

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Themenstellung	1
1.1	Synthese und biologische Aktivität von 1,5-Iminopolyolen in der <i>manno</i> - und <i>galacto</i> -Reihe als potentielle Glycosidase-Inhibitoren	1
1.2	Synthese von chiralen cyclischen Guanidinen und deren Salzen als potentielle ionische Flüssigkeiten	14
2	Synthese und biologische Aktivität von 1,5-Iminopolyolen in der <i>manno</i>- und <i>galacto</i>-Reihe als potentielle Glycosidase-Inhibitoren	25
2.1	Literaturbekannte Wege zur Darstellung von Piperidinpolyolen	25
2.2	Synthese von Hexenose-Oximen	29
2.2.1	Synthese von L-Galactose	29
2.2.1.1	Kenntnisstand zur Synthese von L-Galactose	30
2.2.1.2	Eigene Ergebnisse zur Synthese von L-Galactose	33
2.2.2	Synthese selektiv geschützter 6-Desoxy-6-iod-pyranoside	35
2.2.2.1	Kenntnisstand zur Glycosidierung von Monosacchariden	35
2.2.2.2	Eigene Ergebnisse und Diskussion zur Glycosidierung von L-Galactose	37
2.2.2.3	Kenntnisstand zur Darstellung von 6-Desoxy-6-iod-pyranosiden	39
2.2.2.4	Eigene Ergebnisse zur Darstellung von 6-Desoxy-6-iod-pyranosiden	44
2.2.3	Kenntnisstand zur Synthese von 5-Hexenosen und deren Oximen	49
2.2.4	Eigene Ergebnisse zur Synthese von 5-Hexenosen und deren Oximen	53
2.3	Darstellung der Vorstufen der Desoxynojirimycin-Analoga über Cope-House-Cyclisierung	60
2.3.1	Kenntnisstand zur Cope-House-Cyclisierung	60
2.3.2	Eigene Ergebnisse zur Cope-House-Cyclisierung	65
2.3.2.1	Darstellung der Piperidinole 50, 51 und 52 mittels Cope-House Cyclisierung der ungesättigten Hydroxylamine	65
2.3.2.2	Konfigurations- und Konformationsanalyse der erhaltenen Piperidinole	66

2.4	Darstellung der Vorstufen der Desoxynojirimycin-Analoga über brom-induzierte Cyclisierung von Hexenose-Oximen	69
2.4.1	Rolle der Nitronen in der organischen Synthese	69
2.4.1.1	Allgemeines zum Begriff „Nitron“	69
2.4.1.2	Chirale cyclische Nitronen als Schlüsselverbindungen in der Naturstoffsynthese	70
2.4.2	Kenntnisstand zur Darstellung von Piperidin-N-oxiden	73
2.4.2.1	Darstellung von Nitronen durch Oxidation	73
2.4.2.2	Cyclisierung von ungesättigten Hydroxylaminen	77
2.4.2.3	Darstellung von Nitronen durch [4+2]-Cycloaddition	78
2.4.2.4	N-Alkylierung von Oximen	78
2.4.2.5	Elektrophil(Halogen)-induzierte Cyclisierung von ungesättigten Oximen	83
2.4.3	Eigene Ergebnisse und Diskussion zur Cyclisierung der Hexenosen zu cyclischen Nitronen in der D-Mannose-Reihe	85
2.4.3.1	Brom-induzierte Cyclisierung des δ,ϵ -lyxo-Hexenose-oxims 31	85
2.4.3.2	Brom-induzierte Cyclisierung des δ,ϵ -lyxo-Hexenoseoxims 32	90
2.4.3.3	Brom-induzierte Cyclisierung der δ,ϵ -lyxo-Hexenoseoxime 61 und 62	91
2.4.3.4	Ergebnisse zur Synthese von Nitronen über 5,6-Dibrom-hexosen	93
2.4.4	Rückblick zur brom-induzierten Cyclisierung in der Galactose-Reihe	95
2.4.5	Eigene Ergebnisse und Diskussion zur Cyclisierung der Hexenosen zu cyclischen Nitronen in der D/L-Galactose-Reihe	95
2.4.6	Reaktionen der Di- und Tetrahydropyridin-N-oxide	100
2.4.6.1	Kenntnisstand: Erweiterte Übersicht	100
2.4.6.2	Chemoselektive Reduktion des L-gulo-Nitrons 53	102
2.4.6.3	Grignard-Additionen an das L-gulo-Nitron 53	103
2.4.6.4	Grignard-Addition an das L-fuco-Nitron 74	104
2.4.6.5	Konfigurationszuordnung der Grignard-Additionsprodukte anhand von NMR-spektroskopischen Daten	105
2.5	Reduktion und Hydrolyse der Brommethyl-Vorstufen sowie der Cope-House-Cyclisierungsprodukte zur potentiellen Inhibitoren	110
2.5.1	Kenntnisstand	110
2.5.2	Reduktion und Freisetzung der L-gulo-konfigurierten Verbindungen zu potentiellen Glycosidase-Inhibitoren	112
2.5.2.1	Reduktion der Brom-methyl-Gruppe mit Lithiumaluminiumhydrid	112
2.5.2.2	Reduktion der N-Hydroxypiperidinole mit Zink in Essigsäure	113
2.5.2.3	Freisetzung der Piperidinpolyole durch saure Hydrolyse	114

2.5.3	Reduktion und Hydrolyse der <i>fuco</i> -konfigurierten Verbindungen auf dem Weg zu potentiellen Inhibitoren	118
2.5.4	Übersicht zur neuen Synthese von D- und L-Desoxyfuconojirimycin und dessen C-3-Epimer	120
2.6	Biologische Aktivität der synthetisierten Piperdinpolyole gegenüber Glycosidasen	126
2.6.1	Methodik der Enzymtests	126
2.6.2	Ergebnisse der Glycosidase-Inhibitions-Tests	128
2.6.3	Diskussion der Inhibitions-Ergebnisse	134
3	Synthese von optisch aktiven, cyclischen Guanidinium-Salzen als potentielle ionische Flüssigkeiten	139
3.1	Kenntnisstand zur Synthese von Guanidinen und deren Salzen	139
3.1.1	Allgemeine Übersicht zur Guanidinylierungs-Reagenzien	139
3.1.2	Darstellung von penta- und hexasubstituierten Guanidinen aus Chlorformamidinium-chloriden	141
3.1.3	Anionen-Metathese: Schlüsselschritt zu ionischen Flüssigkeiten	144
3.2	Eigene Ergebnisse und Diskussion	145
3.2.1	Synthese und Charakterisierung der Guanidine 126 und 127 und deren Hydrochlorid-Salzen	145
3.2.1.1	Synthese der Guanidinium-Hydrochloride 126·HCl und 127·HCl und deren Protolyse zu den korrespondierenden Basen	145
3.2.1.2	Kristallstrukturanalyse der Guanidinium-Hydrochloride 126·HCl und 127·HCl	146
3.2.1.3	NMR-Untersuchungen zu Guanidinen und deren Hydrochlorid-Salzen	147
3.2.1.4	Diskussion der optischen Drehwerte	152
3.2.2	Alkylierung der Guanidine: Meerwein-Salz vs. Alkyljodide	154
3.2.3	Anion-Metathese von Guanidinium-Iodiden	159
3.2.4	Dargestellte Guanidine und deren Salze in der Literatur	161
3.3	Versuche zur Anwendung der hergestellten Guanidine und Guanidinium-Salze ...	162

4	Zusammenfassung.....	166
4.1	Synthese und biologische Aktivität von L- <i>gulo</i> - und D/L- <i>fuco</i> -1,5-Iminopolyolen als α -L-Fucosidase-Inhibitoren	166
4.2	Synthese von chiralen cyclischen Guanidinen und deren Salzen als potentielle ionische Flüssigkeiten	175
5	Experimentaltail.....	177
5.1	Allgemeines.....	177
5.2	Versuche zur Darstellung von potentiellen Glycosidase-Inhibitoren	182
5.2.1	Synthese von L-Galactose.....	182
5.2.2	Glycosidierung der L-Galactose	190
5.2.3	Synthese der geschützten 6-Desoxy-6-iod-mannopyranoside 11, 15 und 16.....	192
5.2.4	Synthese der geschützten 6-Desoxy-6-iod-galactopyranoside 13, 18, 20 und 23 bis 28.....	199
5.2.5	Synthese der 5-Hexenosen und deren Oxime	212
5.2.6	Versuche zur Cope-House-Cyclisierung	236
5.2.7	Versuche zur Darstellung der Nitrone in der D-Mannose-Reihe.....	240
5.2.8	Cyclisierung der 5-Hexenosen zu cyclischen Nitronen in der D/L-Galactose- Reihe	263
5.2.9	Chemoselektive Reduktion von L- <i>gulo</i> -Nitron 53	271
5.2.10	Grignard-Addition an das L- <i>gulo</i> -Nitron 53 und L- <i>fuco</i> -Nitron 74.....	273
5.2.11	Reduktion und Entschützung von L- <i>gulo</i> -konfigurierten Verbindungen.....	283
5.2.11.1	Reduktion der Brommethyl-Gruppe mit Lithiumaluminiumhydrid	283
5.2.11.2	Reduktion der L- <i>gulo</i> -N-Hydroxypiperidinole mit Zink in Essigsäure.....	293
5.2.11.3	Saure Hydrolyse der L- <i>gulo</i> -N-Hydroxy-1,5-imine	303
5.2.11.4	Saure Hydrolyse der 3,4,5-Trihydroxy-L- <i>gulo</i> -piperidine	307
5.2.12	Synthese von D- und L-Desoxyfuconojirimycin und deren N-Hydroxy-Analoga	315
5.2.13	Versuche zur Freisetzung des 1-Phenyl- α -L-1-desoxyfuconojirimycin- Hydrochlorids (125·HCl).....	320
5.3	Versuche zur Synthese von optisch aktiven, cyclischen Guanidinium-Salzen als potentielle ionische Flüssigkeiten.....	324
5.3.1	Synthese von Guanidinen 126 und 127 aus 1,3-Dimethyl-Imidazoliumchlorid und enantiomerenreinem Phenylethylamin	324

5.3.2	Alkylierung der Guanidine 126 und 127	330
5.3.3	Anion-Metathese von Guanidinium-Iodiden	335
5.3.4	Versuche unter Verwendung von Guanidinen und Guanidinium-Salzen	344
6	Anhang	348
6.1	Kristallstrukturdaten zum Kapitel „Synthese und biologische Aktivität von 1,5- Iminopolyolen in der <i>manno</i> - und <i>galacto</i> -Reihe als potentielle Glycosidase- Inhibitoren“	348
6.1.1	6-Desoxy-6-iod-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -L-galactopyranosid (18)	348
6.1.2	1,6-Didesoxy-1,6-diiod-2,3:4,5-di-O-isopropyliden-galactit (19)	353
6.1.3	6,6-Bis(methyl-4-O- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D- mannopyranosid) (40)	357
6.1.4	6,6-Bis(6-desoxy-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -L-galactopyranosid) (44)	363
6.1.5	1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-1,5,6-tridesoxy-N-hydroxy-1,5-imino-2,3-O- isopropyliden- β -L-gulit (95)	369
6.1.6	1-Benzyl-6-brom-1,5,6-tridesoxy-N-hydroxy-1,5-imino-2,3-O-isopropyliden- β -L- gulit (98)	374
6.1.7	1-Phenyl-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino-2,3-O-isopropyliden- β -L-gulit (101)	379
6.1.8	1-Benzyl-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino-2,3-O-isopropyliden- β -L-gulit (108)	386
6.1.9	1,5,6-Tridesoxy-N-hydroxy-1,5-imino-L-gulit-Hydrochlorid (109·HCl), V 79	391
6.1.10	1,5,6-Tridesoxy-N-hydroxy-1,5-imino-L-gulit-Hydrochlorid (109·HCl), V 80	395
6.1.11	1,5,6-Tridesoxy-1,5-imino-L-gulit-Hydrochlorid (112·HCl), V 83	399
6.1.12	1-Phenyl-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- β -L-gulit-Hydrochlorid (113·HCl)	403
6.1.13	1-(<i>p</i> -Methoxyphenyl)-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- β -L-gulit-Hydrochlorid [114·HCl·CO(CH ₃) ₂]	408
6.1.14	1-(<i>p</i> -Methythiophenyl)-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- β -L-gulit-Hydrochlorid (104·HCl·CH ₃ CN)	413
6.1.15	1-(<i>p</i> -Trifluormethylphenyl)-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- β -L-gulit-Hydrochlorid [115·HCl·CO(CH ₃) ₂]	418
6.1.16	1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- β -L-gulit-Hydrochlorid [107·HCl·CO(CH ₃) ₂]	423
6.1.17	1-Benzyl-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- β -L-gulit-Hydrochlorid [116·HCl·CO(CH ₃) ₂]	428
6.1.18	1,5,6-Tridesoxy-N-hydroxy-1,5-imino-D-fucit-Hydrochlorid (120·HCl)	433
6.1.19	1,5,6-Tridesoxy-1,5-imino-L-fucit-Hydrochlorid (121·HCl)	437
6.1.20	1-Phenyl-1,5,6-tridesoxy-1,5-imino- α -L-fucit-Hydrochlorid (125·HCl·0.5 CH ₃ CN)	441

6.2	Kristallstrukturdaten zum Kapitel „Synthese von chiralen cyclischen Guanidinen und deren Salzen als potentielle ionische Flüssigkeiten“	447
6.2.1	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanaminiumchlorid (127·HCl), kristallisiert aus Essigsäureethylester	447
6.2.2	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanaminiumchlorid (127·HCl), kristallisiert aus Chloroform	452
6.2.3	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yliden)-1-phenylethanaminium-tetrafluoroborat (126·HBF ₄)	457
6.2.4	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yliden)- <i>N</i> -methyl-1-phenylethanaminium-iodid (130 ⁺ ·I ⁻)	461
6.2.5	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yliden)- <i>N</i> -methyl-1-phenylethanaminium-iodid (128 ⁺ ·I ⁻)	465
6.2.6	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yliden)- <i>N</i> -ethyl-1-phenylethanaminiumiodid (132 ⁺ ·I ⁻)	469
7	Literatur	474
8	Danksagung	496
9	Lebenslauf	497
10	Formelregister	498