

INHALTSVERZEICHNIS

A. ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung	1
2 Naturstoffe mit einem Tetrahydroxanthanon-Gerüst	2
2.1 Vorkommen, Struktur und biologische Aktivität	2
2.2 Biosynthese von Polyketiden	7
2.3 Grundlagen der Polyketid-Biosynthese	7
2.4 Biosynthese der Phomoxanthone und Dicerandrole	9
2.5 Synthese von Tetrahydroxanthanonen	10
3 Hsp47: Wirkungsweise in der Kollagenbildung und klinische Relevanz	18
3.1 Kollagen	18
3.2 Die Rolle von Hsp47 in der Kollagenbildung	19
3.3 Klinische Bedeutung von Hsp47	21
3.4 Hsp47 Inhibitoren	22
4 Domino-Reaktionen	23
4.1 Klassifizierung von Domino-Reaktionen	24
4.2 Domino-Reaktionen in der Natur	24
4.3 Domino-Reaktionen in der organischen Chemie	25
5 Die Wacker-Oxidation	26
5.1 Mechanismus der Wacker-Oxidation	27
5.2 Die Wacker-Oxidation in der organischen Synthese	28
5.3 Enantioselektive Wacker-Reaktionen	29
6 Die Sharpless Bishydroxylierung	31
7 Aufgabenstellung und Planung der Arbeit	35
B. ERGEBNISSE & DISKUSSION	41
1 Synthese von (S,S)-BOXAX Liganden mit verschiedenen Substituenten an der C-4 Position des Oxazolinrings	41
2 Enantioselektive Synthese von dimeren Tetrahydroxanthanonen	43
2.1 Retrosynthese der Dicerandrole A, B, C (2) und Phomoxanthone (4)	43
2.2 Synthese des Vinylchromans 108 mittels einer enantioselektiven Wacker- Zyklisierung	44

2.3 Synthese des Chromans 111	49
2.4 Synthese des iodierten Tetrahydroxanthenons 113	57
2.5 Untersuchungen zur Dimerisierung der Tetrahydroxanthenone 113, 164 und des Chromans 173	63
2.6 Untersuchungen zur Spaltung der Silylether von (170)	67
2.7 Untersuchungen zur Synthese des 4,4'-verknüpften Biaryls 173	68
3 Synthese von 2-2' und 4-4' Biarylverbindungen zur Untersuchung der enantioselektiven Wacker-Zyklisierung und Domino Wacker-Carbonylierung	69
4 Synthese von potentiellen Hsp47-Inhibitoren	78
4.1 Synthese der Pyrimidine 122, 204, 205, 208, 209 und 211	78
4.2 Synthese des α -Bromacetophenons 123	79
4.3 Synthese des Hsp47-Inhibitors 76 und der Analoga 126, 127, 128, 129 und 130	79
4.4 Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Hsp47-Inhibitors 76	81
C. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	85
D. EXPERIMENTELLER TEIL	93
1 Allgemeine Methoden	93
1.1 Allgemeine Arbeitstechniken	93
1.2 Lösungsmittel und Reagenzien	93
1.3 Verwendete Geräte	93
1.4 Chromatographische Methoden	95
2 Synthese von Liganden und Reagenzien	97
2.1 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) (216)	97
2.2 Methyl-2-(Diethoxyphosphoryl)acetat (153)	97
2.3 2-Benzoyloxyessigsäure (220)	98
2.4 2-Benzoyloxyessigsäuremethylester (221)	99
2.5 1-Benzoyloxy-3-triphenylphosphoranylidene-2-propanon (121)	100
2.6 1-Brom-2,2-dibrommethyl-naphthalin (142)	101
2.7 1-Brom-naphthalin-2-carbaldehyd (136)	102
2.8 1-Brom-naphthalin-2-carbonsäure (137)	103
2.9 (2 <i>S</i>)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (133)	105
2.10 (2 <i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol (134)	106
2.11 (4 <i>S</i>)-4-Benzyl-2-(1-brom-naphthalin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (140)	107

2.12 (4 <i>S</i>)-2-(1-Bromnaphthalin-2-yl)-4-(<i>i</i> propyl)-4,5-dihydrooxazol (141)	108
2.13 (<i>S</i>)-2,2'-Bis-((4 <i>S</i>)-4-benzyloxazol-2-yl)-[1,1']binaphthalin (84a).....	110
2.14 (<i>S</i>)-2,2'-Bis[(4 <i>S</i>)-4-(<i>i</i> propyl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]-1,1'-binaphthalin (84b)	111
3 Synthese von dimeren Tetrahydroxanthenonen	112
3.1 2,6-Dimethoxybenzaldehyd (144).....	112
3.2 (<i>E</i>)-1-Benzyloxy-4-(2,6-dimethoxyphenyl)but-3-en-2-on (222)	113
3.3 1-Benzyloxy-4-(2,6-dimethoxyphenyl)butan-2-on (146)	114
3.4 (<i>E/Z</i>)-2-(3-Benzyloxymethylpent-3-en-1-yl)-1,3-dimethoxybenzol (<i>E/Z</i> -147)	115
3.5 (<i>E/Z</i>)-2-(3-Benzyloxymethylpent-3-en-1-yl)-3-methoxyphenol (<i>E/Z</i> -107).....	116
3.6 (2 <i>S</i>)-2-Benzyloxymethyl-5-methoxy-2-vinylchroman ((<i>S</i>)-108).....	117
3.7 (2' <i>R</i>)-1-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)ethan-1,2-diol (109)...	119
3.8 (2' <i>R</i>)-1-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-1,2-(bis- <i>tert</i> Butyldimethylsilyloxy)ethan (149)	122
3.9 (2' <i>R</i>)-2-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)ethan-1-ol (150)	124
3.10 (2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-2-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (<i>anti</i> -151) und (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (<i>syn</i> -151)	125
3.11 (2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2-(2-Benzyloxymethyl-8-brom-5-methoxychroman-2-yl)- 2-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)acetaldehyd (116).....	128
3.12 (4 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-(E)-4-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-4(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)but-2-ensäuremethylester (<i>E</i> -110b).....	129
3.13 (4 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-(E)-4-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-4(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)but-2-ensäuremethylester (<i>E</i> -110)	131
3.14 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-4-(2-Benzyloxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-4(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-3-methylbuttersäuremethylester (111)	135
3.15 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-(2-hydroxymethyl-5-methoxychroman-2-yl)-3-methylbuttersäuremethylester (155).....	136
3.16 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-(2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-methoxychroman-2-yl)-3-methylbuttersäuremethylester (156).....	138
3.17 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-(2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-methoxy-2 <i>H</i> -chromen-2-yl)-3-methylbuttersäuremethylester (157)	139

3.18 ((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-(2- ((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)methyl)-5-methoxy-4-oxochroman-2-yl)-3- methylbuttersäuremethylester (143).....	140
3.19 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4 <i>a</i> -((<i>tert</i> - butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> -tetrahydro- 9 <i>H</i> -xanthen-9-on (164).....	143
3.20 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-1,8-dihydroxy-4 <i>a</i> - (hydroxymethyl)-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> -tetrahydro-9 <i>H</i> -xanthen-9-on (166)	145
3.21 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4 <i>a</i> ((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl- oxy)methyl)-1,8-dihydroxy-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> -tetrahydro-9 <i>H</i> -xanthen-9-on (165)	146
3.22 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4 <i>a</i> -(((<i>tert</i> - butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-hydroxy-1-methoxy-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> - tetrahydro-9 <i>H</i> -xanthen-9-on (167) und (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-((<i>tert</i> - Butyldimethylsilyl)oxy)-4 <i>a</i> -(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-hydroxy-9- methoxy-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> -tetrahydro-1 <i>H</i> -xanthen-1-on (168).....	148
3.23 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4 <i>a</i> -(((<i>tert</i> - butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-hydroxy-7-iod-1-methoxy-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> - tetrahydro-9 <i>H</i> -xanthen-9-on (113) und (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-4-((<i>tert</i> - Butyldimethylsilyl)oxy)-4 <i>a</i> -(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-8-hydroxy-5,7- diiod-1-methoxy-3-methyl-2,3,4,4 <i>a</i> -tetrahydro-9 <i>H</i> -xanthen-9-on (169).....	150
3.24 (5 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-5,5-bis((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-10,10-bis(((<i>tert</i> - butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1,1-dihydroxy-8,8-dimethoxy-6,6-dimethyl- 5,5,6,6,7,7,10,10-octahydro-9 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -[2,2-bixanthon]-9,9-dion (170).....	151
4 Synthese des Vorläufers der enantioselektiven Wacker-Zyklisierungsreaktion (179) ...	153
4.1 1-Brom-2,4,-dimethoxybenzol (174)	153
4.2 2,2,4,4-Tetramethoxy-1,1biphenyl (175).....	154
4.3 2,2,4,4-Tetramethoxy-[1,1-biphenyl]-3,3-dicarbaldehyd (119).....	155
4.4 (3 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4,4-(2,2,4,4-Tetramethoxy-[1,1''-biphenyl]-3,3''-diyl)bis(1- (benzyloxy)but-3-en-2-on) (176)	156
4.5 4,4-(2,2,4,4-Tetramethoxy-[1,1-biphenyl]-3,3-diyl)bis(1-(benzyloxy)butan-2-on) (177)	157
4.6 3,3-bis((<i>Z</i>)-3-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-2,2,4,4-tetramethoxy-1,1-biphenyl (178)	159

4.7 3,3-bis((Z)-3-((benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-4,4-dimethoxy-[1,1-biphenyl]-2,2-diol (179)	160
5 Synthese der Vorläufer der enantioselektiven Wacker-Zyklisierungsreaktion (117, 197, 198).....	162
5.1 4-Brom-3-methoxyphenol (185), 2-Brom-5-methoxyphenol (186)	162
5.2 1-Brom-2-methoxy-4-((2-methoxyethoxy)methyl)benzol (224)	163
5.3 2,2-Dimethoxy-4,4-bis((2-methoxyethoxy)methyl)-1,1-biphenyl (225)	164
5.4 1-Brom-2-methoxy-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-benzol (191).....	165
5.5 2,2-Dimethoxy-4,4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-1,1-biphenyl (192)..	166
5.6 1-Brom-4-methoxy-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-benzol (226).....	168
5.7 4,4-Dimethoxy-2,2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-1,1-biphenyl (227)..	169
5.8 1-Brom-2-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzol (188)	170
5.9 2,2-Dimethoxy-4,4-bis(methoxymethoxy)-1,1-biphenyl (189)	171
5.10 2,2-Dimethoxy-4,4-bis(methoxymethoxy)-[1,1-biphenyl]-3,3-dicarbaldehyd (190)	172
5.11 (3E,3E)-4,4-(2,2-Dimethoxy-4,4-bis(methoxymethoxy)-[1,1-biphenyl]-3,3-diyl)bis(1-(benzyloxy)but-3-en-2-on) (194)	174
5.12 4,4-(2,2-Dimethoxy-4,4-bis(methoxymethoxy)-[1,1-biphenyl]-3,3-diyl)bis(1-(benzyloxy)butan-2-on) (195)	175
5.13 3,3-bis((Z)-3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-2,2-dimethoxy-4,4-bis(methoxymethoxy)-1,1-biphenyl (196)	176
5.14 3,3-bis((Z)-3-((Benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethoxy-4,4-bis(methoxymethoxy)-1,1-biphenyl (199)	178
5.15 3,3-bis((Z)-3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-2,2-dimethoxy-[1,1-biphenyl]-4,4'-diol (117)	179
5.16 3,3-bis(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethoxy-[1,1-biphenyl]-4,4-diol (197)	180
5.17 3,3-bis(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-4,4-dimethoxy-[1,1-biphenyl]-2,2-diol (198)	181
6 Synthesen der Hsp Inhibitoren	183
6.1 Synthesen der Pyrimidine	183
6.2 Synthese des 2-brom-1-(4-chlor-3-methylphenyl) ethanons (123)	189
6.3 Synthese des Hsp 47 Inhibitors 76 und dessen Analoga 126, 127, 128, 129 und 130	192

6.4 2-((2-(4-Chlor-3-methylphenyl)-2-oxoethyl)thio)-4-(5-methylthiophen-2-yl)-6-oxo-1,6-Pyrimidin-5-carbonitril (126)	193
E. ANHANG	201
1 Abkürzungsverzeichnis	201
2 Literatur und Anmerkungen	204
F. DANKSAGUNG	215
G. CURRICULUM VITAE.....	217
PUBLIKATIONEN.....	218