Es hat in allen drei Rezeptorsubtypen Bindungsaffinitäten ähnlich denen von $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$.^[81] *scyllo*-Inositol-1,2,3,4,5-pentakisphosphat (**101**) wird von mehreren Inositolpolyphosphat-Phosphatasen hydrolysiert, wird aber von PTEN (PTEN = Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10; das von diesem Gen codierte Protein ist eine Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat-3-Phosphatase)) nicht dephosphoryliert oder von Pentakisphosphat-2-Kinasen an Position 6 (die der Position 2 von *myo*-Inositol entspricht) phosphoryliert.^[32]

5. D-chiro-Inositol

5.1. Chemische Synthese

D-*chiro*-Inositol (**7**) wurde aus einem chiralen Chlordiol **102** (das durch Dihydroxylierung von Chlorbenzol in Ge-



Schema 13. Reaktionsbedingungen: a) 2,2-Dimethoxypropan, PTSA; b) KMnO_4 , MgSO_4 , wässriges Aceton, **104/105** 8:1, 60%; c) AIBN, Tris(trimethylsilyl)silan, Toluol, 42%; d) H_2O , Natriumbenzoat, 77% Ausbeute, > 95% Reinheit.

genwart des *Pseudomonas-putidia*-Stammes 39/D hergestellt wurde)^[82] synthetisiert (Schema 13). Da die Einführung des Diols stereoselektiv erfolgte, ist dies eine geeignete Methode zur Herstellung chiraler Derivate wie *D-chiro*-Inositol. Das Diol **102** wurde als Acetonid **103** mit KMnO_4 umgesetzt, worauf unerwartet das Derivat **104** zusammen mit dem Alken **105** in brauchbaren Ausbeuten entstand. **104** wurde mit AIBN und Tris(trimethylsilyl)silan zu **106** dehalogeniert. Als Ergebnis vieler Variationen bei den Versuchsbedingungen wurde der Ring des Epoxids **106** unter Rückfluss in Wasser mit Natriumbenzoat als Katalysator zu *D-chiro*-Inositol geöffnet (**7**).

5.2. Überblick über die *D-chiro*-Inosolderivate

D-chiro-Inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**107**; Abbildung 5) wurde aus *D*-Pinitol (dem 3-*O*-Methylderivat von *D-chiro*-Inositol) über das 2,5-di-*O*-Benzyl-geschützte Zwischenprodukt hergestellt; anschließend erfolgten die Phos-

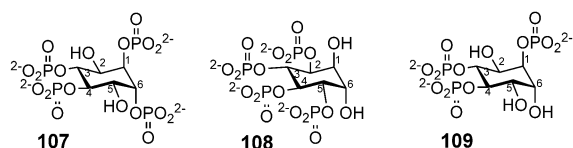


Abbildung 5. *D-chiro*-Inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**107**); *D-chiro*-Inositol-2,3,4,5-tetrakisphosphat (**108**); *D-chiro*-Inositol-1,3,4-trisphosphat (**109**).

phorylierung der Hydroxygruppen und die Abspaltung der Schutzgruppen.^[83] Ebenfalls ausgehend von *D*-Pinitol über das 1,6-di-*O*-Benzyl-geschützte Zwischenprodukt (*D*-1,6-Di-*O*-benzyl-*chiro*-inositol) wurde die Synthese von *D-chiro*-Inositol-2,3,4,5-tetrakisphosphat (**108**) beschrieben.^[84] *D-chiro*-Inositol-1,3,4-trisphosphat (**109**) wurde aus *D*-1,2,5-Tri-*O*-benzoyl-3,4-di-*O*-benzyl-*chiro*-inositol synthetisiert.^[85]

Die Synthesen der Fagopyritole A1 und B1 (Galactopyranosylderivate von *D-chiro*-Inositol), deren biologische Aktivitäten in den Hintergrundinformationen (SI_2) diskutiert werden, wurden ebenfalls beschrieben.^[86] Ausgehend von dem geeigneten Penta-*O*-benzyl-*D-chiro*-inositol wurden alle sechs isomeren *D*-Galactosaminopyranosyl-*D-chiro*-inositole hergestellt.^[87]

5.3. Biologie und Medizin

Nach *myo*-Inositol und gemeinsam mit *scyllo*-Inositol ist *D-chiro*-Inositol (zusammen mit seinem 3-*O*-Methylderivat Pinitol) das am meisten untersuchte Inositol. Pinitol wird weiter unten getrennt behandelt. Die Biologie von *D-chiro*-Inositol und Pinitol außerhalb der Gruppe der Säugtiere wird in den Hintergrundinformationen (SI_2) diskutiert.

Die Aufnahme von *myo*-Inositol durch einen Mg^{2+} -abhängigen Na^+ -Inositol-Cotransport in Sarkolemmazellen des Herzens wird durch *D-chiro*-Inositol gehemmt, aber weniger

stark als durch *scyllo*-Inositol.^[44] In HepG2-Leberzellen gibt es einen stereospezifischen *myo*-Inositol-*D-chiro*-Inositol-Transporter: *L-chiro*-Inositol wird nicht transportiert.^[88] Der *myo*-Inositoltransporter SMIT2 ist – im Unterschied zu SMIT1 – in der Lage, *D-chiro*-Inositol in die Zelle aufzunehmen.^[89] Das entsprechende Rattenprotein bewerkstelligt dies mit hoher Affinität.^[90]

Ratten nehmen *D-chiro*-Inositol aus der Nahrung auf, synthetisieren es aber weder selbst, noch wandeln sie es aus *myo*-Inositol um.^[91] Dies widerspricht früheren Arbeiten, nach denen *myo*-Inositol in einer Reihe von Rattengeweiben in *D-chiro*-Inositol umgewandelt wird, nicht oder kaum jedoch in entgegengesetzte Richtung.^[92] Der einleitende Schritt beim Abbau von *myo*-Inositol ist die Ringöffnung, die durch die *myo*-Inositol-Oxygenase katalysiert wird. Dieses Enzym, das aus Schweinenieren isoliert wurde, baut auch *D-chiro*-Inositol ab, wenngleich langsamer als *myo*-Inositol.^[93]

Mäuse, die aufgrund einer genetischen Manipulation in utero folatresistente Schäden am Neuralrohr entwickeln, können mit *D-chiro*-Inositol effizienter behandelt werden als mit *myo*-Inositol.^[94] *D-chiro*-Inositol kann endotheliale Funktionsstörungen in Blutgefäßen von Ratten und Kaninchen verhüten und umkehren.^[95]

Einige Knochenerkrankungen werden durch übermäßige Knochenresorption durch Osteoklasten verursacht. Diese sind vielkernige Riesenzellen, die durch Zell-Zell-Fusion entstehen. *D-chiro*-Inositol hemmt diese Zellfusionen und die Expression verschiedener Osteoklasten-bildender Gene, indem es den T-Zell-Transkriptionsfaktor NFA c1 (nuclear factor of activated T cells c1) herunterreguliert.^[96]

Das Insektizid DDT verursacht bei Ratten, an die es verfüttert wurde, eine Zunahme des Lebergewichts und der Leberfette. Die gleichzeitige Gabe von DDT und *L-chiro*- oder *D-chiro*-Inositol verstärkt diesen Effekt.^[97]

5.4. *D-chiro*-Inositol bei Diabetes, Schwangerschaft und polycystischem Ovarienyndrom

D-chiro-Inositol ist ebenso wie Galactosamin eine Verbindung, die als uncharakterisierter Modulator der Insulinfunktion wirkt: Es stimuliert die Pyruvat-Dehydrogenase-Phosphatase^[98] und aktiviert allosterisch die Protein-Phosphatase 2C.^[99] Ein dreitägiges Fasten verursacht einen Abfall des *D-chiro*-Inositolgehalts in Muskeln um 20%, der zu der Insulinresistenz beitragen könnte, die nach kurzzeitigem Hungern auftritt.^[100] Die Frucht der Kürbisart *Cucurbita ficifolia* wird in Asien als antihyperglykämisches Mittel verwendet. Die Wirkung dieser Behandlung beruht auf dem hohen Gehalt an *D-chiro*-Inositol.^[101] Ein Extrakt aus *C. ficifolia* mildert ebenso wie synthetisches *D-chiro*-Inositol den oxidativen Stress, nachgewiesen anhand der Veränderung im Verhältnis von oxidiertem zu reduziertem Glutathion in Fettzellen von Mäusen: *D-chiro*-Inositol, nicht aber der Pflanzenextrakt, zeigte eine insulinartige Wirkung.^[102] Kürbissamen enthalten verschiedene Verbindungen, darunter *D-chiro*-Inositol, denen antihyperglykämische Wirkungen zugeschrieben werden, sodass die Samen bei der Blutzuckerkontrolle hilfreich sein können.^[103] Insulin verhindert Schäden

durch die Akkumulation von Amyloid-beta-Oligomeren in den Synapsen, ein Effekt, der durch die Gegenwart von *D-chiro*-Inositol verstärkt wird.^[104] *D-chiro*-Inositolphosphoglycane wandern während der Schwangerschaft vom Fötus zur Plazenta, doch haben Frauen mit Diabetes geringere Konzentrationen dieser Verbindungen in der Plazenta.^[105] Insulinresistenz ist ein hervorstechendes Merkmal der Präeklampsie; unter diesen Bedingungen sind die *D-chiro*-Inositolkonzentrationen erhöht und tragen möglicherweise zur Insulinresistenz bei.^[106]

Die renale Ausscheidung von *D-chiro*-Inositol liegt bei Gesunden bei $2.1 \mu\text{mol Tag}^{-1}$ und steigt bei nicht insulinpflichtigen Diabetikern auf das Sechsfache sowie bei insulinpflichtigen Diabetikern auf das 36-Fache.^[107] In einem Rattenmodell für Diabetes Typ 1 und einem Mausmodell für Diabetes Typ 2 war die renale Ausscheidung von *D-chiro*-Inositol viel höher als bei gesunden Ratten und Mäusen.^[108] Diese Studien widersprechen früheren Arbeiten, in denen eine langsamere Ausscheidung von *D-chiro*-Inositol im Urin (und ein niedrigerer Gehalt im Muskel) von nicht insulinpflichtigen Diabetikern als bei Gesunden gefunden wurde.^[109] Der Transport von *D-chiro*-Inositol ins Zellinnere durch SMIT2 wird durch Insulin hochreguliert, weshalb die gesteigerte Ausscheidung von *D-chiro*-Inositol bei Diabetikern durch einen Mangel an Aktivität von SMIT2 als Konsequenz eines Insulinmangels verursacht werden könnte.^[110] Bei älteren Nichtdiabetikern beeinflusst Krafttraining nicht die renale Ausscheidung von Inositolen.^[111] Bei diesen Personen ist allerdings die stärkere *D-chiro*-Inositolausscheidung mit einer niedrigeren Aktivierung der Skelettmuskel-Insulinrezeptor-Signalgebung verbunden.^[112] Eine geringe renale Ausscheidung von *D-chiro*-Inositol bei Männern mit unterschiedlichem Ausmaß an Insulinempfindlichkeit ist eng korreliert mit Hyperinsulinämie.^[113] Gegenüber den Nieren nichtdiabetischer Ratten zeigten die Nieren diabetischer Ratten eine vierfach höhere Ausscheidung von *D-chiro*-Inositol unter normoglykämischen Bedingungen mit einer noch höheren Ausscheidung unter hyperglykämischen Bedingungen.^[114] Die Ausscheidung von *myo*-Inositol erhöhte sich zwar auch, allerdings nicht so stark, trotz der erhöhten Expression von SMIT1 und SMIT2 in der Niere.

Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes und diabetische Mäuse haben reduzierte Plasmaglucosespiegel, wenn *D-chiro*-Inositol oder ein Buchweizenkonzentrat mit hohen Konzentrationen an *D-chiro*-Inositol verabreicht wird;^[115] die Rolle von *D-chiro*-Inositol im Buchweizenkonzentrat bei der biologischen Reaktion von Hepatomen wurde allerdings in Zweifel gezogen.^[116] Ebenso hatten auch insulinresistente hyperinsulinämische Rhesusaffen niedrigere Blutzuckerspiegel (und leicht herabgesetzte Insulinkonzentrationen) nach einer Mahlzeit mit *D-chiro*-Inositol gegenüber einer *D-chiro*-Inositol-freien Mahlzeit.^[117] Männliche Wistar-Ratten mit Insulinresistenz, die durch rekombinantes humanes Wachstumshormon induziert wurde, wurden mit *D-chiro*-Inositol behandelt. Dadurch wurde die periphere, nicht aber die hepatische Insulinresistenz aufgehoben.^[118] Glucosamin induziert periphere und hepatische Insulinresistenz in Ratten; eine Vorbehandlung mit *D-chiro*-Inositol verhinderte jedoch die Induktion der peripheren Insulinresistenz.^[119] Bei

Mäusen mit Streptozotocin-induziertem Diabetes verhindert eine andauernde Gabe von *D-chiro*-Inositol eine autonome und somatische Neuropathie.^[120] Nach Infusion in Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes normalisiert ein *D-chiro*-Inositolglycan als Mediator der Insulinwirkung den Blutzuckerspiegel in Dosen, die denen von Insulin entsprechen, ohne Hypoglykämie zu induzieren.^[121] *D-chiro*-Inositol hemmt die Glucosefreisetzung aus der Leber; vermutlich übt *D-chiro*-Inositol auf diesem Weg auch seine antidiabetische Wirkung aus.^[122]

Die Aufnahme von Insulin durch L6-Myotuben von Ratten wird durch *D-chiro*-, *L-chiro*-, *epi*- und *muco*-Inositol stimuliert und ist vielleicht mit der Translokation des Glucosetransporter-4-Proteins zur Plasmamembran assoziiert; *allo*- und *scyllo*-Inositole sind weniger wirksame Stimulantien.^[48]

Intrauterine Wachstumsbehinderungen bei Ferkeln haben ein niedriges Geburtsgewicht zur Folge. Diese leichten Ferkel haben signifikant höhere Plasmakonzentrationen an *myo*-Inositol und *D-chiro*-Inositol als ihre größeren Geschwister. Weil *myo*-Inositol und *D-chiro*-Inositol mit Glucoseintoleranz und Insulinresistenz bei Erwachsenen assoziiert wurden, wurde vermutet, dass der beeinträchtigte Glucosestoffwechsel während der Embryonalentwicklung ein mitbestimmender Faktor für die Entwicklung von Diabetes Typ 2 im Alter sein könnte.^[123]

Die Gabe von *D-chiro*-Inositol in Kombination mit *myo*-Inositol, Folsäure und Mangan an Frauen im zweiten Schwangerschaftsdrittel führt nach dreißig Tagen zu einer signifikant niedrigeren Konzentration von Cholesterin, LDL, Triglyceriden und Glucose als bei der Kontrollgruppe.^[124]

Polycystisches Ovarienyndrom (PCOS) betrifft 5–10 % der Frauen im gebärfähigen Alter und ist damit die am weitesten verbreitete gynäkologische Störung. Sie ist gekennzeichnet durch Hyperandrogenismus, chronischen Ausfall der Ovulation (unregelmäßige Menstruationszyklen) und polycystische Eierstöcke. Zu den häufig vorkommenden Komplikationen von PCOS gehören Übergewicht, Glucoseintoleranz und Insulinresistenz. Die allgemeinen Aspekte im Zusammenhang mit PCOS (Definition, Prävalenz, Ursachen, Pathophysiologie, klinische Kennzeichen, negative Konsequenzen für den Gesundheitszustand, Bewertung und Behandlungen) wurden kürzlich zusammengefasst.^[125]

Der Ausfall eines möglichen *D-chiro*-Inositol-haltigen Phosphoglycans, das die Insulinwirkung vermittelt, wurde durch Gabe von *D-chiro*-Inositol ausgeglichen in der Hoffnung, dass dies bei PCOS-Betroffenen die Speicher des Mediators auffüllen und die Insulinempfindlichkeit verbessern würde.^[126] Das Ergebnis war, dass die Wirkung von Insulin verstärkt wurde, zusammen mit einer nachhaltigen Verbesserung der Ovarienfunktion und verringerten Androgenkonzentrationen im Serum, niedrigerem Blutdruck und niedrigeren Triglyceridkonzentrationen im Plasma. Die Nahrungsergänzung mit einer Kombination aus *myo*-Inositol und *D-chiro*-Inositol ergab eine verbesserte Qualität von Oocyten und Embryonen und höhere Schwangerschaftsraten bei PCOS-Betroffenen unter IVF-Behandlung als bei PCOS-Betroffenen, deren Nahrung nur mit *D-chiro*-Inositol ergänzt worden war.^[127] Dies stützt den Befund, dass eine Steigerung

der *D-chiro*-Inositoldosierung die Qualität der Eizellen und die Reaktion der Ovarien zunehmend verschlechtert,^[128] während *myo*-Inositol besser als *D-chiro*-Inositol geeignet ist, die Oocytenqualität während der intracytoplasmatischen Spermieninjektionszyklen zu verbessern.^[129] Man vermutet, dass die Aktivität der Epimerase, die *myo*-Inositol in *D-chiro*-Inositol umwandelt, in den Eierstöcken von PCOS-Patientinnen erhöht ist und dass der dadurch hervorgerufene Mangel an *myo*-Inositol für die schlechte Qualität der Eizellen verantwortlich ist.^[130] Die Einnahme von *myo*-Inositol und *D-chiro*-Inositol in einem physiologischen Verhältnis verbessert das Stoffwechselprofil (insbesondere das der Lipide) und senkt so das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.^[131] *myo*-Inositol und *D-chiro*-Inositol sind beide zur Verbesserung der Ovarienfunktion und des Stoffwechsels bei PCOS-Patientinnen fähig, doch hat *myo*-Inositol die größere Wirkung auf das Stoffwechselprofil, während *D-chiro*-Inositol den Hyperandrogenismus stärker reduziert.^[132] Die Behandlung von 48 Patientinnen, die unter PCOS und unregelmäßiger Menstruation litten, mit *D-chiro*-Inositol und Folsäure ergab eine statistisch signifikante Verbesserung in verschiedenen Parametern der Ovarialfunktion und des Stoffwechsels.^[133] Bei den Patientinnen steigerte Metformin die durch Insulin stimulierte Freisetzung des mutmaßlichen *D-chiro*-Inositol-haltigen Phosphoglycans, das die Insulinwirkung vermittelt.^[134] Bei den Betroffenen gibt es eine selektive Beeinträchtigung der wechselseitigen Beziehung zwischen Insulinwirkung und Mediatorfreisetzung.^[135] PCOS wurde mit einem gewissen Ausmaß an oxidativem Stress assoziiert: Die Gabe von *D-chiro*-Inositol an PCOS-Patientinnen verhindert die Oxidation von Thiolgruppen in Proteinen in der Follikelflüssigkeit.^[136] In übergewichtigen, hyperinsulinämischen PCOS-Patientinnen verbesserte die Gabe von *D-chiro*-Inositol die Insulinempfindlichkeit und die hormonalen Parameter.^[137]

Im vorangegangenen Absatz wurde auf ein „mutmaßliches *D-chiro*-Inositol enthaltendes Phosphoglycan“ Bezug genommen. Die Struktur dieser Verbindung ist gegenwärtig unbekannt: Wir konnten keine Belege finden, dass sie auch nur einen einzigen Phosphatrest enthält, den man aufgrund der Bezeichnung „Phosphoglycan“ erwarten würde. Die Tatsache, dass der Test auf diese Verbindung auf deren Fähigkeit beruht, die Pyruvat-Dehydrogenase-Phosphatase zu aktivieren, spricht dafür, dass die genannte Verbindung der oben erwähnte Modulator der Insulinfunktion sein könnte, der *D-chiro*-Inositol und Galactosamin enthält.^[98]

PCOS-Patientinnen scheiden *D-chiro*-Inositol schneller über den Urin aus als gesunde Frauen: Die renale Eliminationsgeschwindigkeit korreliert invers mit der Insulinempfindlichkeit und ist ein guter unabhängiger Indikator für Insulinresistenz und kompensatorische Hyperinsulinämie.^[138] Die Zahl der Patientinnen, die über unregelmäßige Menstruation klagen, nimmt mit der Dauer der Behandlung mit *D-chiro*-Inositol ab.^[139]

Der Einsatz von *D-chiro*-Inositol (und anderen für Insulin sensibilisierenden Verbindungen) bei PCOS war Gegenstand mehrerer Aufsätze.^[140]

5.5. *D-chiro*-Inositolphosphate

Glycosylphosphatidylinositole (GPIs), die *D-chiro*-Inositol enthalten, wurden in Zitterrochen (*Torpedo* sp.),^[141] Rinderleber^[142] und Trophozoiten von *Entamoeba histolytica*^[143] nachgewiesen. Von *D-chiro*-Inositol-haltigen Phosphoglycanderivaten, die Mediatoren der Insulinwirkung sind, wurde außerdem berichtet, dass sie aus *D-chiro*-Inositol-haltigen GPI-Ankern stammen.^[144] Diese Befunde könnten allerdings durch die Methode zur Isolierung von GPIs und *D-chiro*-Inositol bedingt sein: Die Isomerisierung von *myo*-Inositol in GPIs zu *D-chiro*-Inositol läuft bei saurer Hydrolyse GPI-verankerter Proteine ab.^[145] Neuere Aufsätze über GPIs berichten über das Vorkommen von *myo*-Inositol, erwähnen *D-chiro*-Inositol jedoch nicht.^[146] Chemisch synthetisierte GPIs, die *D-chiro*-Inositol enthalten, werden durch GPI-spezifische Phospholipase D gespalten, nicht aber durch die Phosphatidylinositol-spezifische Phospholipase C.^[147]

D-chiro-Inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**107**) ist ein voll wirksamer Agonist des Inositoltrisphosphat-Rezeptors in zwei Zelllinien, während das Enantiomer inaktiv ist.^[83] Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von $1.5 \mu\text{M}$ ist *D-chiro*-Inositol-tetrakisphosphat (**108**) ein potenter Hemmstoff von $\text{Ins}(3,4,5,6)\text{P}_4$ -1-Kinase/ $\text{Ins}(1,3,4)\text{P}_3$ -5/6-Kinase, doch die Aktivität seines Enantiomers beläuft sich auf weniger als ein Zwanzigstel davon.^[84] Die Freisetzung von Calcium aus Saponin-permeabilisierten basophilen Ratten-Leukämiezellen wird durch *D-chiro*-Inositol-1,3,4-trisphosphat (**109**) mit $EC_{50} = 4.2 \mu\text{M}$ gehemmt, während das Enantiomer eine mittlere effektive Konzentration (EC_{50}) von $120 \mu\text{M}$ hat.^[85]

5.6. Pinitol

Pinitol ist das 3-*O*-Methylderivat von *D-chiro*-Inositol. Die insulinähnlichen Effekte von *D-chiro*-Inositol, die bereits weiter oben beschrieben wurden, werden von Pinitol in Streptozotozin-induzierten diabetischen Mäusen nachgeahmt: Es kommt zum Rückgang der Hyperglykämie und des Blutzuckerspiegels.^[148] In einer weiteren Untersuchung mit Ratten, deren Diabetes mit Streptozotozin induziert worden war, ergab sich als Folge einer Behandlung mit Pinitol eine Absenkung des Blutplasmaspiegels an Glucose, Gesamtcholesterin, Triglyceriden, freien Fettsäuren sowie LDL- und VLDL-Cholesterin, während der Gehalt an HDL-Cholesterin erhöht war.^[149]

Die orale Gabe von Pinitol an übergewichtige Personen mit ernährungsbehandeltem Diabetes Typ 2 oder Glucoseintoleranz führte nicht zu einer Änderung der Glucoseproduktion, der insulinvermittelten Glucoseeinlagerung oder der Geschwindigkeit, mit der freie Fettsäuren oder Glycerin im Plasma erscheinen, allerdings stieg der Pinitolgehalt im Plasma an.^[150] Auf Basis einer anderen Untersuchung wurde jedoch berichtet, dass der Blutglucosespiegel nach dem Mittagessen bei Patienten mit Diabetes Typ 2 niedriger lag, wenn sie 60 min vor dem Essen Pinitol eingenommen hatten.^[151] Patienten mit schlecht durch hypoglykämische Medikamente eingestelltem Diabetes Typ 2 wurden zwölf Wochen lang mit

20 mg kg⁻¹ Tag⁻¹ behandelt; danach hatten sie nach Hunger und nach Mahlzeiten niedrigere Blutglucosespiegel, aber unveränderte Lipidprofile und Adipocytokinspiegel.^[152] Eine zusammen mit Glucose verabreichte Dosis von 6 g Pinitol reduzierte die Serumkonzentrationen von Glucose und Insulin nach 45 und 60 min im Vergleich zur Kontrollgruppe.^[153] Bei nichtdiabetischen Probanden änderte die Gabe von Pinitol eine Stunde vor einem oralen Glucosetoleranztest nicht die Glucose- und Insulinkonzentrationen und veränderte auch nicht die Aktivierung des Skelettmuskel-Insulinrezeptors.^[154]

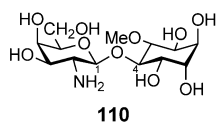


Abbildung 6. INS-2, Pinitol-β-1,4-galactosamin.

Ein Pinitolgalactosid (Pinitol-β-1,4-galactosamin, INS-2, **110**; Abbildung 6) aus Rinderleber hat insulin-nachahmende Wirkung. So kann es den erhöhten Blutglucosespiegel in Ratten mit Streptozotizin-induziertem Diabetes absenken und den Glucoseeinbau in Glycogen in Hepatomazellen in Gegenwart von Insulin stimulieren.^[155] In MIN6-β-Zellen stimuliert INS-2 die Insulinsekretion

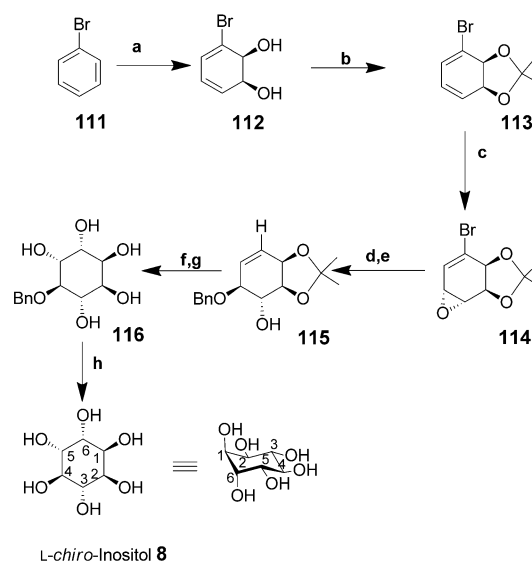
und verstärkt in isolierten Maus-Inseln die Glucose-stimulierte Insulinsekretion.^[156] Daran wirkt die Stimulation der Proteinphosphatase-2C-vermittelten Hemmung von ATP-empfindlichen Kaliumkanälen mit.

Pinitol hemmt schwach die Bildung von Schaumzellen (lipidbeladene Makrophagen) und reduziert signifikant die Freisetzung von Tumornekrosefaktor α, von Monocyten-anlockendem Protein 1, von Interleukin-1β und von Interleukin-8.^[157] Es unterdrückt auch entzündungs- und tumorinduzierte Aktivierung von NF-κB, wodurch eine Reihe von Genen, die an Proliferation, Apoptose, Invasion und Angiogenese beteiligt sind, schwächer exprimiert wird.^[158] Pinitol reduziert die Osteoklastenbildung durch Hemmung des Rezeptoraktivators von NF-κB-Liganden (RANKL).^[159] Durch Reduktion des Integrins αvβ3 an der Zelloberfläche und Inhibition der Phosphorylierung der zentralen Adhäsionskinase, der Aktivität der c-Src-Kinase und der Aktivierung von NF-κB hemmt Pinitol die Metastasierung von Prostatakrebs.^[160] Bei Ratten hat Pinitol eine schützende Wirkung gegen chemisch induzierte Leberschädigungen.^[161]

6. L-chiro-Inositol

6.1. Chemische Synthese

L-chiro-Inositol (**8**) wurde durch mikrobielle Oxidation von Brombenzol synthetisiert (Schema 14).^[162] Brombenzol (**111**) wurde mit Toluoldioxygenase aus *E. coli* zum Diol **112** oxidiert. Die enantioselective Dihydroxylierung und die folgenden einfachen Schritte machen diesen Weg zum chiralen L-chiro-Inositol (**8**) besonders vielversprechend. Der Schutz des Diols **112** als Acetonid **113** und die anschließende Epoxidierung liefern das gewünschte Zwischenprodukt **114**. Der Epoxidring wurde in Gegenwart einer Lewis-Säure mit Benzylalkohol zu **115** geöffnet. Durch *cis*-Dihydroxylierung und Säurehydrolyse des Acetonids gelangte man zu 4-O-



Schema 14. Reaktionsbedingungen: a) Toluoldioxygenase; b) 2,2-Dimethoxypropan, TsOH, RT; c) MCPBA, CH₂Cl₂, 96%; d) PhCH₂OH, BF₃·Et₂O, -10 °C, 85%; e) *n*Bu₃SnH, AIBN, THF, 78%; f) OsO₄, Aceton, H₂O, NMO, 75%; g) HCl, EtOH, 79%; h) 10% Pd/C, H₂, H₂O, 81% (30% Gesamtausbeute an **114**).

Benzyl-L-chiro-inositol (**116**), aus dem mit einem Palladium-katalysator L-chiro-Inositol (**8**) freigesetzt wurde.

6.2. Biologie

Lithiumionen potenzieren die epileptogenen Effekte cholinergischer Substanzen wie Pilocarpin. Diese Wirkung kann durch die gleichzeitige Gabe von *myo*-Inositol, nicht aber der von L-chiro-Inositol umgekehrt werden.^[163]

Bei einer Konzentration von 0.1 mM ist L-chiro-Inositol so effizient für die Anregung der GLUT4-abhängigen Aufnahme von Glucose in Ratten-L6-Myotuben wie 100 nM Insulin.^[48] Zwischen Gesunden und nicht insulinpflichtigen Diabetikern besteht wenig Unterschied bei der Ausscheidung von L-chiro-Inositol über den Urin; bei insulinpflichtigen Diabetikern steigt die Ausscheidung auf etwa das Dreifache, auf 0.51 μmol Tag⁻¹.^[107]

Die Biologie von L-chiro-Inositol außerhalb der Gruppe der Säuger wird in den Hintergrundinformationen (SL_2) dargestellt.

6.3. L-chiro-Inositolphosphate

L-chiro-Inositol-2,3,5-trisphosphat (**117**; Abbildung 7)^[164] und L-chiro-Inositol-2,3,5-trisphosphothioat (**118**) wurden aus Quebrachitol, dem 2-O-Methylderivat von L-chiro-Inositol, synthetisiert.^[165] L-chiro-Inositol-1,4,6-trisphosphat (**119**) und das entsprechende Trisphosphothioat (**120**) sind ebenso synthetisiert worden wie L-chiro-Inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**121**; Abbildung 8),^[83] L-chiro-Inositol-2,3,4,5-tetrakisphosphat (**122**)^[84] und L-chiro-Inositol-1,3,4-trisphosphat (**123**).^[85]

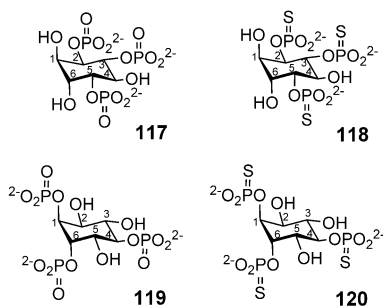


Abbildung 7. L-chiro-Inositol-2,3,5-trisphosphat (**117**); L-chiro-Inositol-2,3,5-trisphosphothioat (**118**); L-chiro-Inositol-1,4,6-trisphosphat (**119**); L-chiro-Inositol-1,4,6-trisphosphothioat (**120**).

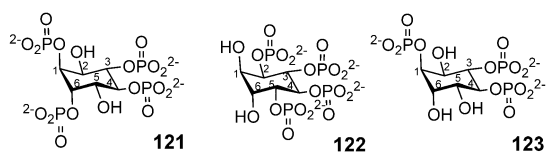


Abbildung 8. L-chiro-Inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**121**); L-chiro-Inositol-2,3,4,5-tetrakisphosphat (**122**); L-chiro-Inositol-1,3,4-trisphosphat (**123**).

L-chiro-Inositol-2,3,5-trisphosphat (**117**)^[164] bindet an den Inositoltrisphosphat-Rezeptor, hemmt die Inositol-1,4,5-trisphosphat-5-Phosphatase sowie die Inositol-1,4,5-trisphosphat-3-Kinase und ist ein vollwertiger Agonist des Ca^{2+} -mobilisierenden Rezeptors in SH-SY5Y-Zellen.^[166] L-chiro-Inositol-2,3,5-trisphosphothioat (**118**) ist ein partieller Agonist für die Freisetzung von intrazellulärem Calcium aus saponinpermeabilisierten Blutplättchen^[167] und ist ein wirksamer Hemmstoff der Inositol-1,4,5-trisphosphat-5-Phosphatase und der Inositol-1,4,5-trisphosphat-3-Kinase.^[168] Beide Verbindungen inhibieren die Phosphatidylinositol-3-Kinase nichtkompetitiv.^[169]

Die Hemmung von Inositol-(1,4,5) P_3 /(1,3,4,5) P_4 -Polyphosphat-5-Phosphatase durch L-chiro-Inositol-1,4,6-trisphosphat (**119**; Abbildung 7) und sein Trisphosphothioat-analogon **120** wurde bereits publiziert.^[170] Diese gleichen beiden Verbindungen haben auch eine deutliche Wirkung auf die Kinetik eines kleinen Chloridkanals im sarkoplasmatischen Reticulum der Skelettmuskeln.^[171]

121,^[83] **122**^[84] und **123**^[85] sind im Vergleich zu den D-chiro-Inositoläquivalenten weniger wirksame Inhibitoren/Agonisten des Inositoltrisphosphat-Rezeptors, der Ins(3,4,5,6) P_4 -1-Kinase/Ins(1,3,4) P_3 -5/6-Kinase und der Freisetzung von Calcium aus saponinpermeabilisierten basophilen Leukämiezellen aus der Ratte (RBL). Die Synthese von L-chiro-Ins(1,2,3,4,5,6) P_6 und der nachfolgende Abbau zu anderen L-chiro-Inositolphosphaten durch Phytasen wurden beschrieben.^[172]

6.4. Quebrachitol

Das 2-O-Methylderivat von L-chiro-Inositol wird als Quebrachitol bezeichnet. Wie in SI_2 ausgeführt, kommt Quebrachitol in einigen Pflanzen und Parasiten aus der Gruppe der Apicomplexa vor. Es schmeckt leicht süß, ist aber kein Ersatz für Glucose, um Hypoglykämie bei Diabetikern zu reduzieren: Mengen, die groß genug sind, um so süß wie Rohrzucker zu schmecken, verursachen Koliken und Durchfall.^[173] Quebrachitol hemmt den Rezeptor für den Plättchen-aktivierenden Faktor bei Ratten, indem es an Blutplättchen bindet ($\text{IC}_{50} = 42.2 \mu\text{M}$).^[174] Quebrachitol sollte eine Rolle beim Schutz der Zellen spielen, denn es wirkt als Antioxidans und Radikalfänger.^[175] Akute Schädigungen des Magens können durch Ethanol und Indomethacin verursacht werden. Quebrachitol schützt gegen die Wirkungen dieser Substanzen, allerdings gibt es einen inversen Dosisseffekt: Je kleiner die Quebrachitoldosis ist, desto größer ist der Schutzeffekt;^[176] dies könnte daran liegen, dass größere Dosen ihrerseits Magen-Darm-Probleme verursachen können. Der Schutzmechanismus steht mit der Freisetzung von Stickstoffmonoxid und/oder der Aktivierung von K^+ -ATP-Kanälen in Verbindung.

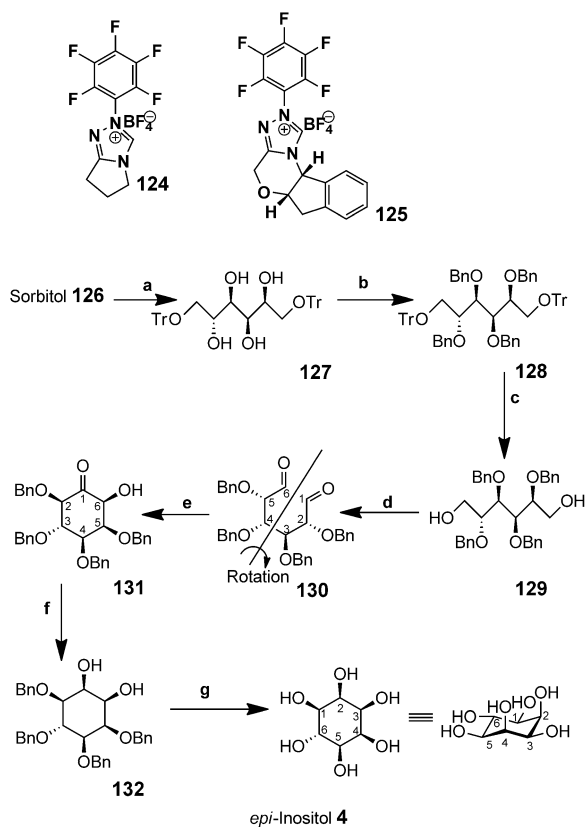
7. epi-Inositol

7.1. Chemische Synthese

In jüngerer Zeit wurden *allo*- und *epi*-Inositele über Kohlenhydrat-Dialdehyd-Zwischenprodukte synthetisiert (Schema 15).^[177] In Gegenwart N-heterocyclischer Carbene als Katalysatoren, wie **124** und **125**, wurden die Dialdehyd-derivate in cyclische Acyloinverbindungen umgewandelt. Für die Cyclisierung der Dialdehyd-Zwischenprodukte, die aus einfach verfügbaren Ausgangssubstanzen synthetisiert werden, lohnt daher ein genaueres Hinsehen, denn die Grenzen der chemischen Cyclisierung mit diesen Katalysatoren wurden noch nicht ausführlich erforscht. *epi*-Inositol wurde aus Sorbitol (**126**) mit einer Strategie der Schutzgruppenumwandlung – nämlich Tritylierung zu **127**, Benzylierung zu **128** und Tritylabsplattung unter Bildung von **129** – synthetisiert. Durch Swern-Oxidation des Diols entstand der Dialdehyd **130**. Da dieser nicht symmetrisch ist, bildeten sich bei der Umsetzung mit den Katalysatoren **124** oder **125** zwei Produkte, von denen eines (**131**) die gewünschte Vorstufe von *epi*-Inositol (**4**) ist. Das andere Isomer war schwer zu reinigen und zersetzte sich wahrscheinlich auf Kieselgel. **131** wurde anschließend mit Natriumborhydrid zu **132** reduziert. Die Benzylgruppen wurden durch Hydrogenolyse abgespalten, und es entstand *epi*-Inositol (**4**) in 78 % Ausbeute aus dem Keton **131**.

7.2. Biologie und Medizin

Lithiumionen modulieren die In-vivo-Reaktion auf serotonerge und cholinerge Stimulantien, wahrscheinlich über einen gemeinsamen Phosphoinositid-Signaltransduktions-



Schema 15. Reaktionsbedingungen: *epi*-Inositalsynthese: a) TrCl, Pyridin, Rückfluss, 1.5 h, 93 %; b) BnBr, NaH, Bu₄N⁺I⁻, THF, 25 °C, 6 h, Rückfluss 19 h, 85 %; c) CH₂Cl₂/MeOH 2:1, TFA, 18 h, 79 %; d) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 25 min; 2. Et₃N, -78 → 25 °C, 1.5 h, 88 %; e) Katalysator **124** oder **125**, Et₃N, 14 %; f) EtOH, NaBH₄, 1 h, Rückfluss; g) PdCl₂, EtOH, H₂, 78 % für Stufen (f) und (g).

weg.^[178] Krampfanfälle, die durch serotonerge (2,5-Dimethoxy-4-iodprenyl-2-aminopropan) und cholinerge (Pilocarpin) Rezeptoragonisten in Ratten mit akut oder chronisch hohem Lithiumionenspiegel induziert werden, werden durch *epi*-Inositol weitgehend blockiert, allerdings weniger wirksam als durch *myo*-Inositol.^[178] Diese Versuchsergebnisse mit Pilocarpin wurden durch den Befund bestätigt, dass *epi*-Inositol weniger wirksam, aber so effektiv bei der Umkehrung der Lithiumionenwirkung ist wie *myo*-Inositol; *scyllo*- und *L-chiro*-Inositol waren weniger effektiv oder inaktiv.^[179] Pilocarpin wirkt dosisabhängig toxisch auf retinale Ganglienzellen, wobei die Toxizität durch Lithiumionen potenziert sowie durch *epi*- und *myo*-Inositol blockiert wird.^[180] Die Lithium-induzierte Suppression des Feuerns von Neuronen im hypothalamischen suprachiasmatischen Nucleus kann durch *myo*-Inositol aufgehoben werden, nicht aber durch *epi*-Inositol.^[181] *myo*-Inositol kehrt auch im Unterschied zu *epi*-Inositol die Wirkung von Lithium um, indem es die Geschwindigkeit des Aussprießens von neuronalen Wachstumskegeln steigert.^[182] Lithium ist ein klassischer Inhibitor des Phosphoinositidweges und ist teratogen. Die Teratogenität kann durch äquimolare Mengen an *myo*-Inositol vermieden werden, nicht aber durch Gabe von *epi*-Inositol.^[183]

In Hefe hat *epi*-Inositol keinen Einfluss auf Inositol-Monophosphatase, hemmt aber die Expression des *INO1*-Gens (das für die Inositol-1-phosphat-Synthase codiert), sodass weniger Glucose-6-phosphat in D-*myo*-Inositol-3-phosphat umgewandelt wird, als sonst zu erwarten wäre.^[184] *epi*-Inositol wirkt so der Lithium-induzierten Zunahme der *INO1*-Expression entgegen. Die tägliche intraperitoneale Injektion von *epi*-Inositol in Ratten reduzierte deren Angstgefühl im Vergleich zur Kontrollgruppe und war wirksamer als *myo*-Inositol.^[185]

In Sarcolemmavesikeln in Herzzellen erfolgt der Transport von *myo*-Inositol in die Zellen durch einen Mg²⁺-abhängigen Na⁺-Inositol-Cotransportprozess, der durch *epi*-Inositol gehemmt wird.^[44] *epi*- und *scyllo*-Inositol inhibieren die Phosphatidylinositol-Synthase aus Mycobakterien wirksamer als das entsprechende Enzym aus Säugern.^[40] Bei einer Konzentration von 0.1 mM *epi*-Inositol ist die Substanz so effizient wie 100 nM Insulin in Bezug auf die GLUT4-abhängige Glucoseaufnahme in L6-Rattenmyotuben.^[48] *epi*-Inositol hat einen anfänglichen Einfluss auf die Aggregation von Amyloid-beta, das mit Alzheimer-Demenz assoziiert ist, kann aber diesen Einfluss nicht über längere Zeit aufrechterhalten.

Die Biologie von *epi*-Inositol in anderen Gruppen als den Säugern wird in den Hintergrundinformationen diskutiert (SI_2).

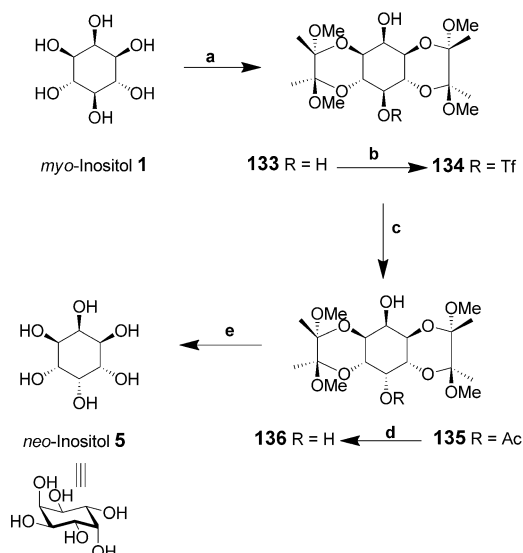
7.3. *epi*-Inositolphosphate

Die Synthese von *epi*-Inositol-1,4,5-trisphosphat wurde beschrieben, und die Verbindung hat nur geringe Affinität für den Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptor.^[186]

8. neo-Inositol

8.1. Chemische Synthese

Eine einfache Multigrammsynthese von *neo*-Inositol, die in fünf Stufen ausgehend von *myo*-Inositol gute Ausbeuten liefert, wurde publiziert (Schema 16).^[187] Sie basiert auf dem selektiven Schutz von zwei Paaren von 1,2-*trans*-Diolen in den Positionen 1 und 6 bzw. 3 und 4 von *myo*-Inositol. Als Schutzgruppe fungiert Butan-2,3-diacetal (BDA). Die Hydroxygruppen an den Positionen 2 und 5 des Diols **133** sind axial bzw. äquatorial angeordnet. Die reaktivere C-5-OH-Gruppe ermöglicht die selektive Derivatisierung der C-5-Hydroxygruppe zum Triflat in guter Ausbeute bei niedriger Temperatur (**134**). Eine saubere Inversion der Konfiguration zu **135** an C-5 gelang nur in wasserhaltigem Dimethylacetamid (DMA) bei erhöhter Temperatur; mit Caesiumacetat in Gegenwart von Dimethylformamid (DMF) fielen demgegenüber Produktmischungen an. Die Desacylierung von **135** wurde mit Natriummethoxid als Katalysator erreicht, wobei das entstehende Diol **136** aus der Lösung ausfiel. Die BDA-Schutzgruppen wurden unter Rückfluss in wässriger Essigsäure entfernt, und das Produkt wurde aus kochendem



Schema 16. Reagentien und Reaktionsbedingungen: a) Butandion, MeOH, CH(OMe)₃, (±)-10-Camphersulfonsäure, Rückfluss; b) Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid, Pyr., CH₂Cl₂, -78 °C → RT; c) Dimethylacetamid/Wasser 50:1, 50 °C; d) NaOMe, MeOH, Rückfluss; e) Essigsäure/Wasser 4:1, Rückfluss.

Wasser umkristallisiert. Das reine Produkt *neo*-Inositol (5) entstand in guter Gesamtausbeute ausgehend von **1**.

neo-Inositol ist wegen seiner ungewöhnlich stabilen Kristallstruktur das am wenigsten wasserlösliche Inositolisomer.^[188]

8.2. Biologie

Ein Enzym aus einem Kalbshirnextrakt, das D-Glucose-6-phosphat in D-*myo*-Inositol-3-phosphat umwandelt, kann auch, wenngleich viel langsamer, D-Mannose-6-phosphat in L-*neo*-Inositol-1-phosphat umsetzen.^[189] *neo*-Inositol kann ebenfalls durch die Wirkung einer Epimerase aus Rinderhirn gebildet werden.^[190]

Die Biologie von *neo*-Inositol in anderen Gruppen als den Säugern wird in den Hintergrundinformationen (SI_2) behandelt.

8.3. neo-Inositolphosphate

Die zunächst in den Trophozoiten von *Entamoeba histolytica* identifizierten *myo*-Inositolphosphate^[191] stellten sich bei einer nachfolgenden Überprüfung als *neo*-Inositolhexakisphosphat (**137**; Abbildung 9), 2-Diphospho-*neo*-inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat (**138**) und 2,5-Bisdiphospho-*neo*-inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**139**) heraus.^[192] Die Synthese von *neo*-Ins(1,2,3,4,5,6)P₆ (**137**) und der Abbau zu anderen *neo*-Inositolphosphaten durch Phytasen ist anderweitig beschrieben.^[172]

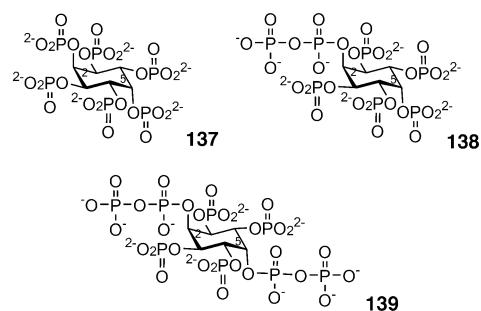
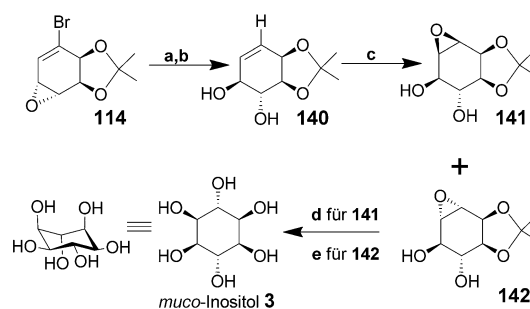


Abbildung 9. *neo*-Inositolhexakisphosphat (**137**); 2-Diphospho-*neo*-inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat (**138**); 2,5-Bisdiphospho-*neo*-inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**139**).

9. muco-Inositol

9.1. Chemische Synthese

muco-Inositol wurde erstmals in den 1930er Jahren synthetisiert,^[193] auch der faszinierende historische Hintergrund, weshalb die Veröffentlichung der experimentellen Teile der Arbeit verzögert wurde, wurde erklärt.^[194] In jüngerer Zeit wurde *muco*-Inositol ausgehend von Brombenzol chemoenzymatisch synthetisiert (Schema 17).^[162] Brombenzol (**111**)



Schema 17. Reaktionsbedingungen: a) 10% KOH (aq), H₂O, DME, 87%; b) *n*Bu₃SnH, AIBN, THF, 90%; c) MCPBA, CH₂Cl₂, 71%; d) 10% H₂SO₄ (aq), 78%; e) Amberlyst A-27, H₂O, 89%.

wurde zum Bromepoxidderivat (**114**) umgesetzt, wie dies bereits für L-*chiro*-Inositol beschrieben wurde. Die Ringöffnung des Epoxids **114** verlief hin zur gewünschten Konfiguration der beiden Hydroxygruppen mit verdünntem Kaliumhydroxid in ausgezeichneter Ausbeute. Die radikalische Dehalogenierung ergab das *trans*-Diol **140**, dessen Doppelbindung zu den Zwischenprodukten **141** und **142** im Verhältnis 1.8:1 in guter Ausbeute epoxidiert wurde. Die Säurehydrolyse von **141** und **142** unter den Reaktionsbedingungen (d) bzw. (e) ergibt *muco*-Inositol (**3**) in hoher Ausbeute.

L-*chiro*-Inositol lässt sich selektiv zu *muco*-Inositolderivaten epimerisieren.^[195] *muco*-Inositololigomere wurden ausgehend von 1-Brom-2,3-dihydroxycyclohexa-4,6-dien synthetisiert.^[196] Derivate von *muco*-Inositol wurden als Ausgangsverbindungen für die Synthese von *epi*- und *cis*-Inositolen verwendet.^[197]

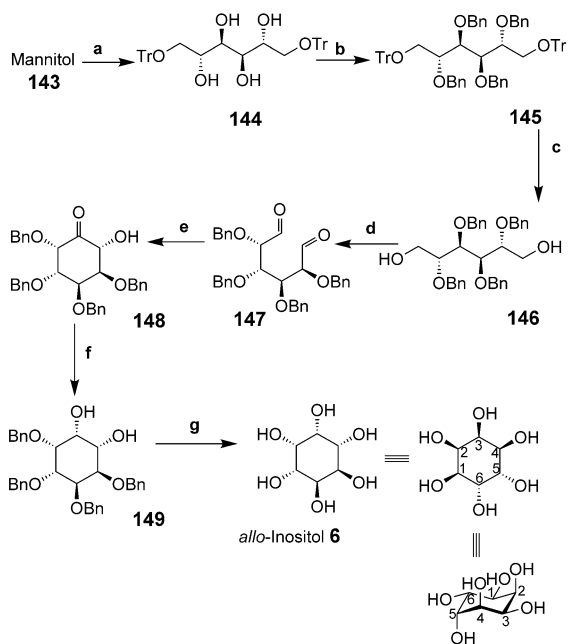
9.2. Biologie

0.1 mM *muco*-Inositol ist ebenso wirksam wie 100 nM Insulin in Bezug auf die Stimulation der GLUT4-abhängigen Glucoseaufnahme in L6-Ratten-Myotuben.^[48] L-*myo*-Inositol-1-phosphat-Synthase aus dem Gehirn menschlicher Föten und aus adultem Rattenhirn katalysiert auch die Umwandlung von Galactose-6-phosphat zu *muco*-Inositol-1-phosphat.^[198] Es ist nicht bekannt, ob diese Reaktion auch in vivo abläuft. Die Biologie von *muco*-Inositol außerhalb der Gruppe der Säuger wird in den Hintergrundinformationen (SI_2) behandelt.

10. *allo*-Inositol

10.1. Chemische Synthese

allo-Inositol wurde aus Kohlenhydratdialdehyden als Zwischenstufen auf ähnliche Weise synthetisiert wie *epi*-Inositol (Schema 18).^[177] Der Syntheseweg ist aus Gründen interessant, die bereits für *epi*-Inositol diskutiert wurden.



Schema 18. Reagentien und Reaktionsbedingungen: *allo*-Inositol-synthese: a) TrCl, Pyr., Rückfluss, 1.5 h, 97%; b) BnBr, NaH, Bu₄N⁺I⁻, THF, 25 °C, 6 h, Rückfluss 19 h, 90%; c) CH₂Cl₂/MeOH 2:1, TFA, 18 h, 86%; d) 1. (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, 25 min; 2. Et₃N, -78 → 25 °C, 1.5 h, 99%; e) Katalysator **124** oder **125**, Et₃N, 54%; f) EtOH, NaBH₄, 1 h, Rückfluss; g) PdCl₂, EtOH, H₂, 81 % für die beiden Stufen (f) und (g).

Mannitol (**143**) wurde an den Positionen 1 und 6 trityliert (**144**) und anschließend an den noch freien Hydroxygruppen zum vollständig geschützten **145** benzyliert. Durch saure hydrolytische Abspaltung der Tritylgruppen (→**146**) und nachfolgende Oxidation des Diols erhält man den Dialdehyd **147**, der eine charakteristische Symmetrie im ¹H-NMR-Spektrum

aufweist. Der Dialdehyd **147** wurde mit dem Katalysator **124** oder **125** über 24 h in Gegenwart von Triethylamin zum Ringschlussprodukt **148** umgesetzt. Das Hydroxyketon **148** wurde zur einheitlichen Verbindung **149** reduziert, und die Benzylgruppen wurden durch palladiumkatalysierte Hydrogenolyse in hoher Ausbeute abgespalten, sodass *allo*-Inositol (**6**) anfiel.

Unter den Inositolen ist *allo*-Inositol einzigartig, weil die Konformationsisomere sich, obwohl die Mills-Projektion scheinbar eine Symmetrieebene zeigt, bei einer Invertierung des Rings als Enantiomere herausstellen (Abbildung 10);^[199]

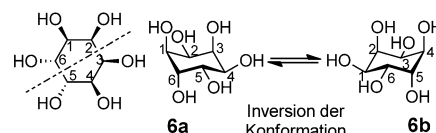


Abbildung 10. Die schwarze gestrichelte Linie deutet eine scheinbare Symmetrieebene an, die in Wirklichkeit nicht existiert: Die Hydroxygruppe auf der einen Seite der Linie ist äquatorial ausgerichtet, während die entsprechende Hydroxygruppe auf der anderen Seite der Linie axial steht. Das Fehlen jeglicher Symmetrieebene in *allo*-Inositol bedeutet, dass die Konformationsisomere auch Enantiomere sind.

allo-Inositol hat keine Symmetrieebene. Weil die Umwandlung zwischen den Konformationsisomeren **6a** und **6b** schnell abläuft, liegt *allo*-Inositol als optisch inaktives Racemat vor, obwohl die Einzelmoleküle chiral sind. Daher ist es wahrscheinlich unmöglich, die beiden Enantiomere – zumindest bei Raumtemperatur – nachzuweisen oder zu trennen;^[200] auch optische Drehwerte wurden noch nicht formal zugeordnet. Es ist jedoch möglich, *allo*-Inositol-derivate aus geeignet geschützten *myo*-Inositol-derivaten zu synthetisieren und geschützte oder teilgeschützte Derivate der beiden Enantiomere, die in ihrer Konformation stabil oder fixiert sind, zu charakterisieren.^[201] Solche Verbindungen oder ihre phosphorylierten Derivate könnten interessante biologische Eigenschaften haben.

10.2. Biologie

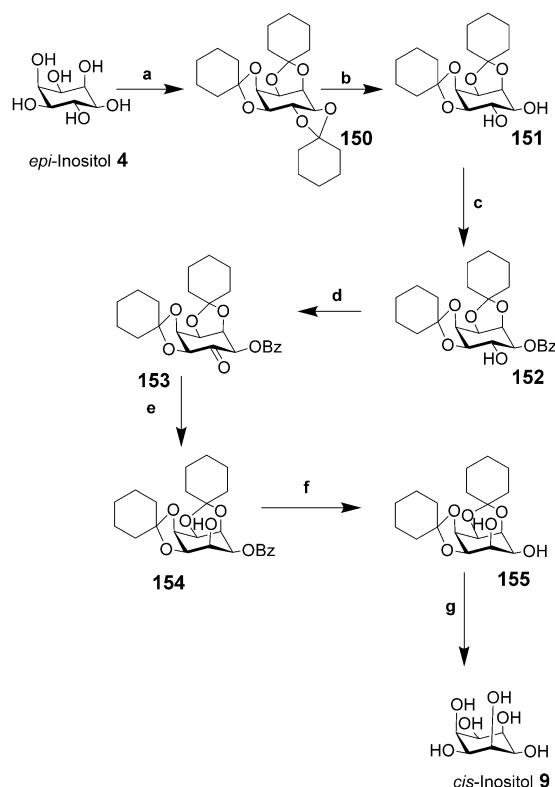
allo-Inositol ist ein Inhibitor der Aβ-Aggregation^[202] und ist bei einer Konzentration von 1 mM so wirksam wie 100 nM Insulin bei der Stimulation der GLUT4-abhängigen Glucoseaufnahme durch L6-Ratten-Myotuben, ist bei 0.1 mM jedoch wirkungslos.^[48] Bei keiner der Aktivitäten ist bekannt, ob diese Effekte von einem speziellen Konformationsisomer ausgelöst werden.

Die Biologie von *allo*-Inositol außerhalb der Gruppe der Säuger wird in den Hintergrundinformationen (SI_2) behandelt.

11. cis-Inositol

11.1. Chemische Synthese

cis-Inositol ist in einem Schritt durch Hydrierung von Tetrahydroxychinon zugänglich, aber es ist eine komplexe chromatographische Trennung erforderlich.^[203] *cis*-Inositol wurde auch in einem siebenstufigen Prozess in 25 % Ausbeute aus *epi*-Inositol synthetisiert (Schema 19).^[204] Die gute Aus-



Schema 19. Reaktionsbedingungen: a) Cyclohexanon, Benzol, Rückfluss, PTSA, 59 %; b) Leichtbenzin, Benzol, PTSA/EtOH 71 %; c) Pyridin, Benzoylchlorid, 70–75 °C, 5 h, 51 %; d) Benzol, DMSO, Ac₂O 17 h, 62 %; e) Chloroform/Methanol (1:1), NaBH₄, 2 h, 96 %; f) Natrium, trockenes MeOH, 99 %; g) 80 % Essigsäure, Erhitzen, 76 %.

beute der sieben Stufen ausgehend von *epi*-Inositol macht die Verbindung zu einem geeigneten Ausgangspunkt für die Synthese dieses seltenen Inositols. *epi*-Inositol (**4**) wurde vollständig als Tricyclohexylidenderivat **150** geschützt. Durch saure Hydrolyse des 5,6-*trans*-Cyclohexylidenderivats **150** wurde das 5,6-Diol **151** freigelegt. Durch Benzoylierung von **151** entstand ein Produktgemisch, aus dem **152** nach Umkristallisation isoliert wurde. Die 6-OH-Gruppe von **152** wurde durch Swern-Oxidation ins Keton **153** überführt. Andere Oxidationsverfahren scheiterten interessanterweise. Das Keton wurde stereoselektiv in fast quantitativer Ausbeute mit Natriumborhydrid zu **154** reduziert. Die Abspaltung der Benzoylgruppe zu **155** verlief glatt. Daraus ließ sich *cis*-Inositol (**9**) durch saure Hydrolyse der Cyclohexyliden-Schutzgruppen freisetzen. Aus historischer Sicht hat sich die Synthese bis heute bewährt, auch wenn einige Ausbeuten

durch Einführung neuer Verfahren verbessert werden konnten. Andere haben die Orientierung von einer oder zwei Hydroxygruppen eines geeignet geschützten Inositolisomers durch Umwandlung in ein Triflat, Oxidation einer Hydroxygruppe zum Keton und Inversion der Konfiguration am Kohlenstoffzentrum umgekehrt, wie dies in den Schemata 3 und 6 beschrieben ist.^[205]

11.2 Biologie

Soweit wir feststellen konnten, kommt *cis*-Inositol nicht natürlich vor, und wir konnten auch keine Literaturzitate finden, die der Verbindung eine biologische Funktion zuschreiben.

12. myo-Inositol

Obwohl dieser Aufsatz in erster Linie die verschiedenen Inositolisomere jenseits von *myo*-Inositol behandelt, halten wir es für wichtig, einige aktuelle Publikationen über *myo*-Inositol zu erörtern, besonders, wenn in ihnen eine allgemeiner anwendbare Chemie vorgestellt wird. Eine Reihe von Übersichtsartikeln bis 2010 hat die Herstellung biologisch bedeutsamer *myo*-Inositolderivate abgedeckt.^[9,206] In diesem Abschnitt schildern wir die nach unserer Meinung am meisten bearbeiteten Gebiete seit 2010, wobei wir mit zwei Ausnahmen Publikationen über *myo*-Inositolphospholipide aussparen; allerdings beschreiben wir in Kürze die biologische Aktivität anderer *myo*-Inositolderivate.

12.1. myo-Inositol-1,4,5,6-tetrakisphosphat

Viel Interesse hat sich in jüngerer Zeit auf die höheren Inositolpolyphosphate gerichtet. Neue Entwicklungen haben ergeben, dass höhere *myo*-Inositolphosphate in der Zelle in bislang unerforschten Bereichen eine Rolle spielen. In einer Kurzmitteilung fanden wir einen Verweis auf die Enzymfamilie der Histon-Desacetylasen (HDACs), die die Acetylierung und Desacetylierung von Lysinresten in Histonen katalysieren, die an der Regulation der Genexpression beteiligt sind. Der Zusammenbau der komplexen Desacetylase-Aktivierungsdomäne (DAD)-HDAC3-(SMRT/NOCR2) (nuclear receptor co-repressor 2) wird über D-*myo*-Inositol-1,4,5,6-tetrakisphosphat (Ins(1,4,5,6)P₄, **156**; Abbildung 11) reguliert; während des komplexen Vorgangs bindet Ins(1,4,5,6)P₄ in einer spezifischen tiefen und basisch geladenen Spalte des Proteins.^[207] Während aktuell keine genauen Struktur-Wirkungs-Analysen über die Spezifität vorliegen, wurde bereits nachgewiesen, dass dies eine allgemeinere Art ist, HDACs zu regulieren, denn der NuRD-Komplex (NuRD = Nucleosome Remodeling and Deacetylase), der HDAC1 enthält, benötigt ebenfalls Inositolphosphate für seine Aktivität.^[208] Phosphorylierte *myo*-Inositolderivate mit vier bis sechs Phosphatresten sind zusammenfassend beschrieben worden.^[209]

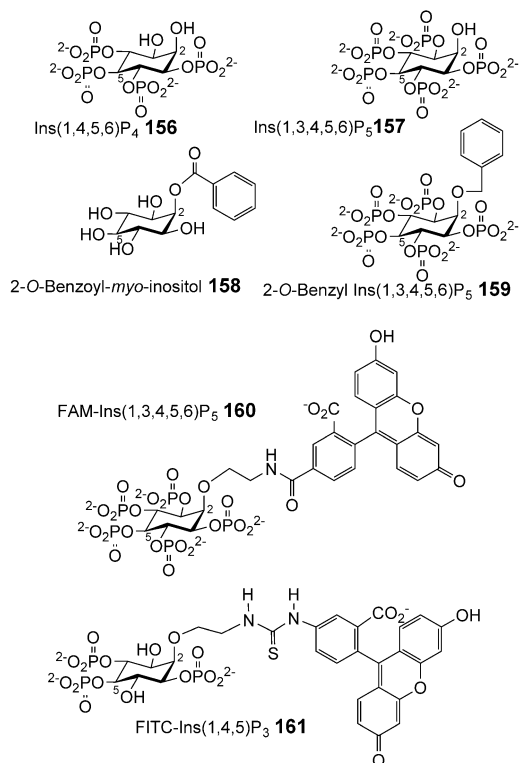


Abbildung 11. Einige *myo*-Inositolderivate und fluoreszenzmarkierte Polyphosphate.

12.2. Pentakis- und Hexakisphosphatderivate von *myo*-Inositol

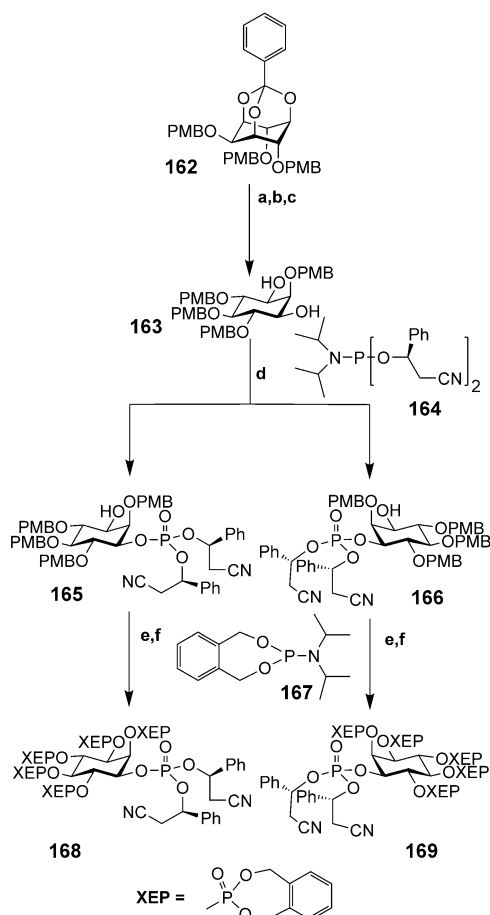
Die höher phosphorylierten *myo*-Inositolderivate umfassen die Isomere von *myo*-Inositolpentakisphosphat wie *myo*-Inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat (**157**); dessen Fähigkeiten zur Metallkoordinierung sind jüngst untersucht worden.^[210] Ins(1,3,4,5,6)P₅ (**157**) und verwandte Derivate wurden ausgehend von *myo*-Inositol-1,3,5-orthobenzoat synthetisiert. Die Regioselektivität beim Umsetzen der Vorstufe 2-*O*-Benzoyl-*myo*-inositol (**158**) wurde über ein 1,2-verbrücktes 2'-Phenyl-1',3'-dioxolan-2'ylum-Ion induziert.^[211] Substituierte Pentakisphosphatderivate sind von Interesse: 2-*O*-Benzyl-*myo*-inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat (2-*O*-Benzyl-Ins(1,3,4,5,6)P₅, **159**), zeigte in Xenograft-Untersuchungen Antitumoraktivität und ist auch ein nanomolarer Inhibitor der 3-Phosphoinosit-abhängigen Proteinkinase 1 (PDK1).^[212] 2-*O*-Benzyl-Ins(1,3,4,5,6)P₅ ist wirksamer als Ins(1,3,4,5,6)P₅ und hemmt auch mTOR (mammalian target of rapamycin) in vitro. Von Verbindungen wie Ins(1,3,4,5,6)P₅^[213] und Ins(1,2,3,4,5,6)P₆^[214] waren die Antitumoraktivitäten bereits bekannt. Wie Substanzen wie Ins(1,3,4,5,6)P₅ und 2-*O*-Benzyl-Ins(1,3,4,5,6)P₅ in die Zelle eindringen, wird noch intensiv diskutiert, doch bildgebende Verfahren mit fluoreszierenden Derivaten haben einige Indizien geliefert.^[215] So wurde Ins(1,3,4,5,6)P₅ in Position 2 zu 2-Aminoethyl-*myo*-inositol-1,3,4,5,6-pentakisphosphat modifiziert und dieses anschließend mit einem Fluoresceinderivat zum fluoreszierenden FAM-Ins(1,3,4,5,6)P₅ (**160**) umgesetzt. Dieser Ligand macht die Verbindung, die aufgenommen wird,

direkt sichtbar. In H1229-Tumorzellen wurde die Verbindung offenbar durch nichtspezifische Endocytose aufgenommen; dieser Befund stützt frühere Beobachtungen, dass Ins(1,3,4,5,6)P₅ von verschiedenen Zelltypen aufgenommen werden kann.^[216] Ein anderes fluoreszierendes, mehrfach phosphoryliertes *myo*-Inositolderivat wurde durch Konjugation von 2-Aminoethyl-Ins(1,4,5)P₃ mit Fluoresceinisothiocyanat synthetisiert (FITC-Ins(1,4,5)P₃, **161**). Damit wurde ein Hochdurchsatz-Fluoreszenzpolarisations(FP)-Test entwickelt, und es wurde die Thermodynamik der Bindung von Ins(1,4,5)P₃ an die Ins(1,4,5)P₃-bindende Struktur und die N-terminale Domäne untersucht.^[217] FITC-Ins(1,4,5)P₃ ist ein hochaffiner, schwacher, partieller Agonist, möglicherweise wegen des großen hydrophoben FITC-Restes, der die Wechselwirkung zwischen der Ins(1,4,5)P₃-bindenden Domäne und der N-terminalen Domäne blockieren könnte.

12.3. Synthese von Diphosphoinositolphosphatderivaten

Die gegenwärtig wohl am meisten untersuchten chemischen Zielstrukturen, die sich von *myo*-Inositol ableiten, sind Diphosphoinositolphosphate, die zahlreiche Funktionen erfüllen, darunter die Regulation der Insulinempfindlichkeit und der Gewichtszunahme^[218] sowie die Kontrolle der Telomerlänge,^[219] der Apoptose^[220] und des Vesikelverkehrs.^[221] Diphosphoinositolphosphate wurden 1993 unabhängig voneinander von zwei Arbeitsgruppen gefunden;^[222] kurz darauf wurde auch die erste Synthese publiziert.^[223] Diese Verbindungen sind wegen ihrer hohen negativen Ladungsdichte, der geringen Mengen und des Fehlens eines UV-aktiven Chromophors schwierig aus Zellen zu isolieren. Neue und verbesserte Methoden sind notwendig, um die Pyrophosphatbindung regiospezifisch in Gegenwart anderer Phosphatgruppen zu synthetisieren und um die ersten Ansätze für Entwurf und Verwertung nützlicher Analoga umzusetzen. Die Biochemie der natürlich vorkommenden Diphosphoinositolphosphate ist in verschiedenen Übersichtsartikeln^[224] dargestellt worden und wird hier nicht weiter behandelt.

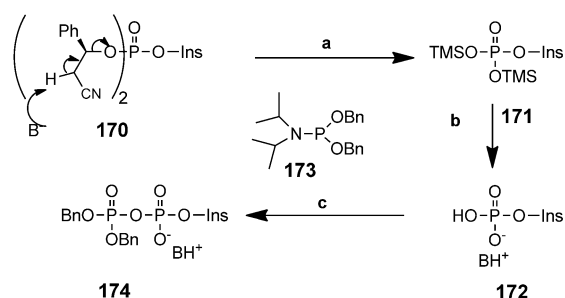
Es wurden zehnstufige Synthesen von 1D-Diphosphoinositol-2,3,4,5,6-pentakisphosphat (**177**, 1PP-InsP₅) und 3D-Diphosphoinositol-1,2,4,5,6-pentakisphosphat (**178**, 3PP-InsP₅) publiziert.^[225] Die Syntheseroute verläuft über mehrere neue chemische Umsetzungen oder Modifikationen von bestehenden Reaktionen, die zuvor noch nicht in der Inositolchemie genutzt worden waren. *myo*-Inositol wurde in zwei Stufen in die vollständig geschützte Orthobenzoat-Zwischenverbindung umgewandelt. Eine partielle Reduktion des Orthoesters **162** mit DIBAL-H exponierte die Hydroxygruppe an Position 5, die anschließend *p*-methoxybenzylisiert wurde. Durch vorsichtige saure Hydrolyse gelangte man zu dem *meso*-Produkt 2,4,5,6-Tetra-*O-p*-methoxybenzyl-*myo*-inositol (**163**). Diese Umsetzungen ermöglichten die Symmetriebrechung des 1,3-Diols mit einem chiralen Reagens, die die Abtrennung der gewünschten 1D- und 3D-Derivate möglich machte (Schema 20). Interessanterweise wird die Chiralität durch die Schutzgruppen am P^{III}-Reagens **164** induziert, das für die Umwandlung des Diols ins Monophosphit eingesetzt wird. Die Produkte werden zu den beiden 1- und 3-phos-



Scheme 20. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H (2.7 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C ; b) PMB-Cl, NaH, DMF; c) PTSA (kat.), $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5:2), 5 min, Rückfluss; d) **163** (3 Äquiv.) mit Reagens **164** mischen, 5-(4-Fluorphenyl)-1H-tetrazol, CH_3CN , dann 0°C , MCPBA; 1:1-Mischung von **165** und **166**, Trennung durch Chromatographie oder Rekrystallisation; die Ausbeute basiert auf dem Verbrauch des P^{III} -Reagens (**164**). e) TFA (2.5%) in CHCl_3 ; f) P^{III} -Reagens **167** (10 Äquiv.), 4,5-Dicyanimidazol (15 Äquiv.), 0°C , CH_3CN , dann MCPBA (10 Äquiv.).

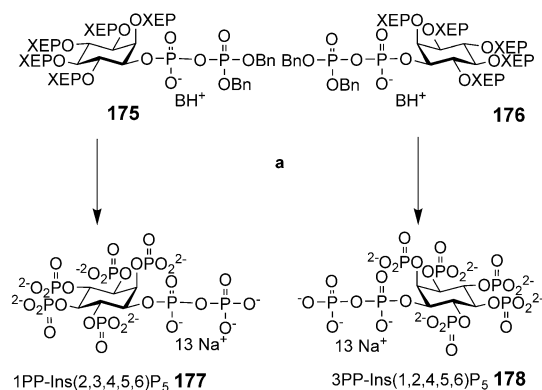
phorylierten Derivaten **165** und **166** oxidiert. Beide Derivate wurden aus der Mischung isoliert, **166** durch Kristallisation und **165** durch Chromatographie, beide mit hoher Diastereoselektivität. Alle *p*-Methoxybenzylgruppen wurden unter anderen sauren Bedingungen abgespalten als zuvor, sodass die Pentahydroxyverbindungen entstanden (nicht gezeigt). Die Phosphitbildung an den verbleibenden fünf Hydroxygruppen mit Reagens **167** und anschließende Oxidation ergaben die *myo*-Inositolhexakisphosphatderivate **168** und **169**.

Das Pyrophosphatmotiv wurde durch baseninduzierte Eliminierung einer basenlabilen Schutzgruppe des chiralen Phosphatriesters **170** hergestellt. Durch die Abspaltung von Zimtsäurenitril wurde eine negative Ladung exponiert und mit einem Äquivalent Trimethylsilyl maskiert, das von *N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA) stammte. Eine zweite Eliminierung von Zimtsäurenitril folgte mit erneuter Maskierung wie oben zu **171** (Schema 21). Zwischenstufen wie **171** können auch durch Abspaltung anderer Schutzgruppen und anschließende Maskierung mit TMS in ver-



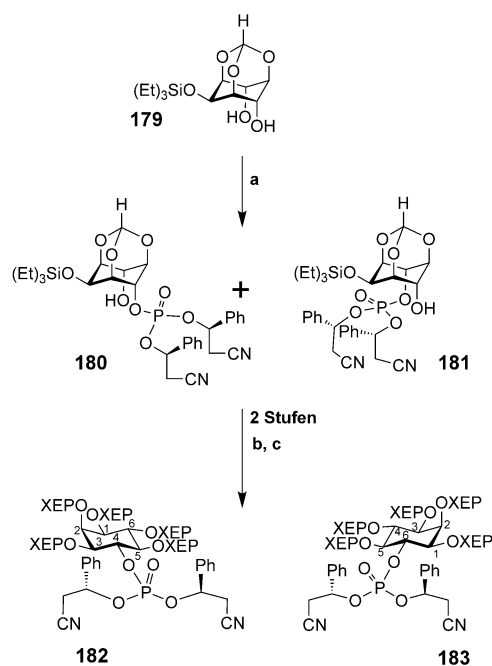
Scheme 21. Reaktionsbedingungen: Pyrophosphatbildung; a) DBU, dann BSTFA in CH_3CN zur Zwischenstufe **171**; b) TFA in Methanol; dann das Lösungsmittel abziehen; c) P^{III} -Reagens **173**, 0.45 M 1H-Tetrazol in CH_3CN , dann MCPBA. B = DBU.

gleichbarer Weise erhalten werden. **171** kann zur Synthese des Pyrophosphatmotivs auch über andere geeignete Derivate dienen. Die Methanolyse der TMS-Gruppe von **171** ergab das Monophosphat als DBU-Salz **172**, und der Phosphatmonoester wurde mit Reagens **173** zum P^{III} - P^{V} -Intermediat phosphoryliert, das nachfolgend zu **174** (als allgemeinem Zwischenprodukt) weiteroxidiert wurde; insbesondere wurden daraus die kristallinen Produkte **175** und **176** aus **168** bzw. **169** gewonnen. Dies ist das erste Mal, dass von einem P^{III} - P^{V} -Inositolpyrophosphatderivat berichtet wurde; die P^{III} - P^{V} -Bindung wird im Detail in einer Publikation aus dem Nucleosidumfeld diskutiert.^[226] Die Benzyl- und *o*-Xylylengruppen von **175** und **176** wurden hydrogenolytisch abgespalten, wodurch die phosphorylierten Derivate 1*D*-Diphosphoinositol-2,3,4,5,6-pentakakisphosphat (**177**, 1PP-Ins(2,3,4,5,6) P_5) und 3*D*-Diphosphoinositol-1,2,4,5,6-pentakakisphosphat (3PP-Ins(1,2,4,5,6) P_5 , **178**) nach Kristallisation erhältlich waren (Schema 22).

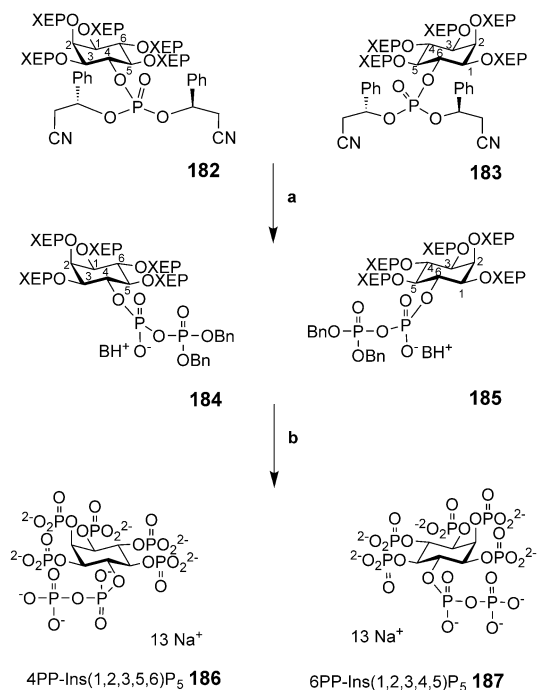


Scheme 22. Reaktionsbedingungen: a) H_2 , Palladiumschwarz oder PtO_2 , 80 bar, $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ 4:1 \rightarrow 1:1, NaHCO_3 , 3 h, Umkrystallisieren.

Mit ähnlichen Verfahren wurden 4-PP-Ins(1,2,3,5,6) P_5 (**186**) und 6-PP-Ins(1,2,3,4,5) P_5 (**187**) synthetisiert (Schema 23 und 24). Der *meso*-silylierte Orthoester **179** wurde in zwei Stufen aus *myo*-Inositol hergestellt,^[225] wobei die 4- und 6-Hydroxygruppen mit dem Phosphitylierungsreagens **164** monophosphoryliert wurden und danach an den Positionen 4



Schema 23. Reaktionsbedingungen: a) Reagents **164** (1 Äquiv.), **179** (3 Äquiv.), DCl, CH₃CN, 0°C, *t*BuOOH, (5.5 M in Nonan), 45% für **180**, 36% für **181**, chromatographische Trennung und Umkristallisieren (hohe Reinheit), Ausbeute ermittelt auf Grundlage des Verbrauchs von **164**; b) PTSA (kat.), MeOH, 8 h, Umkristallisieren; c) Reagents **167**, DCl, 0°C, CH₃CN, 0°C, MCPBA, Umkristallisieren.

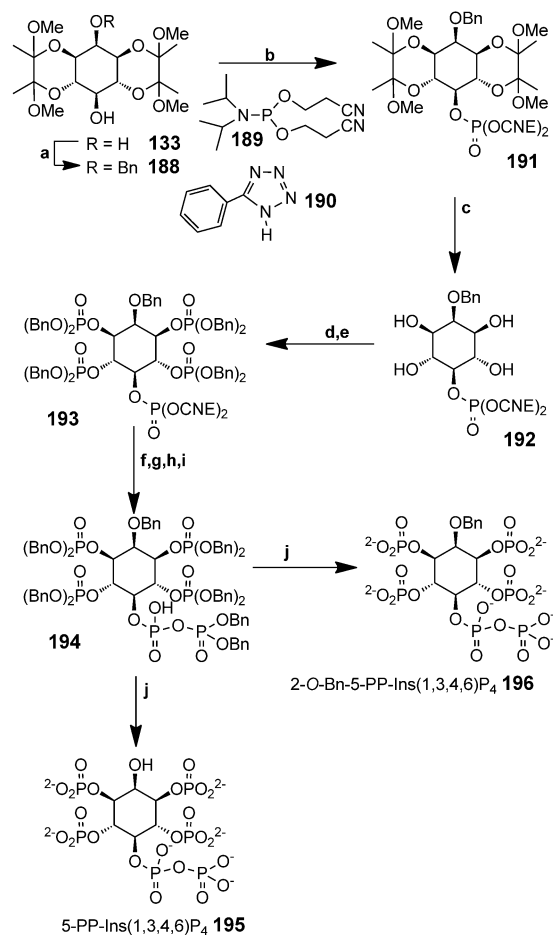


Schema 24. Reaktionsbedingungen: a) siehe Schema 21; b) H₂, Palladiumschwarz oder PtO₂, 80 bar, *t*BuOH/H₂O 4:1 → 1:1, NaHCO₃, 3 h, Umkristallisieren.

und **6** zu den chiralen Monophosphaten **180** und **181** oxidiert wurden. Die beiden Diastereomere wurden chromatogra-

phisch getrennt und durch Röntgenbeugung identifiziert. Mit saurer Hydrolyse wurden zunächst die Silicium- und nachfolgend die Orthoformiat-Schutzgruppe entfernt, sodass die verbleibenden fünf Hydroxygruppen frei zugänglich waren. Sie wurden mit Reagents **167** phosphityliert, und das Zwischenprodukt wurde zu den vollständig geschützten Hexakisphosphaten **182** und **183** oxidiert. Die Pyrophosphatbindung wurde wie in Schema 21 beschrieben geknüpft, und die Benzyl- und *o*-Xylylengruppen von **184** und **185** wurden abgespalten. Das Produkt wurde durch Anionenaustauschchromatographie gereinigt; damit standen die Endprodukte **186** bzw. **187** nach sieben Stufen zur Verfügung.

Nach einer abweichenden chemischen Strategie wurde 5PP-Ins(1,3,4,6)P₄ (**195**; Schema 25) synthetisiert.^[227] Die geschützte Verbindung **133** wurde in einer Stufe hergestellt und anschließend selektiv an der 2-Hydroxygruppe benzyliert (→ **188**). Die Phosphitderivatisierung mit dem P^{III}-Reagens **189** in Gegenwart von **190** und anschließende Oxidation ergaben das vollständig geschützte Derivat **191**. Eine sorgfältige Abspaltung der Di-BDA-Acetal-Schutzgruppen lieferte das

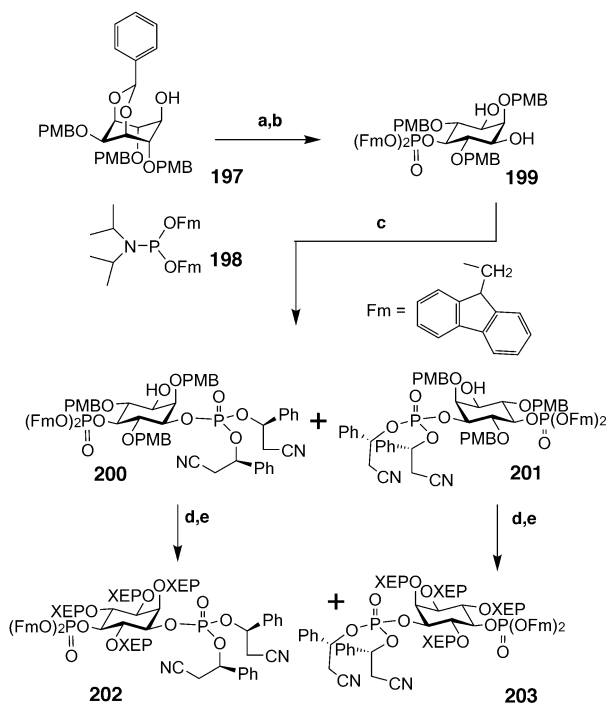


Schema 25. Reaktionsbedingungen: a) BnBr, NaH, DMF; b) Reagents **189**, 5-Ph-1*H*-Tetrazol **190**, CH₂Cl₂, dann MCPBA, -40°C → RT; c) 90% TFA (aq), CH₂Cl₂ (1:1); d) Reagents **173**, CH₂Cl₂, 5-Ph-1*H*-Tetrazol **190**; e) MCPBA, -40°C → RT; f) DBU, dann BSTFA; g) TFA, MeOH; h) Reagents **173**, CH₂Cl₂, 5-Ph-1*H*-Tetrazol; i) MCPBA, -40°C → RT; j) Pd(OH)₂, H₂, *t*BuOH, H₂O. (**196** wurde in Gegenwart von DBU hergestellt, um die Abspaltung der *O*-Benzylschutzgruppen zu verhindern.)

Tetrol **192**, das mit Reagens **173** ins Phosphit umgewandelt und dann oxidiert wurde (\rightarrow **193**). Zwei Verbindungen, 5PP-Ins(1,3,4,6)P₄ (**195**) und 2-*O*-Bn-5PP-Ins(1,3,4,6)P₄ (**196**), wurden aus dem einen *meso*-Zwischenprodukt **194** gewonnen. Dies geschah durch Entfernen der beiden Cyanethylgruppen in Gegenwart von DBU (nach einem ähnlichen Verfahren wie in Schema 21), gefolgt von einer vorübergehenden Blockierung mit TMS (nach der BSTFA-Schutzgruppenstrategie), Methanolyse und Ansäuerung zum Phosphatmonoester. Die Phosphitylierung des Phosphatmonoesters mit **173** an Position 5 ergab ein P^V-P^{III}-Phosphat-Phosphit-Zwischenprodukt, das durch Oxidation in das Pyrophosphat-Zwischenprodukt **194** überführt wurde, von dem die Schutzgruppen durch Hydrogenolyse abgespalten wurden, sodass **195** anfiel. **196** wurde aus dem ungereinigten **194**, das noch DBU enthielt, das die Hydrogenolyse der 2*O*-Benzylgruppe verhinderte, gewonnen. Alle Endprodukte wurden durch Ionenaustauschchromatographie aufgereinigt.

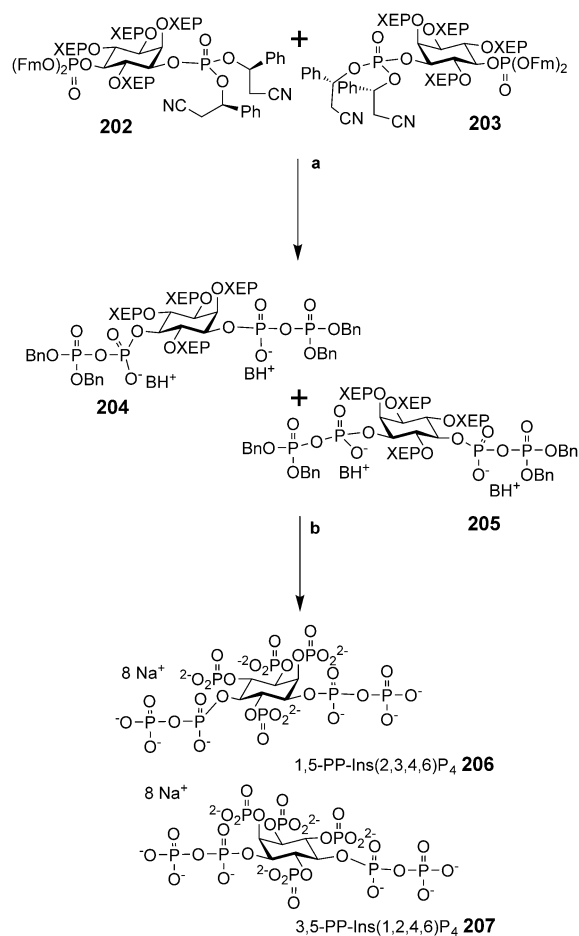
12.4. Die erste Synthese von D-1,5- und D-3,5-Diphosphoinositol-1,2,4,6-tetrakisphosphat, InsP₈

Das Benzylidenderivat (**197**; Schema 26) wurde in drei Stufen aus *myo*-Inositol hergestellt. Die 5-Hydroxygruppe (gezeigt in axialer Orientierung) wurde mit dem Bis(fluorenylmethyl)phosphoramidit **198** umgesetzt und im Anschluss oxidiert. Das Benzylidenacetal wurde unter sauren Bedingungen gespalten, wodurch das *meso*-1,3-Diol **199** anfiel. Dessen Symmetrie wurde mit dem C₂-symmetrischen P^{III}-



Schema 26. Reaktionsbedingungen: a) Reagents **198**, *t*BuOOH, 1 h; b) PTSA, CH₂Cl₂, MeOH, Δ , 10 min; c) Reagents **164**, 1*H*-Tetrazol, CH₃CN, dann MCPBA; d) 5 % TFA, CHCl₃, 4 h, Umkristallisieren; e) Reagents **167**, DCl, CH₃CN, dann MCPBA.

Reagents **164** gebrochen. Bei der nachfolgenden Oxidation entstand eine Mischung aus den 1- und 3-phosphorylierten Derivaten **200** und **201**, die mit hoher Diastereomerenreinheit isoliert wurden. Die saure Hydrolyse der *p*-Methoxybenzylgruppen lieferte die entsprechenden Tetrole; diese wurden mit Reagens **167** phosphityliert und zu den vollständig geschützten Hexakisphosphaten **202** und **203** oxidiert. Die absolute Konfiguration der beiden Verbindungen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt, aber die Diastereomerenreinheit war hoch. Die Bis(fluorenylmethyl)- und die Bis(chirales auxiliäres Phosphat)-Schutzgruppen wurden unter verschiedenen basischen Bedingungen abgespalten und durch TMS-Gruppen nach dem oben beschriebenen Verfahren (Schema 21) ersetzt. Die TMS-Gruppen wurden durch Methanolyse entfernt. Die einfache Protonierung der Phosphatmonoester ergab geeignete Phosphitylierungsvorstufen, um das Bis(diphospho)-Derivat an den Positionen 1 und 5 zu bilden. Bei der Phosphitylierung der Bis(1,5-phosphatmonoester) mit Reagens **173** und nachfolgender Oxidation entstanden die 1,5- und 3,5-Bis(diphosphate) **204** und **205** (Schema 27). Hydrogenolyse lieferte die Enantiomere **206** und **207**, deren Konfiguration noch nicht zugeordnet ist, die allerdings eine 10-prozentige Verunreinigung durch InsP₇ enthalten.^[228] Die Synthese von **206** und **207** war die zweite



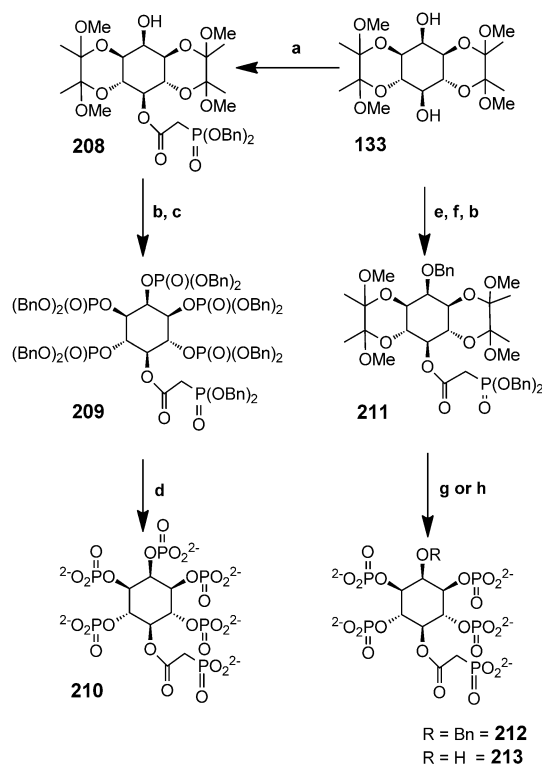
Schema 27. Reaktionsbedingungen: a) Reaktionsbedingungen siehe Schema 21; b) Pd/C, H₂ (180 bar), *t*BuOH, H₂O, NaHCO₃.

Methode zur Bildung eines Bis(pyrophosphats). Zuvor war die Synthese von *myo*-Inositol-2,5-PP-1,3,4,6-tetrakisphosphat beschrieben worden.^[229] Es gab jedoch keine Hinweise auf die Reinheit des Endprodukts, die entscheidend gewesen wäre, um zu beurteilen, ob die Methode für die Synthese anderer Inositolpyrophosphatderivate nutzbar sein könnte. Außerdem wurde *myo*-Inositol-2,5-PP-1,3,4,6-tetrakisphosphat nur als Standard zur Analyse anderer, höher phosphorylierter Moleküle verwendet und schien, einer HPLC-Analyse unter Metall-Farbstoffdetektion zufolge, verunreinigt zu sein.

In der ersten praktischen Synthese eines InsP_8 (Schema 26 und 27) wurde ein Paar diphosphorylierter *myo*-Inositolenantiomere, nämlich Diphosphoinositol-tetrakisphosphat-1,5-PP-Ins(2,3,4,6) P_4 (natürliches Enantiomer) und -3,5-PP-Ins(1,2,4,6) P_4 (nichtnatürliches Enantiomer) synthetisiert.^[228] Die absolute Konfiguration wurde durch Röntgenkristallographie der Kinasedomäne der humanen Diphosphoinositolpentakisphosphat-Kinase-2 (PPIP5K2), die mit jedem Enantiomer getrennt getränkt worden war, bestimmt.

12.5. Synthese von Diphosphoinositolanaloga

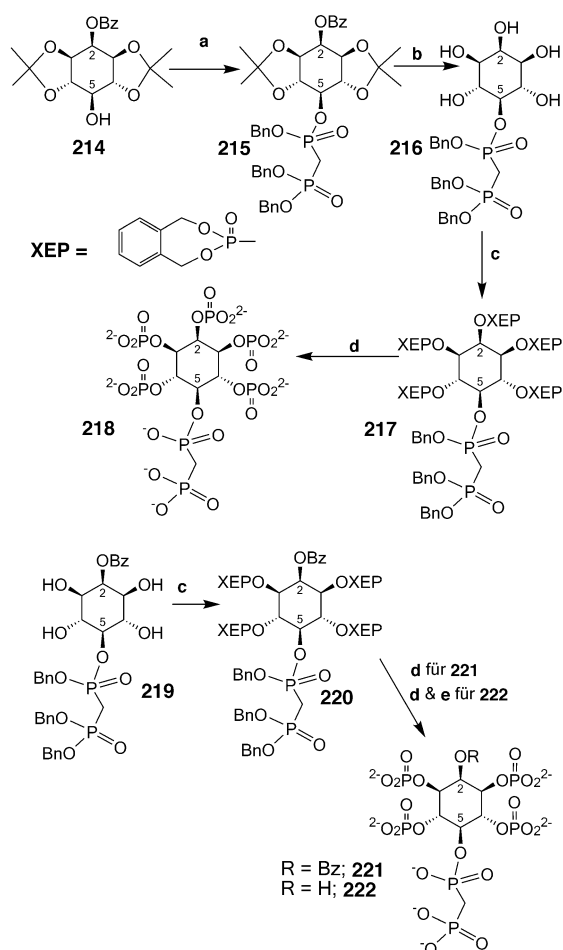
Die ersten Diphosphoinositolanaloga, die entwickelt wurden, trugen anstelle der Diphosphoinositolbindung an Position 5 eine Phosphonoacetatgruppe, bei der die anderen Hydroxygruppen mit Phosphatmonoestern versehen waren.^[230] Zwei weitere Analoga wurden synthetisiert, die entweder an Position 2 benzyliert oder unmodifiziert waren und die beide ein Phosphonoacetat an Position 5 trugen. Das Diol **133** war einfach aus *myo*-Inositol in großen Mengen herstellbar. Die regioselektive Acylierung an Position 5 ergab das geschützte Phosphonoacetatderivat **208** (Schema 28). Die Butandiacetal(BDA)-Gruppen wurden unter sauren Bedingungen abgespalten und die Hydroxygruppen mit Reagens **173** in die Phosphitester überführt. Durch Oxidation gelangte man zum vollständig geschützten Derivat **209**. Alle Benzylgruppen wurden in einem Schritt entfernt, wobei die gewünschte Verbindung 5-PA- InsP_5 (**210**) in ausgezeichneter Ausbeute entstand. Das Diol **133** war die Schlüsselverbindung für die Synthese von zwei weiteren Analoga. Selektive Benzylierung der axialen 2-Hydroxygruppe und Veresterung der Hydroxygruppe an Position 5 ergaben das Phosphonoacetat **211**. Saure Hydrolyse für eine kurze Zeit legte die verbleibenden Hydroxygruppen frei, die dann zur vollständig geschützten Verbindung phosphoryliert wurden. Eine kurze Hydrogenolyse, bei der die Zugabe von Triethylammoniumbicarbonat (TEAB) wichtig war, entfernte die Benzylphosphat-Schutzgruppen (\rightarrow **212**). Bei längerer Hydrogenolyse ohne TEAB und unter Druck wurde auch die Benzylgruppe entfernt, die Position 2 blockierte, und es entstand **213**. Diese Verbindungen haben weniger Ladungen als die Pyrophosphate und sind nicht hydrolysierbar, obwohl sie eine Esterfunktion zwischen Inositolring und Phosphonatgruppe tragen, und sie sind ein guter Ersatz für das natürliche Produkt. So gelang auch die Cokristallisation mit der Kinase PPIP5K2. Die Bindung von 5-PP- InsP_5 an die Kinasedomäne von PPIP5K2 wird durch 5-PA- InsP_5 nachgeahmt, und die



Schema 28. Reaktionsbedingungen: a) $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, DCC, CH_2Cl_2 , 73 %; b) TFA, H_2O , 5 min, bis zu 62 %; c) Reagens **173**, 5-Ph-1*H*-Tetrazol **190**, CH_2Cl_2 , dann 3-Chlorperoxybenzoesäure, CH_2Cl_2 , bis zu 93 %; d) H_2 , Palladiumhydroxid/Aktivkohle, MeOH, H_2O , 50 psi, 92 %; e) BnBr, NaH, DMF, 55 %; f) $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, EDAC, DMAP, CH_2Cl_2 , 95 %; g) H_2 , Palladiumhydroxid/Aktivkohle, MeOH, TEAB (aq) 79 %; h) H_2 , Palladiumhydroxid/Aktivkohle, MeOH, H_2O , 50 psi, 79 %.

Analoga wurden durch das Enzym phosphoryliert. PA- InsPs sind daher aussichtsreiche Kandidaten für weitere Untersuchungen der Biologie von PP- InsPs ^[230] und finden auch bereits biologische Anwendung.^[231]

Ein zweiter Typ von Diphosphoinositolanaloga, ein Derivat mit einem Methylenbisphosphonat an Position 5 bei gleichzeitiger Substitution der übrigen fünf Hydroxygruppen mit Phosphatmonoestern, wurde aus dem Isopropylidenderivat **214** synthetisiert (Schema 29).^[232] Die 5-Hydroxygruppe des Isopropylidenderivats **214** wurde unter Bildung von **215** pyrophosphonyliert. Die verbleibenden Hydroxygruppen wurden durch Abspaltung der Benzoylgruppen freigelegt, und die beiden *trans*-Isopropylidengruppen wurden durch saure Hydrolyse entfernt (\rightarrow **216**). Die Phosphitylierung des Pentahydroxyderivats mit Reagens **167**, an die sich die Oxidation zum Pentakisphosphat **217** anschloss, wurde mit der Abspaltung aller Benzylgruppen durch Hydrogenolyse zur Synthese des gewünschten Produkts **218** in guter Ausbeute vollendet. **215** wurde auch durch saure Hydrolyse in **219** überführt; dieses wurde mit Reagens **167** phosphityliert und zu **220** oxidiert. Durch Hydrogenolyse wurden alle Benzyl- und *o*-Xylylengruppen entfernt, und die Zielverbindungen **221** und **222** lagen nach Abspaltung der Schutzgruppen vor. Die Synthese der Analoga von 5PP- $\text{Ins}(1,2,3,4,6)\text{P}_5$, wie **218**,

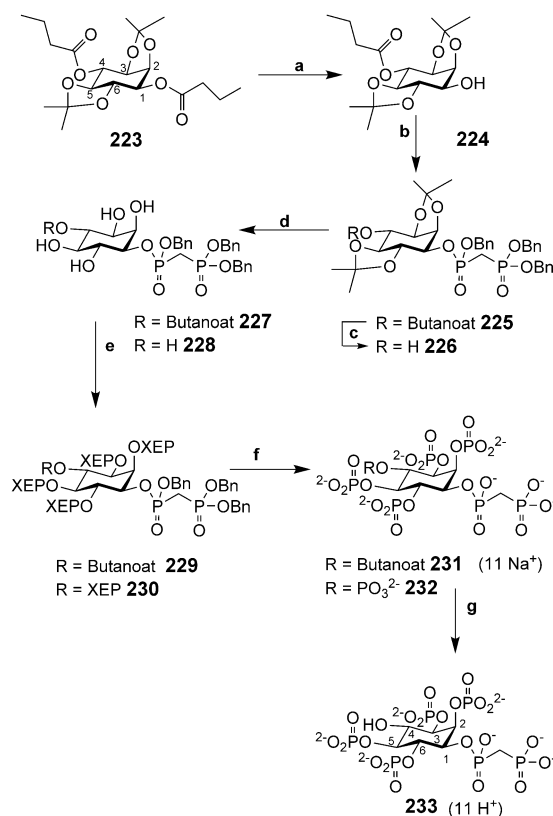


Schema 29. Reaktionsbedingungen: a) Benzyl[bis(benzyloxy)phosphoryl]methyl]phosphonochloridat, KHMDS, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, über Nacht; b) Natriummethoxid, MeOH, RT, über Nacht, dann *p*-Toluolsulfonsäure, H_2O , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, über Nacht; c) Reagents **167**, MeCN, 1*H*-Tetrazol, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5 Tage, dann 3-Chlorperoxybenzoesäure, MeCN, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h; d) H_2 , Palladiumschwarz, NaHCO_3 , *t*BuOH/ H_2O , RT, über Nacht; e) NH_3 (aq) konz., 4 Tage, dann H^+ -Dowex.

ist ein wichtiger Schritt für die Aufklärung des Wirkmechanismus der natürlichen Stammverbindung, des Pyrophosphats, das mit zellulären Funktionen wie der Reparatur beschädigter DNA assoziiert ist.^[233] Entscheidend für den Erfolg ist, dass sich **218** im pK_a -Wert nur wenig von 5PP-Ins(1,2,3,4,6) P_5 unterscheidet; wichtig ist außerdem, dass es hydrolyseresistent ist.^[232] 5PP-Ins(1,2,3,4,6) P_5 bindet die PH-Domäne von Akt oder Proteinkinase Ba (PKB α) und stabilisiert den Komplex, sodass seine Phosphorylierung an Threonin-308 durch die 3-Phosphoinositid-abhängige Proteinkinase (PDK1) verhindert wird, wie sich durch einen phosphospezifischen Antikörper verfolgen lässt. Eine starke Inhibition der PKB-Phosphorylierung wurde nachgewiesen.^[232] Bei Entfernen der 2-Phosphatgruppe (**221** und **222**) wurde die Hemmung von PKB α verstärkt, und die Gegenwart des aromatischen Restes von **221** steigerte die Hemmung signifikant. Der Methylenphosphonatrest bietet einen geeigneten Ersatz für das native Pyrophosphatderivat.^[232] **218**

diente auch dazu, die relativen Affinitäten von InsP $_6$ und 5PP-InsP $_5$ für die Phosphorylierung der CK2 (Casein-Kinase II) zu vergleichen.^[234]

Verschiedene Analoga, die eine Methylenbisphosphonatgruppe an der 1*D*-Position, Phosphatgruppen an den Positionen 2, 3, 5 und 6 sowie unterschiedliche Substituenten an Position 4 tragen, wurden inzwischen publiziert (Schema 30).^[235] Der 1*D*-Butanylester von enantiomeren-



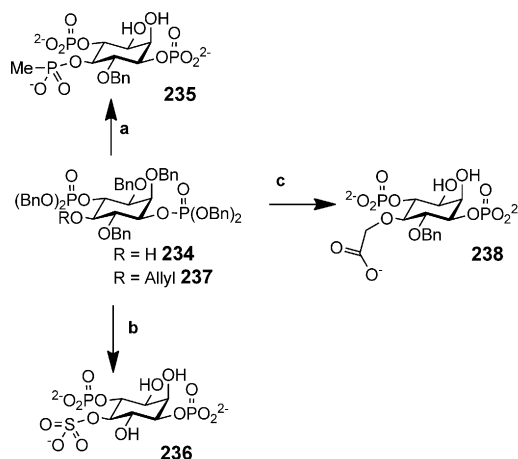
Schema 30. Reaktionsbedingungen: a) DIPE, MeOH, 14 h 36°C ; b) [Bis(benzyloxyphosphoryloxy)methyl]phosphorylchlorid, DBU, 1*H*-Tetrazol, CH_2Cl_2 , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, ü. N.; c) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 6 min; d) TFA/MeOH/ CH_2Cl_2 (3:1:6), 0°C , 3 h; e) Reagents **167**, 5-Ph-1*H*-Tetrazol **190**, CH_2Cl_2 , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, dann MCPBA-Oxidation, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h; f) H_2 , Palladiumschwarz, NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ (7:40), RT, ü. N.; g) NH_3 (aq) konz., RT, 4 Tage, dann H^+ -Dowex.

reinem **223** (die Verbindung ist kommerziell verfügbar) wurde sorgfältig gespalten, sodass die Hydroxygruppe an Position 1 freigelegt wurde (**224**). Deren Phosphonylierung ergab das Methylenbisphosphonat **225**.^[232] Nach der Phosphonylierung blieb der Butanylester an Position 4 entweder intakt oder wurde im Basischen entfernt (**226**). Die Isopropylidenacetale von **225** und **226** wurden unter sauren Bedingungen zum Tetrol **227** und zum Pentol **228** hydrolysiert; diese wurden mit Reagents **167** phosphoryliert, wie bereits beschrieben, wobei **229** und **230** entstanden. Die Abspaltung der Schutzgruppen durch Hydrogenolyse lieferte **231** und **232**, und die weitere Abspaltung des Butanylesters von **231** im Basischen ergab das gewünschte (Methylenbisphosphonat)tetrakisphosphat **233**.

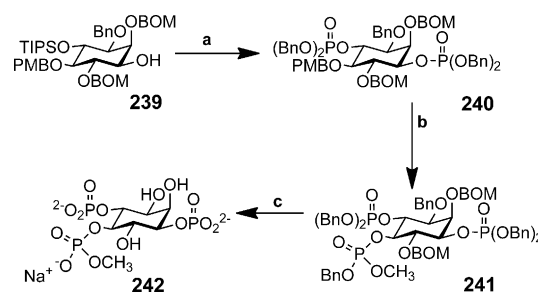
Analog wie 5PCP-InsP₅ (**218**) wurde auch 1PCP-InsP₅ auf PKB α -Hemmung überprüft.^[235] **233** ist ein wirksamer Inhibitor der Phosphorylierung von PKB α durch PDK1 (ähnlich sind **220** und **221** etwa nur ein Drittel so wirksam). **218**, **221** und **222** wurden auch gegen das PP-InsP-abbauende Enzym, die humane Diphosphoinositolpolyphosphat-Phosphohydrolase-1 (hDIPP1) getestet.^[236] Mit Ap₅A (Diadenosinpentakisphosphat) als Substrat in Gegenwart von hDIPP1 waren **218** und 5PP-InsP₅ als kompetitive Inhibitoren etwa gleich stark. **232** hat aber einen 136-fach niedrigeren K_i-Wert; **218** liegt etwa zweimal niedriger als die natürliche Ausgangsverbindung 1PP-InsP₅ (**177**) und entspricht der Substratpräferenz für 1PP-InsP₅.^[237] Entfernt man das 4-Phosphat (\rightarrow **233**), nimmt die Hemmaktivität gegenüber der von **232** auf das Vierfache zu; dies zeigt, dass die Entfernung einer negativen Ladung die Hemmung von hDIPP1 steigert. **231** hat ähnliche Hemmeigenschaften wie **233** im niedrigen nanomolaren Bereich und könnte ein nützlicher Kandidat sein, um ein lipophiles Analogon für In-vivo-Untersuchungen auf vergleichbare Art wie **253** herzustellen.

12.6. Substitution der 5-Phosphatgruppe von Ins(1,4,5)P₃ durch Bioisostere

Tierische Zellen exprimieren im Allgemeinen Mischungen der drei Subtypen des Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptors. In neueren Veröffentlichungen wurden die ersten Struktur-Wirkungs-Analysen von wichtigen Ins(1,4,5)P₃-Analoga gezeigt; dabei wurde auf homogene Populationen von jedem Säuger-Ins(1,4,5)P₃R-Subtyp zurückgegriffen.^[238] Daneben wurden andere *myo*-Inositolphosphatanaloga synthetisiert, die neue mechanistische Einblicke sowie Informationen zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für den Inositoltrisphosphat-Rezeptor liefern könnten. So wurden Inositol-1,4,5-trisphosphat-Analoga, in denen die 5-Phosphatgruppe durch weniger saure Bioisostere ersetzt waren, hergestellt.^[239] Das chirale geschützte 1,4-Bisphosphat **234** in Schema 31 wurde über eine neunstufige Syntheseroute erhalten, die die Hydroxygruppe an Position 5 für die Einführung eines Bioisosters als Ersatz für das 5-Phosphat exponiert. Zwei Verbindungen wurden aus dem vielseitigen 1,4-Bisphosphat-Zwischenprodukt **234** hergestellt, die in Position 5 entweder eine Methylphosphonat- oder eine Sulfatgruppe trugen. Die Methylphosphonatgruppe wurde mithilfe von Bis[6-(trifluormethyl)benzotriazol-1-yl]methylphosphonat an der Position 5 des Inositolrings eingeführt. Durch katalytische Hydrogenolyse ließen sich alle Benzylgruppen in ausgezeichneter Ausbeute abspalten, wobei **235** anfiel. Die Sulfatgruppe wurde an der 5-Hydroxyposition mithilfe von Schwefeltrioxid in Pyridin eingefügt. Auch hier wurden die Benzylgruppen durch Hydrogenolyse entfernt, und es entstand die 5-modifizierte Sulfatverbindung **236**. Die 5-Carboxylatgruppe wurde durch oxidative Spaltung des 5-O-Allylderivats **237** generiert, und die verbleibenden Benzylgruppen wurden durch Hydrogenolyse abgespalten, wodurch sich **238** bildete. Für das modifizierte Endprodukt wurde ein geringfügig anderes Zwischenprodukt (**239** in Schema 32) eingesetzt. Nach Desilylierung sowie anschließender Phos-



Schema 31. Reaktionsbedingungen: a) Bis[6-(trifluormethyl)benzotriazol-1-yl]methylphosphonat, Pyridin, dann BnOH, Abspaltung der Schutzgruppe mit Palladiumschwarz, H₂, H₂O, NaHCO₃; b) SO₃, Pyr.; dann *t*BuOH, H₂O, NaHCO₃; c) RuCl₃·H₂O, CCl₄, NaIO₄, MeCN, H₂O; Abspaltung der Schutzgruppen bei (b) und (c) wie bei (a).



Schema 32. Reaktionsbedingungen: a) TBAF in THF; dann Reagents **173**, CH₂Cl₂, 1*H*-Tetrazol, dann MCPBA; b) Cerammoniumnitrat, MeCN, H₂O; dann (MeO)(BnO)PNiPr₂, CH₂Cl₂, 1*H*-Tetrazol; dann MCPBA; c) Palladiumschwarz, H₂, *t*BuOH, H₂O, NaHCO₃.

phorylierung und Oxidation gelangte man zum 1,4-bisphosphorylierten Derivat **240**. Oxidative Entfernung der *p*-Methoxybenzylgruppe und nachfolgende Phosphitylierung und Oxidation führten zum vollständig geschützten Derivat **241**. Die geschützte 5-Phosphatgruppe enthält eine OBn- und eine OCH₃-Schutzgruppe; die Benzylgruppen wurde hydrogenolytisch entfernt (**242**). Die Produkte **235** und **242** erwiesen sich als schwache Ins(1,4,5)P₃-Rezeptorantagonisten im niedrigen millimolaren Bereich.

12.7. Inositolphosphatliganden, die die Bindungsstelle von PPIP5K2 offenlegen

Außer den Substratanaloga, die für die Kinase PPIP5K2 entwickelt worden waren,^[230] erwies sich auch eine Reihe weiterer Inositolphosphatanaloga (Abbildung 12), die mit aromatischen Substituenten an Position 2 von InsP₅ modifiziert sind (wie **159**) als Stimulatoren für die ATPase-Aktivität von PPIP5K2; andererseits hatte 2-Aminoethyl-Ins(1,3,4,5,6)P₅ (**243**) keine Wirkung, und das 2-*O*-Butanoyl-

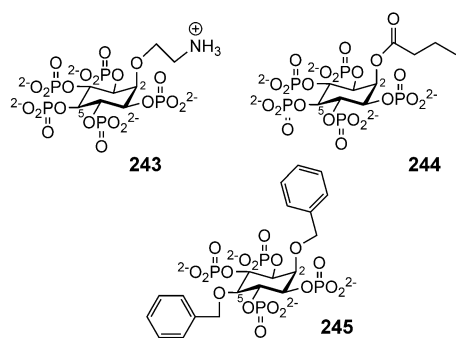


Abbildung 12. Inositolphosphatliganden, die an PPIP5K2 getestet wurden; **245** ist der wirksamste Ligand.

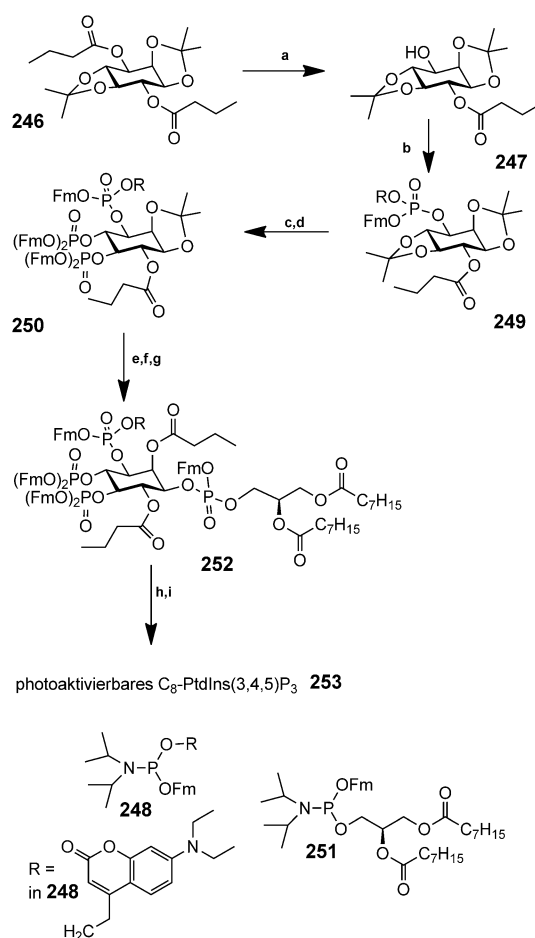
derivat **244** wirkte nur schwach.^[227] Überraschenderweise zeigten jedoch die Verbindungen, die sowohl an Position 2 als auch an Position 5 modifiziert waren, eine deutlich erhöhte Aktivität, und es war unerwartet, dass 2-*O*-Bn-5-PA-InsP₄ (**212**) ein effektiverer Aktivator der ATPase-Aktivität sein sollte als die beiden natürlichen Substrate InsP₆ und das Pyrophosphat PP-InsP₅. 2,5-Di-*O*-Benzyl-*myo*-inositol-1,3,4,6-tetrakisphosphat (**245**) war sogar noch wirksamer.

Frühere Arbeiten über das Phosphonoacetatderivat 5-PA-InsP₅ (**210**), das zur Imprägnierung eines PPIP5K2-Kristalls verwendet wurde, deuteten auf nicht aufgelöste Strukturinformationen hin. Als die Kristalle erneut mit einer höheren Konzentration imprägniert wurden, wurde eine zweite Ligandenbindungsstelle in der Nähe des Zugangs zur katalytischen Tasche entdeckt, und nur eine der beiden Stellen konnte zum gleichen Zeitpunkt besetzt werden. Wenn PPIP5K2 mit **212** oder **245** imprägniert wurde, wurden beide Verbindungen ausschließlich an der zweiten Ligandenbindungsstelle (also der Substrateinfangstelle) wiedergefunden. Die aromatische Natur der funktionellen Gruppe insbesondere an Position 2 war entscheidend für die Entdeckung der zweiten Bindungsstelle. Diese zweite Bindungsstelle ermöglicht das Einfangen des Substrats, bevor es in die katalytische Tasche verschoben wird. So wurde ein „Einfangen und Weiterleiten“-Reaktionsmechanismus identifiziert, der hier erstmals bei Kinasen niedermolekularer Verbindungen nachgewiesen wurde. Diese zweite Bindungsstelle eröffnet neue Möglichkeiten für eine an der Zielstruktur orientierte Wirkstoffentwicklung; **245**, mit seinem verringerten Phosphatquotienten, bietet sich als interessante Leitstruktur für weitere Optimierungen an.

12.8. Photoaktivierbare *myo*-Inositolipidderivate

Auch wenn sich Abschnitt 12 vor allem auf lösliche *myo*-Inositolphosphate konzentriert, sind einige Beispiele von Arbeiten über *myo*-Inositolipidderivate bemerkenswert. Ein photoaktivierbares und membranpermeables Phospholipidderivat von Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat (PtdIns(3,4,5)P₃) wurde entwickelt.^[240] Das C₈-Lipidderivat **253** enthält eine photolabile 7-Diethylamino-4-methylenhydroxycumarin-Einheit am 3-Phosphatrest von C₈-PtdIns(3,4,5)P₃;

Butanoylgruppen befinden sich an den 2- und 6-Hydroxypositionen, und Acetoxymethylgruppen blockieren die verbleibenden negativ geladenen Phosphatgruppen. Die Synthese von **253** (dargestellt in Schema 33) ist ein nützlicher Baustein für das biologische Methodenrepertoire, denn **253** ist das erste membranpermeable photoaktivierbare fluoreszierende Phosphoinositollipid. Das Monobutanoat **247** wurde wie vorher beschrieben aus **246** hergestellt.^[235] Phosphitylierung mit **248** und anschließende Oxidation ergaben **249**; die selektive Abspaltung von *trans*-Isopropyliden unter milden sauren Bedingungen und weitere Phosphitylierung und Oxidation mit Reagens **198** lieferten das Derivat **250**. Durch saure Hydrolyse von *cis*-Isopropyliden wurde das 1,2-Diol freigelegt, das anschließend als Orthoester erneut geschützt wurde. Nach partieller Hydrolyse erhielt man das 2-Butanoylderivat. Phosphitylierung an Position 1 und Oxidation endete mit der vollständig geschützten Vorstufe **252**, die in



Schema 33. Reaktionsbedingungen: a) Et₃Pr₂N/MeOH 1:4, 36 °C, 11 h, 91 %; b) Reagents **248**, 4,5-Dicyanimidazol, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 20 min, dann AcOOH, −18 °C → RT, 1 h, 70 %; c) Ameisensäure/CH₂Cl₂ 7:3, RT, 3.5 h; d) Reagents **198**, 4,5-Dicyanimidazol, CH₂Cl₂/MeCN 4:1, RT, 1 h, dann AcOOH, −18 °C → RT, 1.5 h, 48 % (über 2 Stufen); e) Ameisensäure/CH₂Cl₂ 95:5, 4.5 h; f) 1,1,1-Trimethoxybutan, CH₂Cl₂, Jandajel-Pyridiniumtrifluoracetat, RT, 23 h, H⁺-Dowex 50WX8, 1 h; g) Reagents **251**, 4,5-Dicyanimidazol, CH₂Cl₂, RT, 30 min, dann AcOOH, −18 °C → RT, 30 min, 46 % (über 3 Stufen); h) CH₂Cl₂, Piperidin, RT, 1 h; i) Brommethylacetat, Et₃Pr₂N, MeCN, RT, 10 h, 16 % (über 2 Stufen).

das gewünschte lipophile Analogon umgewandelt werden konnte. Die selektive Entfernung der 9*H*-Fluorenylmethylgruppen in Gegenwart von Piperidin legte die Phosphatmonoester frei, die im Anschluss als Acetoxymethylester erneut geschützt wurden, allerdings in vergleichsweise niedriger Ausbeute (\rightarrow **253**).

Die lipophile Verbindung passiert die Zellmembran, was die enzymatische Hydrolyse der Esterfunktionen ermöglicht; dadurch werden die Hydroxygruppen und Phosphateinheiten des Moleküls freigelegt (Abbildung 13). Das entstehende

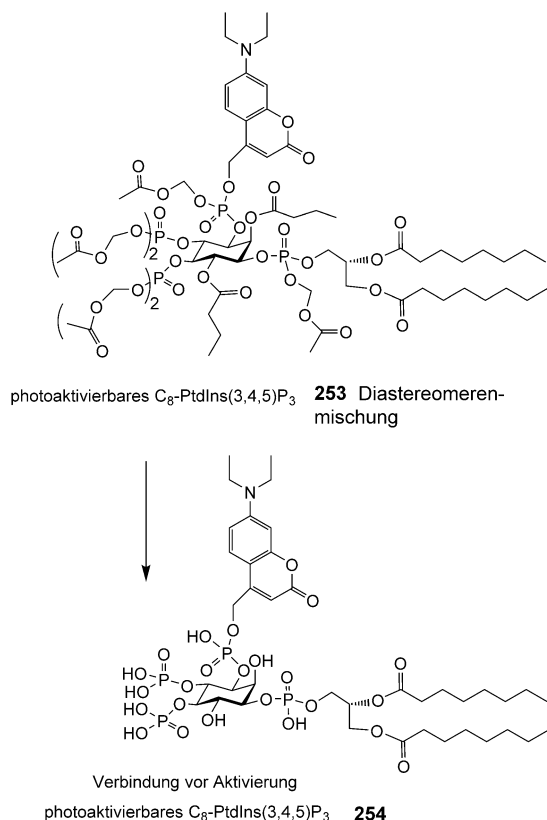


Abbildung 13. Photoaktivierbares C₈-PtdIns(3,4,5)P₃ (**253**), geschützt mit Acetoxymethylgruppen, die enzymatisch hydrolysiert werden; dadurch entsteht ein photolabiles Derivat **254** vor der Aktivierung.

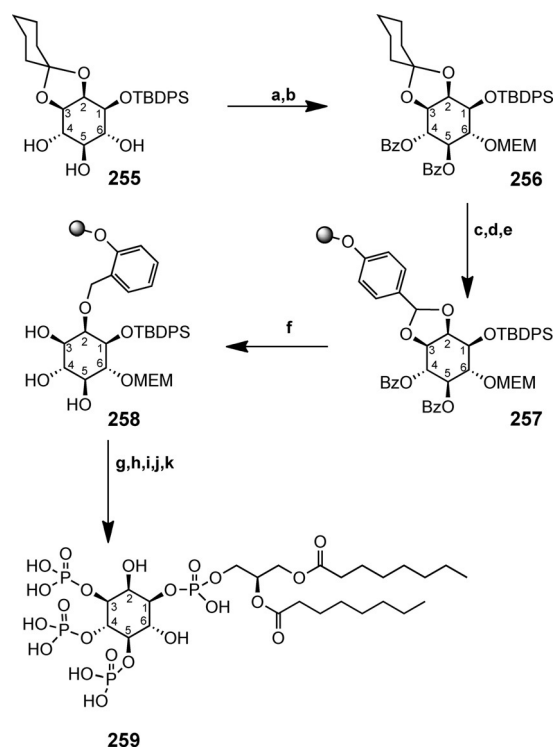
Produkt **254** wird nicht weiter metabolisiert. Seine Photoaktivierung führt zu diC₈-PtdIns(3,4,5)P₃. Mit diesem Molekül können zelluläre Ereignisse wie die Translokation der PH-Domäne und die Induktion von Membranfaltungen unter einem Mikroskop verfolgt werden.

12.9. Festphasensynthese von myo-Inositol-C₈-phospholipiden

Während der letzten Jahre wurde eine neue Festphasensynthesestrategie für die Herstellung von Inositolphospholipidanaloga entwickelt.^[241] Ein geeigneter Linker wurde mit dem Benzylidenacetalderivat (an einem Wang-Alkohol-Harz) gefunden,^[242] das sich leicht in den Inositolring einfügen und von ihm abspalten lässt und ebenso einfach von

der Festphase freigesetzt werden kann. Dies vermeidet aufwendige Reinigungsschritte. Eine geeignete Inositolvorstufe wie **255** wurde ebenfalls gesucht. Sie sollte vom anderen Enantiomer abtrennt werden, mit Schutzgruppen versehen, die nach Bedarf eingeführt und entfernt werden können, nach einer Strategie, die sich lose an einer bereits früher beschriebenen Strategie orientierte.^[243] Als Schutzgruppen wurden ein Acetal an den Positionen 2 und 3 (**256**) (das Cyclohexyliden wurde später durch das Benzylidenderivat **257** auf dem Wang-Harz ersetzt) und TBDPS an Position 1 angekuppelt. Auch die weniger toxischen MEM- und Benzoylschutzgruppen wurden an den Positionen 4, 5 und 6 von **257** verwendet, um Phosphatidylinositolanaloga mit einer kurzen C₈-Kette oder einem Aminopropylderivat (das sie wasserlöslich machte) zu synthetisieren. Außerdem exponiert eine regioselektive Benzylidenringöffnung mit DIBAL-H die 3-Hydroxygruppe an **258**, sodass sie für eine Phosphorylierung zugänglich wird. Die Synthese des C₈-Phospholipids **259** (Schema 34) wurde hier diskutiert, um die Festphasensynthese bei der Inositolipidsynthese zu erläutern. Diese Methode kann auch für die Synthese wasserlöslicher Inositolphosphate und anderer Derivate angepasst werden.

Das chirale Derivat **255** (Schema 34) wurde als Ausgangsverbindung genutzt, um das benötigte Zwischenprodukt mit der TBDMS-Gruppe an Position 1 sowie dem Cyclo-



Schema 34. Reaktionsbedingungen: a) BzCl in CHCl₃, Pyridin, -40°C , 1 h; b) MEM-Cl, Hünigs Base, CHCl₃, Δ , 48 h; c) 65 % HCOOH, in MeOH, RT, 48 h; d) 4-(Dimethoxymethyl)phenol, CH₂Cl₂, PPTS, RT, 24 h, dann 40°C für 4 h; e) Wang-Alkohol-Harz, DIAD, Triphenylphosphin, THF, RT, 48 h; f) DIBAL-H, CH₂Cl₂, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -30^{\circ}\text{C}$, 3 h; g) Reagens **173**, DCl, CH₂Cl₂, CH₃CN, 24 h, dann Peressigsäure, $-30^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h; h) TASF in DMF, 32 h; i) Glycerindiesterphosphoramidit, DCl, CH₂Cl₂, MeCN, 24 h, dann Peressigsäure, $-30^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1 h; j) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O; k) TMSBr, RT, 1 h

hexylden an den Positionen 2 und 3 des D-Enantiomers herzustellen. Durch selektive Benzoylierung und anschließende MEM-Schätzung entstand **256**. Das Cyclohexylidenacetal wurde entfernt und in einem dreistufigen Prozess durch ein Benzylidenacetal am Wang-Harz ersetzt (\rightarrow **257**). Nach Abspaltung der Benzylidenreste und der Benzoylgruppen mit DIBAL-H blieb die 2-O-Benzylzwischenstufe **258** mit exponiertem C-3 für weitere Phosphorylierung zurück. Nach Phosphorylierung an den Hydroxygruppen an den Positionen 3–5 und der Abspaltung der Siliciumschutzgruppe konnte das Lipidderivat an der 1-Hydroxygruppe eingeführt werden. Die 2-benzylierten Verbindungen wurden mit DDQ vom Harz abgespalten, wobei die reinen Derivate anfielen. Die vollständige Entfernung der Schutzgruppen von den einzelnen Verbindungen mit TMSBr ergab das gewünschte Produkt **259** in quantitativer Ausbeute (Schema 34). Der Vorteil dieser Strategie ist, dass eine Reihe wasserlöslicher Di-C₈-phospholipidderivate über relativ wenige Stufen ohne anschließende Reinigung (die manchmal der zeitaufwendigste Schritt der ganzen Synthese ist) verfügbar wird. Die Zwischenprodukte sind lagerbeständig, und weitere Verbindungen können hergestellt werden, indem man große Mengen der Zwischenprodukte an der Festphase synthetisiert. Damit wird das Verfahren sehr vielseitig und zeitsparend.

12.10. Plasmamanylinositol

Es gibt nur wenige molekulare Analysen der Verteilung von Inositolphospholipiden über die verschiedenen Arten von Lebewesen. Inositolphospholipide der Säuger (**260** in Abbildung 14) bestehen hauptsächlich aus dem Inositolring und einem Phosphodiestermotiv mit einem Diacylglycerinrückgrat für Phosphatidylinositol. Phosphatidylinositol kann bis zu drei Phosphatgruppen an den Positionen 3–5 tragen. Eine Phosphodiestergruppierung an Position 1 von Inositol trägt einen Glycerinrest mit einem C₁₈-Octadecanoyl-ester an der *sn*-1-Position am Glycerin und einem C_{20:4}-Arachidonsäureester an Position *sn*-2 am Glycerinrückgrat. Unge-

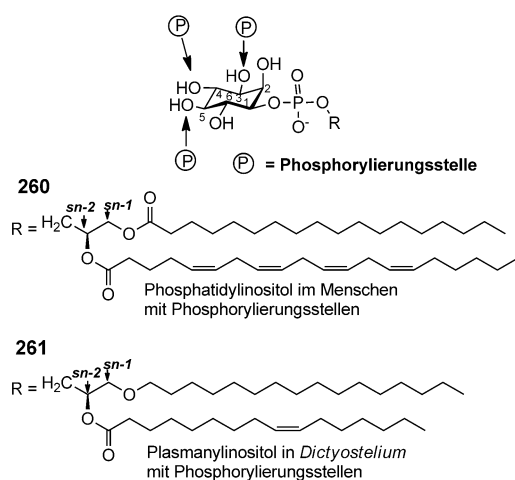


Abbildung 14. Die Struktur eines Säuger-Phospholipids (**260**) im Vergleich zum neu entdeckten Plasmamanylinositol (**261**) aus *Dictyostelium*.

wöhnliche *myo*-Inositolipide wie **261** sind kürzlich im Schleimpilz *Dictyostelium discoideum* identifiziert worden.^[244] Sie enthalten eine Etherbindung an der *sn*-1-Position und einen ungesättigten Ester (11-*Z*-Octadecenoyl-ester) an der *sn*-2-Position der Glycerinphosphodiesterstruktur und werden als „Plasmamanylinositol“ bezeichnet. Diese Verbindungen reagieren auf zelluläre Reize über chemische Signalfstoffe, und ihre Menge wird von Kinasen und Phosphatasen wie der PI-3-Kinase und PTEN kontrolliert. Die Aufklärung ihrer Funktion und Verbreitung wird eine Herausforderung künftiger Arbeiten sein.

12.11. Biphenylphosphatderivate

myo-Inositol-1,4,5-trisphosphat (Ins(1,4,5)P₃) stimuliert die Ca²⁺-Freisetzung aus intrazellulären Speichern über den Ins(1,4,5)P₃-Rezeptor. Den gleichen Effekt kann man mit verschiedenen regioisomeren Inositolpolyphosphaten und ihren Analoga erreichen, darunter auch solchen, die im Zentrum kein *myo*-Inositol tragen und auf unterschiedliche Arten binden. Inzwischen liegen Struktur-Aktivitäts-Analysen homologer Populationen aller Säugerrezeptorsubtypen vor.^[238] Außerdem besteht großes Interesse an synthetischen Glyconucleotiden auf der Basis natürlicher Adenophostine, bei denen der dem Rezeptor präsentierte Pharmakophor aus einer Kombination eines phosphorylierten Kohlenhydrats und einer anhängenden Gruppe besteht, die ein Nucleotid oder ein anderes Motiv sein kann.^[245] Neuere Arbeiten haben sich auch auf Rezeptorsubtypen im Zusammenhang mit Adenophostinanaloga konzentriert.^[246]

Es war immer die Herausforderung, einfache synthetische Modulatoren des Ins(1,4,5)P₃-Rezeptors zu entwerfen, die ein *myo*-Inositolpolyphosphat nachahmen, ohne strukturell auf Inositol aufzubauen. Seit der Veröffentlichung der ersten antagonistischen Leitstruktur, Biphenyl-2,3',4,5',6-pentakisphosphat (BiPh(2,3',4,5',6)P₅, **262**; Abbildung 15),^[247] die auch andere biologische Aktivitäten aufweist,^[248] sind ähnliche Verbindungen beschrieben worden, mit denen das wachsende Potenzial der Benzolpolyphosphate bei Anwendungen im Bereich zellulärer Signalgebung ausgelotet wird. So wurde ein Ins(1,4,5)P₃-Rezeptoragonist synthetisiert, der nicht auf einer Kohlenhydrat/Inositolphosphat-Struktur basiert, sondern auf einer Biphenylstruktur, die mit Phosphatresten besetzt ist – Biphenyl-3,3',4,4',5,5'-hexakisphosphat (BiPh(3,3',4,4',5,5')P₆, **263**) –, und der überraschenderweise die Freisetzung von Ca²⁺ stimuliert.^[249] Verschiebt man die Phosphatgruppen an den Positionen 3 und 3' um je ein C-Atom, reagiert die entstehende Verbindung BiPh(2,2',4,4',5,5')P₆ (**264**) als voller Antagonist. Verlängert man die Verknüpfung zwischen den beiden polyphosphorylierten Kopfgruppen von **264** um zwei Kohlenstoff- und zwei Sauerstoffatome (**265**), bleibt die antagonistische Wirkung erhalten, wenn auch leicht abgeschwächt gegenüber der von **264**.^[249] Solche Verbindungen sind zwar offensichtlich nicht membranpermeabel und daher zur Untersuchung zellulärer Vorgänge nur eingeschränkt brauchbar, entsprechen aber einem grundlegend neuen Strukturmodell und könnten mit ihren überraschenden Aktivitäten nach Optimierung einen

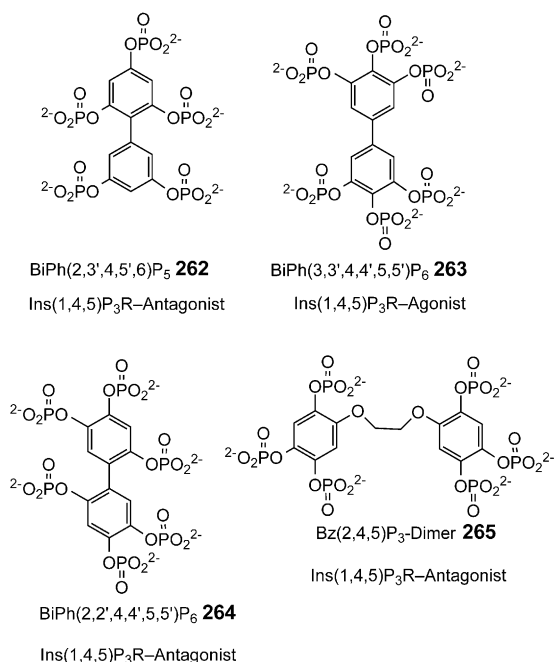


Abbildung 15. Die Strukturen von Benzolpolyphosphaten mit Agonist- und Antagonistaktivität am Ins(1,4,5)P₃-Rezeptor.

neuen und einfachen Ansatz bieten, um die Entwicklung dringend benötigter selektiver Rezeptormodulatoren voranzutreiben. Dazu ist jedoch ein tieferes Verständnis ihres Wirkmechanismus erforderlich.

Außerdem sind solche Benzolpolyphosphate gute Mimika an Bindungsstellen für die *myo*-Inositolphospholipid-Kopfgruppe. Ausgehend von dem ersten Bericht^[250] wurde kürzlich eine Cokristallstruktur mit der Lipidphosphatase SHIP2 veröffentlicht, aus der vielleicht Hinweise für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Lipidphosphatasen von möglichem therapeutischem Interesse abgeleitet werden können.^[251]

13. Zusammenfassung und Ausblick

Das Gebiet der Signaltransduktion ist eines der aktivsten in der Biologie, mit vielen Möglichkeiten für die Untersuchung durch chemische Methoden. *myo*-Ins(1,4,5)P₃ hat über viele Jahre eine vorherrschende Stellung bei der Ca²⁺-Signalgebung und bei der Signalweiterleitung in praktisch allen Säugerzellen über den Ins(1,4,5)P₃R-Ionenkanal innegehabt. Dieses ubiquitäre System reguliert Prozesse bei der Transkription und Zellteilung ebenso wie beim Speichern von Erinnerungen und beim Lernen. Mittlerweile kennt man auch die komplementären Nucleotidbotenstoffe Nicotinsäureadeninucleotid-2'-phosphat (NAADP), cyclische Adenosin-5'-diphosphat-ribose (cADPR) und Adenosin-5'-diphosphat-ribose (ADPR). Zusammen regulieren sie die Mehrzahl der zellulären Funktionen, oft räumlich und zeitlich koordiniert. Während Ins(1,4,5)P₃, cADPR und NAADP über eine Mobilisierung der intrazellulären Ca²⁺-Ionen wirken, sind viele grundlegende Aspekte der neueren Signalkaskaden noch unbekannt.

Die Reaktionspfade, die auf *myo*-Inositol und seinen Phospholipiden sowie den löslichen Inositolpolyphosphaten beruhen, sind inzwischen mehr als 30 Jahre lang studiert worden. Ins(1,4,5)P₃ und andere Inositolphosphate und Phosphoinositide werden durch spezifische Kinasen und Phosphatasen reguliert; verschiedene Signalkaskaden sind bei Krankheiten fehlgesteuert, was einige der Enzyme, z. B. die PI-3-Kinase (PI3K), in den Fokus der Wirkstoffsuche brachte. Doch auch viele Jahre nach der Entdeckung von Ins(1,4,5)P₃ ist die zentrale Frage – nämlich, wie die IP₃-Bindung genau die Ca²⁺-Ausschüttung auslöst – noch immer weitgehend unbeantwortet,^[259] und es gibt noch keine wirklich effektiven und selektiven Ins(1,4,5)P₃R-Antagonisten – eine bleibende Herausforderung für die Medizinalchemie. Mit weiteren Überraschungen auf diesem Feld ist zu rechnen. Kürzlich tauchte ein Ins(1,4,5,6)P₄-Stereoisomer als Coregulator der Histon-Desacetylasen auf.^[207,208] Acetylierung und Desacetylierung von Histonen sind ein epigenetischer Mechanismus, der die Chromatinorganisation und Genexpression reguliert. Daher sind Desacetylase-Inhibitoren aussichtsreiche klinische Tumortheraeutika. Ein Angriff an der Inositolpolyphosphat-Bindungsstelle könnte beispielsweise zu interessanten neuen therapeutischen Ansätzen führen. Höhere Inositolpolyphosphate (IP₅–IP₈) haben sich in den letzten Jahren stark als Forschungsgegenstand weiterentwickelt und bieten ebenfalls ein reichhaltiges Potenzial. Ins(1,3,4,5,6)P₅ hat Antitumorstoffwirkung, und IP₆ taucht im Zusammenhang mit Chromatinumformungen, RNA-Kontrolllesen, mRNA-Export und DNA-Reparatur auf. IP₆ ist ubiquitär in eukaryontischen Zellen, wurde aber in Bakterien noch nicht nachgewiesen. Es ist auch ein Cofaktor bei der Aktivierung bakterieller Toxine (z. B. von *Clostridium difficile*), einem Mechanismus, für den sich ein Versuch der Beeinflussung mit synthetischen Substanzen lohnen sollte. IP₅ und IP₆ werden zu den höheren Diphosphoinositolphosphaten IP₇ und IP₈ umgesetzt, die mit Vesikeltransport, Apoptose, DNA-Reparatur, der Erhaltung der Telomere, Stressantworten, neurologischen Funktionen und Immunantworten in Verbindung gebracht werden. IP₇ und IP₈ sind die am dichtesten gepackten dreidimensionalen Anordnungen von Phosphaten in der Natur und stehen an vorderster Front biologischer Forschungen, mit wenig verfügbaren Methoden und kaum verstandenen Zielstrukturen. Fortschritte werden jedoch bei der Entwicklung von Ausgangsmolekülen und ihren nichthydrolysierbaren Analoga gemacht,^[225–228, 230, 232, 235] und es gibt erste positive Resultate bei der Anwendung dieser Analoga.^[231] Aktuelle Arbeiten auf dem Gebiet haben auch illustriert, wie die Identifizierung einer zweiten Bindungsstelle in der Kinase PPIP5K2 eine chemische Modulation des aktiven Zentrums ermöglichen könnte; zugleich wurde eine einfache Inositolpolyphosphat-Leitstruktur identifiziert.^[227] Ein weiterer, sehr aktueller und bedeutsamer Fortschritt war die Identifizierung der Inositolhexakisphosphat-Kinase IP6K2 als Vermittler von Tumorzellmigration und –metastasierung über die Synthese von IP₇, was IP6K2 als neues Angriffsziel für eine Tumorthherapie in den Blick rückt.^[252] Dies sind nur einige Beispiele, wie sich der ursprünglich ausschließliche Fokus auf das *myo*-Inositolisomer ausgeweitet hat und sich seit der ersten Entdeckung von Ins(1,4,5)P₃ im Jahr 1983 weiterentwickelt. Dies

und die vergleichsweise spärlichen Informationen über die Verteilung und möglichen Funktionen von vielen der anderen acht Inositolisomere und ihrer zahlreichen möglichen Polyphosphate garantieren eine weitere und umfangreiche Erforschung von Inositol. Während sich die Forschung über *myo*-Inositol nicht verlangsamt, ist es ein Ziel dieses Aufsatzes, ein größeres Interesse an den übrigen acht Isomeren zu wecken; mit einem Überblick über die umfangreiche Literatur über *myo*-Inositol wollen wir klarmachen, dass das Repertoire an chemischen Techniken und Hilfsmitteln, die bereits verfügbar sind und auch anderweitig eingesetzt werden könnten, inzwischen sehr umfangreich ist. Die Zeit ist reif für eine konzertierte Exkursion über das *myo*-Inositolisomer hinaus. Eine entsprechende Anregung wurde vor kurzem gegeben.^[11]

Wie in der Einleitung erwähnt, beschreiben die zitierten Arbeiten Effekte in einem sehr weiten Bereich von Biologie und Biochemie. Daher ist es schwierig, allgemeingültige Folgerungen zur Rolle der „anderen“ Inositele zu treffen, außer, dass sie sehr unterschiedlich sind; zu wenige ihrer Funktionen sind gegenwärtig bekannt, um weitreichende Schlüsse zu ziehen. Es überrascht nicht, dass die verschiedenen Isomere unterschiedliche Wirkungen (relativ zueinander) in unterschiedlichen Systemen haben. Große Mengen dieser Isomere sind mithilfe der zahlreichen chemischen Synthesen, die hier beschrieben sind, einfach verfügbar. Wir haben uns bemüht, uns einerseits auf möglichst praktikable Synthesewege zu beschränken, wissend, dass dies eine zentrale Eigenschaft für biologische Untersuchungen ist, und andererseits auf wirklich frühe Versuche, die medizinischen Anwendungsmöglichkeiten (z. B. für *scyllo*- und *D-chiro*-Inositol) zu erforschen, ohne dabei das allgemeine Interesse und die Eleganz zu vernachlässigen. Viele der zitierten Artikel vergleichen die Effekte von einem oder mehreren der weniger verbreiteten Inositolisomere mit denen von *myo*-Inositol unter einem besonderen Aspekt, aber keiner vergleicht alle neun Isomere unter gleichen Rahmenbedingungen. Die phosphorylierten Formen der meisten Inositolisomere sind an vielen Stellen in der Umwelt zu finden und bilden dort einen großen, aber kaum verstandenen Pool von in die Umwelt eingebrachtem Phosphat, das hauptsächlich aus Pflanzen stammt.^[11] Einige dieser phosphorylierten Inositolisomere wurden chemisch synthetisiert und anschließend in Tests mit verschiedenen Enzymen und Rezeptoren konfrontiert, um deren mögliche biologische Funktionen aufzuklären.^[32,80,84,164] Offensichtlich ist, dass solche Derivate mit unterschiedlicher Stereo- oder Regiochemie ihrer Substituenten nur auf solche Systeme wirken können, die von *myo*-Inositolderivaten kontrolliert werden; erhofft werden jedoch einzigartige Funktionen. Das Forschungsfeld der höheren Inositolpolyphosphate wächst schnell, mit wahrscheinlich zunehmender Bedeutung für die Signaltransduktion; über die Strukturen ist wenig bekannt, und PP-InsP-Bindungsstellen könnten vielversprechende neue Ziele für Wirkstoffe sein. Diese *myo*-Inositolpyrophosphate und ihre Komplexität sind ein Gebiet mit großer aktueller chemischer und biologischer Aktivität und großem Potenzial. Man muss sich jedoch bewusst sein, dass die *neo*-Inositol-IP₇- und *neo*-Inositol-IP₈-Pyrophosphate bereits aus Protozoen bekannt sind, allerdings ohne

Kenntnis der Funktion.^[192] Es gibt also in der Literatur bereits Hinweise auf weiterreichende Aktivitäten.

Die Arbeiten über Lipide wurden hier nur angerissen, es gibt aber eine große Menge verfügbarer Literatur, die sich mit dem Entwurf wirkstoffähnlicher Verbindungen zum Blockieren der PI3K befasst. Weil die Selektivität der PI3K-Inhibitoren aber bislang enttäuschend war, läuft gleichzeitig die Suche nach alternativen Angriffspunkten, beispielsweise unter aussichtsreichen Inositolphospholipid-Phosphatasen. SHIP-Enzyme sind mit humanen Erkrankungen assoziiert, besonders mit Diabetes, Krebs und Übergewicht. Anhand der Struktur eines vor kurzem eingeführten Komplexes von SHIP2 mit einem Kopfgruppensurrogat, wobei ein einfaches Inositolpolyphosphat als Modellsubstanz fungierte, konnte eine Schleife im aktiven Zentrum identifiziert werden, die man für Hemmwirkung und Selektivität nutzen kann.^[251] In einer früheren Arbeit wurde auch gezeigt, dass ein einfaches Benzoltetrakisphosphat mit der Akt-PkB-PH-Domäne kokristallisiert werden kann.^[250] Die Struktur der Akt-PH-Domäne im Komplex mit Ins(1,3,4,5)P₄ bildete den Ausgangspunkt für den Entwurf weiterer wirkstoffähnlicher Verbindungen, die sich von der Struktur der Phospholipidkopfgruppe wegentwickelten, mit rechnergestützten virtuellen Screeningverfahren.^[253] Ein Beispiel für eine solche Entwicklung bei anderen verwandten möglichen Angriffspunkten (ebenfalls gegen Botenstoffe, die Ca²⁺ mobilisieren) für Wirkstoffe ist die Entdeckung der wirkstoffähnlichen Inhibitoren SAN 2589 und 4825, die die kardiale ADP-Ribosylcyclase blockieren,^[254] die cADPR aus NAD bildet. Ähnliches gilt für den bemerkenswerten Erfolg der NED-19-Verbindungsklasse. Hier wurde mit virtuellen rechnergestützten Screening-Techniken gefunden, dass ein organisches NAADP-Mimetikum mit echter biologischer Anwendbarkeit die Aktivität von NAADP moduliert.^[255] Auch das einfache NAADP-Derivat BZ194 war in T-Zellen^[256] sowie in vivo bei Autoimmunerkrankungen^[257] und im Herzen aktiv.^[258] Eine ausführlichere Diskussion würde den Rahmen dieses Aufsatzes bei weitem sprengen. Die erwähnten Fortschritte sind allerdings vielversprechend für die Idee einer pharmakologischen Intervention in die Signalkaskaden durch sekundäre Botenstoffe. Außerdem bestätigen sie, dass alle diese Techniken und Ideen, die weg von den ursprünglichen Polyphosphatstrukturen zu einfacheren, wirkstoffähnlicheren (niedermolekularen) Substanzen führen, prinzipiell auch auf *myo*-Inositolpolyphosphate und ihre verschiedenen Angriffspunkte anwendbar sind und sicherlich ebenso auch auf die gesamte Gruppe der Inositele. Von noch größerem Interesse ist die Beobachtung, dass auch Polyphosphate, die nicht von Inositolen abgeleitet sind (z. B. Benzolpolyphosphate) als Agonisten und Antagonisten von Ins(1,4,5)P₃R wirken können. Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht verstanden, aber das Potenzial ist bereits deutlich. Hier gibt es ein allgemeines, vielversprechendes Feld, zu dem die Chemie und die Strukturbiochemie gemeinsam enorme Beiträge leisten können.

Die weitere Forschung wird stark von der Entwicklung neuartiger und/oder effizienter Methoden zur Synthese der Inositele, ihrer Analoga und Derivate abhängen, vorausgesetzt, sie sind praktikabel. Diese Arbeitsgebiete profitieren

sehr von den umfangreichen Arbeiten, die an den beschriebenen Derivaten ausgeführt wurden, und von den Hilfsmitteln, mit denen insbesondere *myo*-Inositolphosphate untersucht wurden, beispielsweise fluoreszenzmarkierte und photoaktivierbare Derivate. Solche Techniken, die seit Mitte der 1980er Jahre erheblich verfeinert worden sind, werden den Zugang zu Hilfsmitteln, mit denen man die Biologie der anderen Inositolisomere und ihrer Phosphatderivate untersuchen kann, stark erleichtern.

14. Glossar

A β	Amyloid-beta
ADPR	Adenosin-5'-diphosphatbose
cADPR	cyclische Adenosin-5'-diphosphatbose
AcOH	Essigsäure
AIBN	Azobisisobutyronitril
BDA	Butan-2,3-diacetal
BOM	Benzyloxymethyl
Bn	Benzyl
BSTFA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid
BzCl	Benzoylchlorid
CK2	Casein-Kinase II
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCI	4,5-Dicyanimidazol
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPE	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDAC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Fm	Fluorenylmethyl
GLUT4	Glucosetransporter-Typ 4
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
HDAC	Histon-Desacetylase
hDIPP1	humane Diphosphoinositolpolyphosphat-Phosphohydrolase 1
IP6K2	Inositolhexakisphosphat-Kinase 2
KHDMS	Kaliumbis(trimethylsilyl)amid
KOBz	Kaliumbenzoat
MCPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure
MeCN	Acetonitril
MEM-Cl	Methoxyethoxymethylchlorid
MeOH	Methanol
NAADP	Nicotinsäureadenindinucleotid-2'-phosphat
NCOR2	nuclear receptor co-repressor 2
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NuRD	nucleosome remodeling and deacetylase
ü. N.	über Nacht
PDK1	3-Phosphoinositid-abhängige Proteinkinase
PMB-Cl	<i>p</i> -Methoxybenzylchlorid

PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKB α	Proteinkinase B α
PPL	Schweinepankreaslipase
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PTEN	Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
SHIP2	SH-2-Domäne, die Inositol-5-Phosphatase 2 enthält
TASF	Tris(dimethylamin)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEAB	Triethylammoniumbicarbonat
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäure-Anhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS-Cl	Triisopropylsilylchlorid
TMS	Trimethylsilyl
TMSBr	Bromtrimethylsilan
TFSA	Trifluormethylsulfonsäure
TrCl	Tritylchlorid
UV	Ultraviolett
XEP	<i>o</i> -Xylylen

Danksagung

Wir danken dem Wellcome Trust für die langjährige Unterstützung unserer Arbeiten auf diesem Gebiet. B.V.L.P. ist Wellcome Trust Senior Investigator (Fördernr. 101010).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1614–1650
Angew. Chem. **2016**, 128, 1644–1683

- [1] a) R. H. Michell, *Biochem. Soc. Symp.* **2007**, 74, 223–246; b) R. H. Michell, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, 9, 151–161; c) R. H. Michell, *Adv. Enzyme Regul.* **2011**, 51, 84–90.
- [2] a) J. B. Parys, H. De Smedt, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2012**, 740, 255–279; b) S. B. Shears, S. B. Ganapathi, N. A. Gokhale, T. M. H. Schenk, H. Wang, J. D. Weaver, A. Zaremba, Y. Zhou, *Subcell. Biochem.* **2012**, 59, 389–412.
- [3] A. Saiardi, *Adv. Biol. Regul.* **2012**, 52, 351–359.
- [4] W. F. Boss, Y. J. Im, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2012**, 63, 409–429.
- [5] A. R. Alcázar-Román, S. R. Wente, *Chromosoma* **2008**, 117, 1–13.
- [6] M. M. Tsui, J. D. York, *Adv. Enzyme Regul.* **2010**, 50, 324–337.
- [7] a) R. Valluru, W. Van den Ende, *Plant Sci.* **2011**, 181, 387–400; b) R. Valluru, W. Van den Ende, *Plant Sci.* **2012**, 185–186, 340–341.
- [8] B. Antonsson, *Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab.* **1997**, 1348, 179–186.
- [9] a) B. V. L. Potter, D. Lampe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1933–1972; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2085–2125; b) R. F. Irvine, M. J. Schell, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2, 327–338; c) Lit. [1c]; d) M. D. Best, H. Zhang, G. D. Prestwich, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1403–1430; e) A. J. Hatch, J. D. York, *Cell* **2010**, 143, 1030; f) A. Chakraborty, S. Kim, S. H. Snyder, *Sci. Signaling* **2011**, 4, re1; g) G. E. Gillaspay, *New Phytol.* **2011**, 192, 823–839; h) R. H. Michell, *Adv. Enzyme Regul.* **2011**, 51, 84–90; i) J.-Y. Lee, Y.-r. Kim, J. Park, S. Kim, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*

- 2012, 1271, 68–74; j) M. L. Croze, C. O. Soulage, *Biochimie* **2013**, 95, 1811–1827.
- [10] B. W. Agranoff, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 21121–21126.
- [11] B. L. Turner, A. W. Cheesman, H. Y. Godage, A. M. Riley, B. V. L. Potter, *Environ. Sci. Technol.* **2012**, 46, 4994–5002.
- [12] B. L. Turner, A. W. Cheesman, H. Y. Godage, A. M. Riley, B. V. L. Potter, *Environ. Sci. Technol.* **2013**, 47, 1774–1775.
- [13] a) *Inositol phosphates: linking agriculture and the environment* (Hrsg.: B. L. Turner, A. E. Richardson, E. Mullaney), CABI, Egham **2006**; b) *Inositol phosphates and lipids: methods and protocols* (Hrsg.: C. J. Barker), Humana, Totowa, **2010**; c) *Biology of inositols and phosphoinositides* (Hrsg.: A. L. Majumder, B. B. Biswas), Springer, Berlin, **2010**; d) *Myo-inositol phosphates, phosphoinositides, and signal transduction* (Hrsg.: B. B. Biswas, S. Biswas), Springer, Berlin, **2011**; e) *Phosphoinositides and disease* (Hrsg.: M. Falasca), Springer, Berlin, **2012**; f) *Inositol and phosphoinositides: metabolism and regulation* (Hrsg.: J. E. Bleasdale, J. Eichberg, G. Hause), Humana, Totowa, **2013**; g) *Inositol phospholipid signaling in physiology and disease* (Hrsg.: W. G. Kerr, S. Fernandes), Wiley-Blackwell, Hoboken, **2013**; h) *Inositol: synthesis, functions and clinical implications* (Hrsg.: H. Rocha, M. Cardoso), Nova Science, New York, **2013**.
- [14] D. J. Cosgrove, G. C. J. Irving, *Studies in Organic Chemistry 4: Inositol phosphates; their chemistry, biochemistry and physiology*, Elsevier, Amsterdam, **1980**.
- [15] K. M. Sureshan, M. S. Shashidhar, T. Praveen, T. Das, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4477–4503.
- [16] D. J. A. Schedler, D. C. Baker, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1585–1595.
- [17] J. Duchek, D. R. Adams, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4223–4258.
- [18] A. Kılbaş, M. Balci, *Tetrahedron* **2011**, 67, 2355–2389.
- [19] S.-K. Chung, Y.-U. Kwon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2135–2140.
- [20] H. Takahashi, H. Kittaka, S. Ikegami, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2705–2716.
- [21] M. Podeschwa, O. Plettenburg, J. vom Brocke, O. Block, S. Adelt, H.-J. Altenbach, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 10, 1958–1972.
- [22] A. Kornienko, M. d'Alarcao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 827–829.
- [23] G. Luchetti, K. Ding, M. d'Alarcao, A. Kornienko, *Synthesis* **2008**, 3142–3147.
- [24] G. Luchetti, K. Ding, A. Kornienko, M. d'Alarcao, *Synthesis* **2008**, 3148–3154.
- [25] A. Kornienko, M. d'Alarcao, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6497–6500.
- [26] J. Gigg, R. Gigg, S. Payne, R. Conant, *Carbohydr. Res.* **1985**, 142, 132–134.
- [27] R. C. Anderson, E. S. Wallis, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2931–2935.
- [28] M. P. Sarmah, M. S. Shashidhar, *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 999–1001.
- [29] Y. Sun, G. Zhang, C. A. Hawkes, J. E. Shaw, J. McLaurin, M. Nitz, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7177–7184.
- [30] S.-K. Chung, Y.-U. Kwon, Y.-T. Chang, K.-H. Sohn, J.-H. Shin, K.-H. Park, B.-J. Hong, I.-H. Chung, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2577–2589.
- [31] Y.-U. Kwon, J. Im, G. Choi, Y.-S. Kim, K. Y. Choi, S.-K. Chung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2981–2984.
- [32] A. M. Riley, M. Trusselle, P. Kuad, M. Borkovec, J. Cho, J. H. Choi, X. Qian, S. B. Shears, B. Spiess, B. V. L. Potter, *ChemBioChem* **2006**, 7, 1114–1122.
- [33] a) P. F. Fleury, J. E. Courtois, A. L. Jouannet, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1951**, 33, 1885–1893; b) C. Helleu, *Bull. Soc. Chim. Biol.* **1957**, 39, 633–640.
- [34] a) T. Posternak, W. H. Schopfer, B. Kaufmann-Boetsch, S. Edwards, *Helv. Chim. Acta* **1963**, 46, 2676–2685; b) W. R. Sherman, M. A. Stewart, P. C. Simpson, S. L. Goodwin, *Biochemistry* **1968**, 7, 819–824; c) W. R. Sherman, M. A. Stewart, M. M. Kurien, S. L. Goodwin, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1968**, 158, 197–205.
- [35] P. M. W. Groenen, H. M. W. M. Merkus, F. C. G. J. Sweep, R. A. Wevers, F. S. M. Janssen, R. P. M. Steegers-Theunissen, *Ann. Clin. Biochem.* **2003**, 40, 79–85.
- [36] J. Parkkinen, *FEBS Lett.* **1983**, 163, 10–13.
- [37] D. Fenili, M. Brown, R. Rappaport, J. McLaurin, *J. Mol. Med.* **2007**, 85, 603–611.
- [38] F. McPhee, C. P. Downes, G. Lowe, *Biochem. J.* **1991**, 277, 407–412.
- [39] a) P. J. Strielemann, M. A. Connors, B. E. Metzger, *Diabetes* **1992**, 41, 989–997; b) P. J. Strielemann, B. E. Metzger, *Teratology* **1993**, 48, 267–278; c) P. Wentzel, C. R. Wentzel, M. B. Gäreskog, U. J. Eriksson, *Teratology* **2001**, 63, 193–201.
- [40] M. Salman, J. T. Lonsdale, G. S. Besra, P. J. Brennan, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **1999**, 1436, 437–450.
- [41] T. Takenawa, T. Tsumita, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **1974**, 373, 490–494.
- [42] J. D. Moyer, N. Malinowski, E. A. Napier, J. Strong, *Biochem. J.* **1988**, 254, 95–100.
- [43] a) R. Spector, *J. Neurochem.* **1976**, 27, 229–236; b) R. Spector, *Neurochem. Res.* **1988**, 13, 785–787.
- [44] L. J. Rubin, C. C. Hale, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **1993**, 25, 721–731.
- [45] a) K. P. Palmano, P. H. Whiting, J. N. Hawthorne, *Biochem. J.* **1977**, 167, 229–235; b) T. Michaelis, G. Helms, K.-D. Merboldt, W. Hänicke, H. Bruhn, J. Frahm, *NMR Biomed.* **1993**, 6, 105–109.
- [46] a) H. M. Kwon, A. Yamauchi, S. Uchida, A. S. Preston, A. Garcia-Perez, M. B. Burg, J. S. Handler, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 6297–6301; b) K. Hager, A. Hazama, H. M. Kwon, D. D. F. Loo, J. S. Handler, E. M. Wright, *J. Membr. Biol.* **1995**, 143, 103–113; c) K. Inoue, S. Shimada, Y. Minami, H. Morimura, A. Miyai, A. Yamauchi, M. Tohyama, *Neuroreport* **1996**, 7, 1195–1198; d) M. J. Coady, B. Wallendorff, D. G. Gagnon, J.-Y. Lapointe, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 35219–35224; e) F. Bourgeois, M. J. Coady, J.-Y. Lapointe, *J. Physiol.* **2005**, 563, 333–343.
- [47] E. Locci, P. Scano, M. F. Rosa, M. Nioi, A. Noto, L. Atzori, R. Demontis, F. De-Giorgio, E. d'Aloja, *PLoS One* **2014**, 9, e97773.
- [48] A. Yap, S. Nishiumi, K. Yoshida, H. Ashida, *Cytotechnology* **2007**, 55, 103–108.
- [49] Y. Yamashita, M. Yamaoka, T. Hasunuma, H. Ashida, K. Yoshida, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 4850–4854.
- [50] a) K. A. DaSilva, J. E. Shaw, J. McLaurin, *Exp. Neurol.* **2010**, 223, 311–321; b) E. Karran, M. Mercken, B. De Strooper, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 698–712; c) B. J. Gilbert, *J. Clin. Pathol.* **2013**, 66, 362–366.
- [51] K. Ma, L. A. M. Thomason, J. McLaurin, *Adv. Pharmacol.* **2012**, 64, 177–212.
- [52] a) L. Gu, C. Liu, Z. Guo, *J. Biol. Chem.* **2013**, 288, 18673–18683; b) W. M. Tay, D. Huang, T. L. Rosenberry, A. K. Paravastu, *J. Mol. Biol.* **2013**, 425, 2494–2508.
- [53] a) J. McLaurin, T. Franklin, A. Chakrabartty, P. E. Fraser, *J. Mol. Biol.* **1998**, 278, 183–194; b) J. McLaurin, R. Golomb, A. Jurewicz, J. P. Antel, P. E. Fraser, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 18495–18502.
- [54] a) Lit. [29]; b) C. A. Hawkes, L.-H. Deng, J. E. Shaw, M. Nitz, J. McLaurin, *Eur. J. Neurosci.* **2010**, 31, 203–213.
- [55] J. E. Shaw, J. Chio, S. Dasgupta, A. Y. Lai, G. C. H. Mo, F. Pang, L. A. M. Thomason, A. J. Yang, C. m. Yip, M. Nitz, J. McLaurin, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, 3, 167–177.

- [56] J.-P. Guo, S. Yu, P. L. McGeer, *J. Alzheimer's Dis.* **2010**, *19*, 1359–1370.
- [57] a) G. Li, S. Rauscher, S. Baud, R. Pomès, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 1111–1119; b) G. Li, R. Pomès, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 6603–6613.
- [58] C. Bleiholder, T. D. Do, C. Wu, N. J. Economou, S. S. Bernstein, S. K. Buratto, J.-E. Shea, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16926–16937.
- [59] S. Sinha, Z. Du, P. Maiti, F.-G. Klärner, T. Schrader, C. Wang, G. Bitan, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 451–458.
- [60] N. Aytan, J.-K. Choi, I. Carreras, N. W. Kowall, B. C. Jenkins, A. Dedeoglu, *Exp. Neurol.* **2013**, *250*, 228–238.
- [61] R. A. Nixon, D.-S. Yang, *Neurobiol. Dis.* **2011**, *43*, 38–45.
- [62] W. H. Yu, A. M. Cuervo, A. Kumar, C. M. Peterhoff, S. D. Schmidt, J.-H. Lee, P. S. Mohan, M. Mercken, M. R. Farmery, L. O. Tjernberg, Y. Jiang, K. Duff, Y. Uchiyama, J. Näslund, P. M. Matthews, A. M. Cataldo, R. A. Nixon, *J. Cell Biol.* **2005**, *171*, 87–98.
- [63] A. Y. Lai, J. McLaurin, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2012**, *1822*, 1629–1637.
- [64] J. McLaurin, M. E. Kierstead, M. E. Brown, C. A. Hawkes, M. H. L. Lambermon, A. L. Phinney, A. A. Darabie, J. E. Cousins, J. E. French, M. F. Lan, F. Chen, S. S. N. Wong, H. T. J. Mount, P. E. Fraser, D. Westaway, P. St. George-Hyslop, *Nat. Med.* **2006**, *12*, 801–808.
- [65] a) M. Townsend, J. P. Cleary, T. Mehta, J. Hofmeister, S. Lesne, E. O'Hare, D. M. Walsh, D. J. Selkoc, *Ann. Neurol.* **2006**, *60*, 668–676; b) Lit. [37].
- [66] A. Dorr, B. Sahota, L. V. Chinta, M. E. Brown, A. Y. Lai, K. Ma, C. A. Hawkes, J. McLaurin, B. Stefanovic, *Brain* **2012**, *135*, 3039–3050.
- [67] D. Fenili, Y.-Q. Weng, I. Aubert, M. Nitz, J. McLaurin, *PLoS One* **2011**, *6*, e24032.
- [68] S. Salloway, R. Sperling, R. Keren, A. P. Porsteinsson, C. H. van Dyck, P. N. Tariot, S. Gilman, D. Arnold, S. Abushakra, C. Hernandez, G. Crans, E. Liang, G. Quinn, M. Bairu, A. Pas-track, J. M. Cedarbaum, *Neurology* **2011**, *77*, 1253–1262.
- [69] J. Vekrellis, M. Xilouri, E. Emmanouilidou, L. Stefanis, *J. Neurochem.* **2009**, *109*, 1348–1362.
- [70] A. Y. Lai, C. P. Lan, S. Hasan, M. E. Brown, J. McLaurin, *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 3666–3676.
- [71] H. Wang, D. P. Raleigh, *PLoS One* **2014**, *9*, e104023.
- [72] M. Nozadze, E. Mikautadze, E. Lepsveridze, E. Mikeladze, N. Kuchiashvili, T. Kiguradze, M. Kikvidze, R. Solomonina, *Seizure* **2011**, *20*, 173–176.
- [73] a) S. Bonavita, F. Di Salle, G. Tedeschi, *Eur. J. Radiol.* **1999**, *30*, 125–131; b) A. Di Costanzo, F. Trojsi, M. Tosetti, G. M. Giannatempo, F. Nemo, M. Piccirillo, S. Bonavita, G. Tedeschi, T. Scarabino, *Eur. J. Radiol.* **2003**, *48*, 146–153; c) C. D. Rae, *Neurochem. Res.* **2014**, *39*, 1–36.
- [74] M. Vasdev, J. Chio, E. M. van Oosten, M. Nitz, J. McLaurin, D. C. Vines, S. Houle, R. M. Reilly, A. W. Wilson, *Chem. Commun.* **2009**, 5527–5529.
- [75] K. McLarty, M. D. Moran, D. A. Scollard, C. Chan, N. Sabha, J. Mukherjee, A. Guha, J. McLaurin, M. Nitz, S. Houle, A. A. Wilson, R. M. Reilly, N. Vasdev, *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38*, 953–959.
- [76] L. Carroll, M. Perumal, N. Vasdev, E. Robins, E. O. Aboagye, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6148–6150.
- [77] F. Hirano, H. Tanaka, K. Okamoto, Y. Makino, M. Inaba, Y. Nomura, E. Fukawa, T. Miura, T. Tani, I. Makino, *Diabetes Res. Clin. Pract.* **1995**, *28*, 151–159.
- [78] J. Shapiro, R. H. Belmaker, A. Biegon, A. Seker, G. Agam, *J. Neural Transm.* **2000**, *107*, 603–607.
- [79] H.-F. Tzeng, J.-Y. Chen, S.-W. Huang, Y.-J. Wang, C.-S. Yang, *Electrophoresis* **2007**, *28*, 1221–1228.
- [80] R. A. Wilcox, S. T. Safrany, D. Lampe, S. J. Mills, S. R. Nahorski, B. V. L. Potter, *Eur. J. Biochem.* **1994**, *223*, 115–124.
- [81] E. P. Nerou, A. M. Riley, B. V. L. Potter, C. W. Taylor, *Biochem. J.* **2001**, *355*, 59–69.
- [82] M. Mandel, T. Hudlicky, L. D. Kwart, G. M. Whited, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2331–2333.
- [83] C. Liu, R. J. Davis, S. R. Nahorski, S. Ballereau, B. Spiess, B. V. L. Potter, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1991–1998.
- [84] C. Liu, A. M. Riley, X. Yang, S. B. Shears, B. V. L. Potter, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2984–2989.
- [85] W. Tegge, G. V. Denis, C. E. Ballou, *Carbohydr. Res.* **1991**, *217*, 107–116.
- [86] M. B. Cid, F. Alfonso, M. Martín-Lomas, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2303–2307.
- [87] G. Marnera, M. d'Alarcao, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1105–1116.
- [88] R. E. Ostlund, Jr., R. Seemayer, S. Gupta, R. Kimmel, E. L. Ostlund, W. R. Sherman, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 10073–10078.
- [89] Siehe Lit. [46d].
- [90] R. Aouameur, S. Da Cal, P. Bissonnette, M. J. Coady, J.-Y. Lapointe, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2007**, *293*, G1300–G1307.
- [91] X. Lin, L. Ma, C. Gopalan, R. E. Ostlund, Jr., *Br. J. Nutr.* **2009**, *102*, 1426–1434.
- [92] a) Y. Pak, L. C. Huang, K. J. Lilley, J. Larner, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 16904–16910; b) Y. Pak, Y. Hong, S. Kim, T. Piccarriello, R. V. Farese, J. Larner, *Mol. Cells* **1998**, *8*, 301–309.
- [93] a) R. J. Arner, K. S. Prabhu, J. T. Thompson, G. R. Hildenbrandt, A. D. Liken, C. C. Reddy, *Biochem. J.* **2001**, *360*, 313–320; b) P. M. Brown, T. T. Caradoc-Davies, J. M. Dickson, G. J. S. Cooper, K. M. Loomes, E. N. Baker, *Acta Crystallogr. Sect. F* **2006**, *62*, 811–813; c) P. M. Brown, T. T. Caradoc-Davies, J. M. J. Dickson, G. J. S. Cooper, K. M. Loomes, E. N. Baker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 15032–15037.
- [94] P. Cogram, S. Tesh, J. Tesh, A. Wade, G. Allan, N. D. E. Greene, A. J. Copp, *Hum. Reprod.* **2002**, *17*, 2451–2458.
- [95] N. R. F. Nascimento, L. M. A. Lessa, M. R. Kerntopf, C. M. Sousa, R. S. Alves, M. G. R. Queiroz, J. Price, D. B. Heimark, J. Larner, X. Du, M. Brownlee, A. Gow, C. Davis, M. C. Fonteles, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 218–223.
- [96] J. Yu, S. Choi, E.-S. Park, B. Shin, J. Yu, S. H. Lee, M. Takami, J. S. Kang, H. Meong, J. Rho, *J. Clin. Immunol.* **2012**, *32*, 1360–1371.
- [97] Y. Okazaki, T. Setoguchi, T. Katayama, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 2766–2770.
- [98] a) Y. Pak, J. Larner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *184*, 1042–1047; b) J. Larner, L. C. Huang, C. F. W. Schwartz, A. S. Oswald, T.-Y. Shen, M. Kinter, G. Tang, K. Zeller, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *151*, 1416–1426; c) J. Larner, *IUBMB Life* **2001**, *51*, 139–148; d) J. Larner, *Exp. Diabetes Res.* **2002**, *3*, 47–60; e) J. Larner, D. L. Brautigan, M. O. Thorner, *Mol. Med.* **2010**, *16*, 543–551.
- [99] D. L. Brautigan, M. Brown, S. Grindrod, G. Chinigo, A. Krukowski, S. M. Lukasik, J. H. Bushweller, M. Horal, S. Keller, S. Tamura, D. B. Heimark, J. Price, A. N. Larner, J. Larner, *Biochemistry* **2005**, *44*, 11067–11073.
- [100] P. N. Shashkin, L. C. Huang, J. Larner, G. E. Vandenhoff, A. Katz, *Int. J. Exp. Diab. Res.* **2002**, *3*, 163–169.
- [101] T. Xia, Q. Wang, *J. Pharm. Pharmacol.* **2006**, *58*, 1527–1532.
- [102] a) R. Roman-Ramos, J. C. Almanza-Perez, A. Fortis-Barrera, S. Angeles-Mejia, T. R. Banderas-Dorantes, A. Zamilpa-Alvarez, M. Diaz-Flores, I. Jasso, G. Blancas-Flores, J. Gomez, F. J. Alarcon-Aguilar, *Am. J. Chin. Med.* **2012**, *40*, 97–110; b) Á. Fortis-Barrera, F. J. Alarcón-Aguilar, T. Banderas-Dorantes, M. Díaz-Flores, R. Román-Ramos, M. Cruz, R. García-Macedo, *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65*, 1563–1576.

- [103] G. G. Adams, S. Imran, S. Wang, A. Mohammad, M. S. Kok, D. A. Gray, G. A. Channell, S. E. Harding, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 1322–1329.
- [104] J. Pitt, M. Thorner, D. Brautigan, J. Larner, W. L. Klein, *FASEB J.* **2013**, *27*, 199–207.
- [105] a) M. Scioscia, M. Siwetz, F. Fascilla, B. Huppertz, *Placenta* **2012**, *33*, 882–884; b) M. Scioscia, A. Pesci, G. Zamboni, B. Huppertz, L. Resta, *Arch. Gynecol. Obstet.* **2013**, *288*, 459–460.
- [106] M. Scioscia, M. Nigro, M. Montagnani, *J. Reprod. Immunol.* **2014**, *101–102*, 140–147.
- [107] R. E. Ostlund, Jr., J. B. McGill, I. Herskowitz, D. M. Kipnis, J. V. Santiago, W. R. Sherman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9988–9992.
- [108] J. M. Kawa, R. Przybylski, C. G. Taylor, *Exp. Biol. Med.* **2003**, *228*, 907–914.
- [109] A. S. Kennington, C. R. Hill, J. Craig, C. Bogardus, I. Raz, H. K. Ortmeier, B. C. Hansen, G. Romero, J. Larner, *New Engl. J. Med.* **1990**, *323*, 373–378.
- [110] X. Lin, L. Ma, R. L. Fitzgerald, R. E. Ostlund, Jr., *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, *481*, 197–201.
- [111] W. W. Campbell, L. J. O. Joseph, R. E. Ostlund, Jr., R. A. Anderson, P. A. Farrell, W. J. Evans, *Int. J. Sport Nutr. Exercise Metab.* **2004**, *14*, 430–442.
- [112] A. J. Stull, J. P. Thyfault, M. D. Haub, R. E. Ostlund, Jr., W. W. Campbell, *Metab. Clin. Exp.* **2008**, *57*, 1545–1551.
- [113] M.-C. Villeneuve, R. E. Ostlund, Jr., J.-P. Baillargeon, *Metab. Clin. Exp.* **2009**, *58*, 62–68.
- [114] H. H. Chang, B. Chong, A. R. Phillips, K. M. Loomes, *Exp. Biol. Med.* **2015**, *240*, 8–14.
- [115] a) H. K. Ortmeier, L. C. Huang, L. Zhang, B. C. Hansen, J. Larner, *Endocrinology* **1993**, *132*, 646–651; b) J. M. Kawa, C. G. Taylor, R. Przybylski, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 7287–7291; c) Y. Yao, F. Shan, J. Bian, F. Chen, M. Wang, G. Ren, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10027–10031.
- [116] J. M. Curran, D. M. Stringer, B. Wright, C. G. Taylor, R. Przybylski, P. Zahradka, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 3197–3204.
- [117] H. K. Ortmeier, J. Larner, B. C. Hansen, *Obes. Res.* **1995**, *3*, 605S–608S.
- [118] M. Sugimoto, N. Takeda, J. Hattori, K. Yoshino, K. Nakashima, S. Okumura, M. Ishimori, K. Yasuda, *Endocr. J.* **1999**, *46*, S51–S53.
- [119] K. Yoshino, N. Takeda, M. Sugimoto, K. Nakashima, S. Okumura, J. Hattori, A. Sasaki, S. Kawachi, K. Takami, R. Takami, K. Yasuda, *Metabolism* **1999**, *48*, 1418–1423.
- [120] V. X. Farias, F. H. P. Macêdo, M. B. Oquendo, A. R. Tomé, S. N. Bão, D. O. S. Cintra, C. F. Santos, A. A. C. Albuquerque, D. B. Heimark, J. Larner, M. C. Fonteles, J. H. Leal-Cardoso, N. R. F. Nascimento, *Diabetes Obes. Metab.* **2011**, *13*, 243–250.
- [121] M. C. Fonteles, L. C. Huang, J. Larner, *Diabetologia* **1996**, *39*, 731–734.
- [122] L. Whiting, R. N. Danaher, K. Ruggiero, C. C. Lee, C. Chausade, T. Mulvey, A. Phillips, K. M. Loomes, *Horm. Metab. Res.* **2013**, *45*, 394–397.
- [123] P. M. Nissen, C. Nebel, N. Oksbjerg, H. C. Bertram, *J. Biomed. Biotechnol.* **2011**, 378268.
- [124] A. Malvasi, F. Casciaro, M. M. Minervini, I. Kosmas, O. A. Mynbaev, E. Pacella, V. Monti Condesnitt, A. Creanza, G. C. Di Renzo, A. Tinelli, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2014**, *18*, 270–274.
- [125] M. Shannon, Y. Wang, *J. Midwifery Women's Health* **2012**, *57*, 221–230.
- [126] a) J. E. Nestler, D. J. Jakubowicz, P. Reamer, R. D. Gunn, G. Allan, *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 1314–1320; b) M. J. Iuorno, D. J. Jakubowicz, J.-P. Baillargeon, P. Dillon, R. D. Guan, G. Allan, J. E. Nestler, *Endocr. Pract.* **2002**, *8*, 417–423; c) K. I. Cheang, J.-P. Baillargeon, P. A. Essah, R. E. Ostlund, Jr., T. Apridonize, L. Islam, J. E. Nestler, *Metab. Clin. Exp.* **2008**, *57*, 1390–1397.
- [127] S. Colazingari, M. Treglia, R. Najjar, A. Bevilacqua, *Arch. Gynecol. Obstet.* **2013**, *288*, 1405–1411.
- [128] R. Isabella, E. Raffone, *J. Ovarian Res.* **2012**, *5*, 14.
- [129] V. Unfer, G. Carlomagno, P. Rizzo, E. Raffone, S. Roseff, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2011**, *15*, 452–457.
- [130] G. Carlomagno, V. Unfer, S. Roseff, *Fertil. Steril.* **2011**, *95*, 2515–2516.
- [131] a) M. Nordio, E. Proietti, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2012**, *16*, 575–581; b) M. Minozzi, M. Nordio, R. Pajalich, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2013**, *17*, 537–540.
- [132] A. Pizzo, A. S. Laganà, L. Barbaro, *Gynecol. Endocrinol.* **2014**, *30*, 205–208.
- [133] A. S. Laganà, L. Barbaro, A. Pizzo, *Arch. Gynecol. Obstet.* **2015**, *291*, 1181–1186.
- [134] J.-P. Baillargeon, M. J. Iuorno, D. J. Jakubowicz, T. Apridonidze, N. He, J. E. Nestler, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89*, 242–249.
- [135] J.-P. Baillargeon, M. J. Iuorno, T. Apridonidze, J. E. Nestler, *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **2010**, *8*, 127–136.
- [136] a) V. De Leo, A. La Marca, V. Cappelli, A. Stendardi, R. Focarelli, M. C. Musacchio, P. Piomboni, R. Focarelli, A. Capaldo, A. Stendardi, V. Cappelli, A. Cianci, A. La Marca, A. Luddi, V. De Leo, *J. Assist. Reprod. Genet.* **2014**, *31*, 1269–1276.
- [137] A. D. Genazzani, S. Santagni, E. Rattighieri, E. Chierchia, G. Despini, G. Marini, A. Prati, T. Simoncini, *Gynecol. Endocrinol.* **2014**, *30*, 438–443.
- [138] a) J.-P. Baillargeon, E. Diamanti-Kandarakis, R. E. Ostlund, Jr., T. Apridonidze, M. J. Iuorno, J. E. Nestler, *Diabetes Care* **2006**, *29*, 300–305; b) J.-P. Baillargeon, J. E. Nestler, R. E. Ostlund, T. Apridonidze, E. Diamanti-Kandarakis, *Hum. Reprod.* **2008**, *23*, 1439–1446.
- [139] A. La Marca, V. Grisendi, G. Dondi, G. Sighinolfi, A. Cianci, *Gynecol. Endocrinol.* **2015**, *31*, 52–56.
- [140] a) E. Seli, A. J. Duleba, *Curr. Diabetes Rep.* **2004**, *4*, 69–75; b) N. Galazis, M. Galazi, W. Atiomo, *Gynecol. Endocrinol.* **2011**, *27*, 256–262; c) M. Galletta, S. Grasso, A. Vaiarelli, S. J. Roseff, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2011**, *15*, 1212–1214; d) L. Saha, S. Kaur, P. K. Saha, *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2012**, *26*, 54–62; e) T. Tang, J. M. Lord, R. J. Norman, E. Yasmin, A. H. Balen, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *16*, 1–160; f) M. Bizzarri, G. Carlomagno, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2014**, *18*, 1896–1903; g) V. Unfer, G. Porcaro, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2014**, *7*, 623–631.
- [141] A. H. Futerman, M. G. Low, K. E. Ackermann, W. R. Sherman, I. Silman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *129*, 312–317.
- [142] Siehe Lit. [98a].
- [143] J. J. McCoy, B. J. Mann, T. S. Vedvick, Y. Pak, D. B. Heimark, W. A. Petri, Jr., *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 24223–24231.
- [144] R. V. Farese, M. L. Standaert, K. Yamada, L. C. Huang, C. Zhang, D. R. Cooper, Z. Wang, Y. Yang, S. Suzuki, T. Toyata, J. Larner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11040–11044.
- [145] R. Taguchi, J. Yamazaki, Y. Tsutsui, H. Ikezawa, *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *342*, 161–168.
- [146] a) T. Kinoshita, M. Fujita, Y. Maeda, *J. Biochem.* **2008**, *144*, 287–294; b) Y. Maeda, T. Kinoshita, *Prog. Lipid Res.* **2011**, *50*, 411–424; c) Y.-H. Tsai, X. Liu, P. H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11438–11456; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11604–11623.
- [147] J. B. Bonilla, M. B. Cid, F.-X. Contreras, F. M. Goñi, M. Martín-Lomas, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1513–1528.
- [148] S. H. Bates, R. B. Jones, C. J. Bailey, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *130*, 1944–1948.

- [149] P. K. M. A. Geethan, P. S. M. Prince, *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2008**, 22, 220–224.
- [150] A. Davis, M. Christiansen, J. F. Horowitz, S. Klein, M. K. Hellerstein, R. E. Ostlund, Jr., *Diabetes Care* **2000**, 23, 1000–1005.
- [151] M.-J. Kang, J.-I. Kim, S.-Y. Yoon, J. C. Kim, I.-J. Cha, *J. Med. Food* **2006**, 9, 182–186.
- [152] M. J. Kim, K. H. Yoo, J. H. Kim, Y. T. Seo, B. W. Ha, J. H. Kho, Y. G. Shin, C. H. Chung, *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2007**, 77, S247–S251.
- [153] A. Hernández-Mijares, C. Bañuls, J. E. Peris, N. Monzó, A. Jover, L. Bellod, V. M. Victor, M. Rocha, *Food Chem.* **2013**, 141, 1267–1272.
- [154] A. J. Stull, K. V. Wood, J. P. Thyfault, W. W. Campbell, *Horm. Metab. Res.* **2009**, 41, 381–386.
- [155] J. Larner, J. D. Price, D. Heimark, L. Smith, G. Rule, T. Piccariello, M. C. Fonteles, C. Pontes, D. Vale, L. Huang, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3283–3291.
- [156] R. Lazarenko, J. Geisler, D. Bayliss, J. Larner, C. Li, *Mol. Cell. Endocrinol.* **2014**, 387, 1–7.
- [157] M.-S. Choi, W.-H. Lee, E.-Y. Kwon, M. A. Kang, M.-K. Lee, Y. B. Park, S.-M. Jeon, *J. Med. Food* **2007**, 10, 594–601.
- [158] G. Sethi, K. S. Ahn, B. Sung, B. B. Aggarwal, *Mol. Cancer Ther.* **2008**, 7, 1604–1614.
- [159] S.-C. Liu, S.-M. Chuang, C.-H. Tang, *Int. Immunopharmacol.* **2012**, 12, 494–500.
- [160] T.-H. Lin, T.-W. Tan, T.-H. Tsai, C.-C. Chen, T.-F. Hsieh, S.-S. Lee, H.-H. Liu, W.-C. Chen, C.-H. Tang, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 9790–9802.
- [161] J. Magielse, T. Arcoraci, A. Breynaert, I. van Dooren, C. Kanyanga, E. Franssen, V. Van Hoof, A. Vlietinck, S. Apers, L. Pieters, N. Hermans, *J. Ethnopharmacol.* **2013**, 146, 250–256.
- [162] L. E. Brammer, Jr., T. Hudlicky, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2011–2014.
- [163] O. Kofman, W. R. Sherman, V. Katz, R. H. Belmaker, *Psychopharmacol.* **1993**, 110, 229–234.
- [164] C. Liu, S. R. Nahorski, B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1014–1016.
- [165] C. Liu, J. Al-Hafidh, J. Westwick, B. V. L. Potter, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 253–257.
- [166] S. T. Safrany, R. A. Wilcox, C. Liu, B. V. L. Potter, S. R. Nahorski, *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, 226, 265–272.
- [167] a) S. T. Safrany, R. A. Wilcox, C. Liu, D. Dubreuil, B. V. L. Potter, S. R. Nahorski, *Mol. Pharmacol.* **1993**, 43, 499–503; b) Lit. [165].
- [168] S. T. Safrany, S. J. Mills, C. Liu, D. Lampe, N. J. Noble, S. R. Nahorski, B. V. L. Potter, *Biochemistry* **1994**, 33, 10763–10769.
- [169] S. G. Ward, S. J. Mills, C. Liu, J. Westwick, B. V. L. Potter, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 12075–12084.
- [170] a) P. M. Hansbro, P. S. Foster, C. Liu, B. V. L. Potter, M. A. Denborough, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, 200, 8–15; b) Lit. [168].
- [171] J. I. Kourie, P. S. Foster, A. F. Dulhunty, *J. Membr. Biol.* **1997**, 157, 147–158.
- [172] S. Adelt, M. Podeschwa, G. Dallmann, H.-J. Altenbach, G. Vogel, *Bioorg. Chem.* **2003**, 31, 44–67.
- [173] R. A. McCance, R. D. Lawrence, *Biochem. J.* **1933**, 27, 986–989.
- [174] B. A. Moharam, I. Jantan, J. Jalil, K. Shaari, *Molecules* **2010**, 15, 7840–7848.
- [175] a) A. R. Kim, Y. N. Zou, T. H. Park, K. H. Shim, M. S. Kim, N. D. Kim, J. D. Kim, S. J. Bae, J. S. Choi, H. Y. Chung, *Phytother. Res.* **2004**, 18, 1–7; b) H. V. Nobre Júnior, G. M. A. Cunha, M. O. Moraes, M. F. D. Luciana, R. A. Oliveira, F. D. Maia, M. A. S. Nogueira, T. L. G. Lemos, V. S. Rao, *Food Chem. Toxicol.* **2006**, 44, 1544–1551.
- [176] T. M. de Olinda, T. L. G. Lemos, L. L. Machado, V. S. Rao, F. A. Santos, *Phytomedicine* **2008**, 15, 327–333.
- [177] K. P. Stockton, B. W. Greatrex, D. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5088–5096.
- [178] M. B. Williams, R. S. Jope, *Brain Res.* **1995**, 685, 169–178.
- [179] a) Lit. [163]; b) Y. Patishi, R. H. Belmaker, Y. Bersudsky, O. Kofman, *Biol. Psychiatry* **1996**, 39, 829–832; c) M. H. Richards, R. H. Belmaker, *J. Neural Transm.* **1996**, 103, 1281–1285; d) R. H. Belmaker, G. Agam, D. van Calker, M. H. Richards, O. Kofman, *Neuropsychopharmacology* **1998**, 19, 220–232.
- [180] C. K. Vorwerk, P. Simon, M. Gorla, W. Katowicz, D. Zurakowski, L. A. Levin, E. B. Dryer, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* **1999**, 40, 813–816.
- [181] R. Mason, S. M. Biello, *Neurosci. Lett.* **1992**, 144, 135–138.
- [182] G. Shaltiel, E. C. Dalton, R. H. Belmaker, A. J. Harwood, G. Agam, *Bipolar Disord.* **2007**, 9, 281–289.
- [183] a) W. B. Busa, R. L. Gimlich, *Dev. Biol.* **1989**, 132, 315–324; b) A. Becchetti, M. Whitaker, *Development* **1997**, 124, 1099–1107.
- [184] A. Shaldubina, S. Ju, D. L. Vaden, D. Ding, R. H. Belmaker, M. L. Greenberg, *Mol. Psychiatry* **2002**, 7, 174–180.
- [185] a) H. Einat, Z. Elkabaz-Schwartz, H. Cohen, O. Kofman, R. H. Belmaker, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **1998**, 1, 31–34; b) Y. Bersudsky, H. Einat, Z. Stahl, R. H. Belmaker, *Curr. Psychiatry Rep.* **1999**, 1, 141–147; siehe auch c) A. Shaldubina, H. Einat, Y. Bersudsky, R. H. Belmaker, *Curr. Psychiatry Rep.* **2005**, 1, 189–190.
- [186] S. Ballereau, P. Guédât, S. N. Poirier, G. Guillemette, B. Spiess, G. Schlewer, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4824–4835.
- [187] A. M. Riley, D. J. Jenkins, B. V. L. Potter, *Carbohydr. Res.* **1998**, 314, 277–281.
- [188] S. J. Angyal, D. C. Craig, *Carbohydr. Res.* **1994**, 263, 149–154.
- [189] W. R. Sherman, S. L. Goodwin, K. D. Gunnell, *Biochemistry* **1971**, 10, 3491–3499.
- [190] P. P. Hipps, W. H. Holland, W. R. Sherman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1977**, 77, 340–346.
- [191] J.-B. Martin, T. Bakker-Grunwald, G. Klein, *Eur. J. Biochem.* **1993**, 214, 711–718.
- [192] J.-B. Martin, T. Laussmann, T. Bakker-Grunwald, G. Vogel, G. Klein, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 10134–10140.
- [193] G. Dangschat, H. O. L. Fischer, *Naturwissenschaften* **1939**, 27, 756–757.
- [194] G. Dangschat, H. O. L. Fischer, D. L. MacDonald, *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 343–355.
- [195] R. Miethchen, C. Sowa, M. Frank, M. Michalik, H. Reinke, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1–9.
- [196] S. Freeman, T. Hudlicky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1209–1212.
- [197] K. E. Espelie, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1976**, 46, 53–66.
- [198] J. Adhikari, A. L. Majumder, *Indian J. Biochem. Biophys.* **1988**, 25, 408–412.
- [199] P. P. N. Murthy, *Subcell. Biochem.* **2006**, 39, 1–19.
- [200] R. J. Abraham, J. J. Byrnie, L. Griffiths, R. Koniotou, *Magn. Reson. Chem.* **2005**, 43, 611–624.
- [201] a) K. M. Sureshan, Y. Watanabe, *SynLett* **2004**, 493–496; b) K. M. Sureshan, T. Miyasou, Y. Watanabe, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1551–1555.
- [202] M. Nitz, D. Fenili, A. A. Darabie, L. Wu, J. E. Cousins, J. McLaurin, *FEBS J.* **2008**, 275, 1663–1674.
- [203] S. J. Angyal, L. Odier, M. E. Tate, *Carbohydr. Res.* **1995**, 266, 143–146.
- [204] S. J. Angyal, R. J. Hickman, *Carbohydr. Res.* **1971**, 20, 97–104.
- [205] a) Lit. [19]; b) Lit. [20].
- [206] a) S. J. Conway, G. J. Miller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 687–707; b) Lit. [9c].
- [207] P. J. Watson, L. Fairall, G. M. Santos, J. W. R. Schwabe, *Nature* **2012**, 481, 335–340.

- [208] C. J. Millard, P. J. Watson, I. Celardo, Y. Gordiyenko, S. M. Cowley, C. V. Robinson, L. Fairall, J. W. R. Schwabe, *Mol. Cell* **2013**, *51*, 57–67.
- [209] a) Lit. [9b]; b) Lit. [2b].
- [210] N. Veiga, J. Torres, I. Macho, K. Gómes, H. Y. Godage, A. M. Riley, B. V. L. Potter, G. González, C. Kremer, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 6021–6032.
- [211] a) H. Y. Godage, A. M. Riley, T. J. Woodman, B. V. L. Potter, *Chem. Commun.* **2006**, 2989–2991; b) H. Y. Godage, A. M. Riley, T. J. Woodman, M. P. Thomas, M. F. Mahon, B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2275–2288.
- [212] M. Falasca, D. Chiozzotto, H. Y. Godage, M. Mazzeletti, A. M. Riley, S. Previdi, B. V. L. Potter, M. Broggin, T. Maffucci, *Br. J. Cancer* **2010**, *102*, 104–114.
- [213] E. Piccolo, S. Vignati, T. Maffucci, P. F. Innominato, A. M. Riley, B. V. L. Potter, P. P. Pandolfi, M. Broggin, S. Iacobelli, P. Innocenti, M. Falasca, *Oncogene* **2004**, *23*, 1754–1765.
- [214] I. Vucenik, A. M. Shamsuddin, *Nutr. Cancer* **2006**, *55*, 109–125.
- [215] A. M. Riley, S. Windhorst, H.-Y. Lin, B. V. L. Potter, *Chem-BioChem* **2014**, *15*, 57–67.
- [216] a) Lit. [213]; b) T. Maffucci, E. Piccolo, A. Cumashi, M. Iezzi, A. M. Riley, A. Saiardi, H. Y. Godage, C. Rossi, M. Broggin, S. Iacobelli, B. V. L. Potter, P. Innocenti, M. Falasca, *Cancer Res.* **2005**, *65*, 8339–8349.
- [217] Z. Ding, A. M. Rossi, A. M. Riley, T. Rahman, B. V. L. Potter, C. W. Taylor, *Mol. Pharmacol.* **2010**, *77*, 995–1004.
- [218] A. Chakraborty, M. A. Koldobskiy, N. T. Bello, M. Maxwell, J. J. Potter, K. R. Juluri, D. Maag, S. Kim, A. S. Huang, M. J. Dailey, M. Saleh, A. M. Snowman, T. H. Moran, E. Mezey, S. H. Snyder, *Cell* **2010**, *143*, 897–910.
- [219] S. J. York, B. N. Armbruster, P. Greenwell, T. D. Petes, J. D. York, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 4264–4269.
- [220] a) B. H. Morrison, J. A. Bauer, D. V. Kalvakolanu, D. J. Lindner, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 24965–24970; b) E. Nagata, H. R. Luo, A. Saiardi, B.-I. Bae, N. Suzuki, S. H. Snyder, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 1634–1640.
- [221] a) B. Fleischer, J. Xie, M. Mayrleitner, S. B. Shears, D. J. Palmer, S. Fleisher, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 17826–17832; b) W. Ye, N. Ali, M. E. Bembeneck, S. B. Shears, E. M. Lafer, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 1564–1568.
- [222] a) F. S. Menniti, R. N. Miller, J. W. Putney, Jr., S. B. Shears, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 3850–3856; b) L. Stephens, T. Radenberg, U. Thiel, G. Vogel, K.-H. Khoo, A. Dell, T. R. Jackson, P. T. Hawkins, G. W. Mayr, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 4009–4015.
- [223] J. R. Falck, K. K. Reddy, J. Ye, M. Saady, C. Mioskowski, S. B. Shears, Z. Tan, S. Safrany, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12172–12175.
- [224] a) S. B. Shears, *Mol. Pharmacol.* **2009**, *76*, 236–252; b) M. S. C. Wilson, T. M. Livermore, A. Saiardi, *Biochem. J.* **2013**, *452*, 369–379; c) M. P. Thomas, B. V. L. Potter, *FEBS J.* **2014**, *281*, 14–33.
- [225] S. Capolicchio, D. T. Thakor, A. Linden, H. J. Jessen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6912–6916; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7050–7054.
- [226] G. S. Cremosnik, A. Hofer, H. J. Jessen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 286–289; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 290–294.
- [227] H. Wang, H. Y. Godage, A. M. Riley, J. D. Weaver, S. B. Shears, B. V. L. Potter, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 689–699.
- [228] S. Capolicchio, H. Wang, D. T. Thakor, S. B. Shears, H. J. Jessen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9508–9511; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9662–9665.
- [229] H. Lin, P. C. Fridy, A. A. Ribeiro, J. H. Choi, D. K. Barma, G. Vogel, J. R. Flack, S. B. Shears, J. D. York, G. W. Mayr, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 1863–1872.
- [230] A. M. Riley, H. Wang, J. D. Weaver, S. B. Shears, B. V. L. Potter, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11292–11294.
- [231] N. K. Pulloor, S. Nair, A. D. Kostic, P. Bist, J. D. Weaver, A. M. Riley, R. Tyagi, P. D. Uchil, J. D. York, S. H. Snyder, A. García-Sastre, B. V. L. Potter, R. Lin, S. B. Shears, R. J. Xavier, M. N. Krishnan, *PLoS Pathog.* **2014**, *10*, e1003981.
- [232] M. Wu, B. E. Dul, A. J. Trevisan, D. Fiedler, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 405–410.
- [233] A. Saiardi, A. C. Resnick, A. M. Snowman, B. Wendland, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 1911–1914.
- [234] F. Rao, J. Cha, J. Xu, R. Xu, M. S. Vandiver, R. Tyagi, R. Tokhunts, M. A. Koldobskiy, C. Fu, R. Barrow, M. Wu, D. Fiedler, J. C. Barrow, S. H. Snyder, *Mol. Cell* **2014**, *54*, 119–132.
- [235] M. Wu, L. S. Chong, S. Capolicchio, H. J. Jessen, A. C. Resnick, D. Fiedler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7192–7197; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7320–7325.
- [236] S. T. Safrany, J. J. Caffrey, X. Yang, M. E. Bembeneck, M. B. Moyer, W. A. Burkhardt, S. B. Shears, *EMBO J.* **1998**, *17*, 6599–6607.
- [237] a) A. Lonetti, Z. Szijsyarto, D. Bosch, O. Loss, C. Azevedo, A. Saiardi, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 31966–31974; b) R. S. Kilari, J. D. Weaver, S. B. Shears, S. T. Safrany, *FEBS Lett.* **2013**, *587*, 3464–3470.
- [238] H. Saleem, S. C. Tovey, T. Rahman, A. M. Riley, B. V. L. Potter, C. W. Taylor, *PLoS One* **2013**, *8*, e54877.
- [239] N. S. Keddie, Y. Ye, T. Aslam, T. Luyten, D. Bello, C. Garnham, G. Bultynch, A. Galione, S. J. Conway, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 242–244.
- [240] a) M. Mentel, V. Laketa, D. Subramanian, H. Gillandt, C. Schultz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3811–3814; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3895–3898; b) D. Höglinger, A. Nadler, C. Schultz, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2014**, *1841*, 1085–1096.
- [241] M. Bru, S. P. Kotkar, N. Kar, M. Köhn, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1893–1902.
- [242] S.-S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328–1333.
- [243] R. J. Kubiak, K. S. Bruzik, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 960–968.
- [244] J. Clark, R. R. Kay, A. Kielkowska, I. Niewczas, L. Fets, D. Oxley, L. R. Stephens, P. T. Hawkins, *EMBO J.* **2014**, *33*, 2188–2200.
- [245] a) A. M. Rossi, K. M. Sureshan, A. M. Riley, B. V. L. Potter, C. W. Taylor, *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 1070–1085; b) K. M. Sureshan, A. M. Riley, M. P. Thomas, S. C. Tovey, C. W. Taylor, B. V. L. Potter, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1706–1720.
- [246] H. Saleem, S. C. Tovey, A. M. Riley, B. V. L. Potter, C. W. Taylor, *PLoS One* **2013**, *8*, e58027.
- [247] F. Vandeput, L. Combettes, S. J. Mills, K. Backers, A. Wohlkönig, J. B. Parys, H. De Smedt, L. Missiaen, G. Dupont, B. V. L. Potter, C. Erneux, *FASEB J.* **2007**, *21*, 1481–1491.
- [248] S. J. Mills, F. Vandeput, M. N. Trusselle, S. T. Safrany, C. Erneux, B. V. L. Potter, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1757–1766.
- [249] S. J. Mills, T. Luyten, C. Erneux, J. B. Parys, B. V. L. Potter, *MESSENGER* **2012**, *1*, 167–181.
- [250] S. J. Mills, D. Komander, M. N. Trusselle, S. T. Safrany, D. M. F. van Aalten, B. V. L. Potter, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 242–246.
- [251] S. J. Mills, C. Persson, G. Cozier, M. P. Thomas, L. Trésaugues, C. Erneux, A. M. Riley, P. Nordlund, B. V. L. Potter, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 822–828.
- [252] F. Rao, J. Xu, C. Fu, J. Y. Cha, M. M. Gadalla, R. Xu, J. C. Barrow, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, 1773–1778.
- [253] D. Mahadevan, G. Powis, E. A. Mash, B. George, V. M. Gokhale, S. Zhang, K. Shakalya, L. Du-Cuny, M. Berggren, M. A. Ali, U. Jana, N. Ihle, S. Moses, C. Franklin, S. Narayan, N. Shirahatti, E. J. Meuliet, *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 2621–2632.
- [254] A. Kannt, K. Sicka, K. Kroll, D. Kadereit, H. Gögelein, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2012**, *385*, 717–727.

- [255] E. Naylor, A. Arredouani, S. R. Vasudevan, A. M. Lewis, R. Parkesh, A. Mizote, D. Rosen, J. M. Thomas, M. Izumi, A. Ganesan, A. Galione, G. C. Churchill, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 220–226.
- [256] W. Dammermann, B. Zhang, M. Nebel, C. Cordiglieri, F. Odoardi, T. Kirchberger, N. Kawakami, J. Dowden, F. Schmid, K. Dornmair, M. Hohenegger, A. Flügel, A. H. Guse, B. V. L. Potter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10678–10683.
- [257] C. Cordiglieri, F. Odoardi, B. Zhang, M. Nebel, N. Kawakami, W. E. F. Klinkert, D. Lodygin, F. Lühder, E. Breunig, D. Schild, V. K. Ulaganathan, K. Dornmair, B. V. L. Potter, A. H. Guse, A. Flügel, *Brain* **2010**, *133*, 1930–1943.
- [258] M. Nebel, A. P. Schwörer, D. Warszta, C. C. Siebrands, A.-C. Limbrock, J. M. Swarbrick, R. Fliegert, K. Weber, S. Bruhn, M. Hohenegger, A. Geisler, L. Herich, S. Schlegel, L. Carrier, T. Eschenhagen, B. V. L. Potter, H. Ehmke, A. H. Guse, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 16017–16030.
- [259] Anmerkung im Fahnenstadium: Kürzlich erschien ein wegweisender Beitrag zur Aufklärung der Struktur des Volllängen-Ins(1,4,5)P₃-Rezeptors mithilfe von Elektronenkryomikroskopie: G. Fan, M. L. Baker, Z. Wang, M. R. Baker, P. A. Sinyagovskiy, W. Chiu, S. J. Ludtke, I. I. Serysheva, *Nature* **2015**, DOI: 10.1038/nature15249.
- Eingegangen am 10. März 2015,
veränderte Fassung am 15. Mai 2015
Online veröffentlicht am 22. Dezember 2015
Übersetzt von Dr. Burkard Neuß, Jülich