

**ANTIINFEKTIVE UND ANTITUMORALE
NAPHTHYLISOCHINOLIN-ALKALOIDE:
ISOLIERUNG UND STRUKTURAUFKLÄRUNG, TOTALSYNTHESE UND
UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKMECHANISMUS**

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von
Raina Seupel
aus Borna

Würzburg 2018

Eingereicht am: _____

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

der Dissertation

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: _____

Doktorurkunde ausgehändigt am: _____

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2012 bis April 2018 am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Bringmann danke ich für die stete Unterstützung bei der Durchführung der interdisziplinären Arbeiten, die gewährten wissenschaftlichen Freiräume und die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von Publikationen^[50,53,54,56,57,59,121,151,161,180,246,249,341] sowie von Posterpräsentationen und Vorträgen.

Meiner Oma

Abkürzungsverzeichnis	I
Allgemeiner Teil	1
1 Einleitung	1
2 Naphthylisochinolin-Alkaloide – ein Überblick	8
3 Synthesestrategien zum Aufbau von Naphthylisochinolin-Alkaloiden	14
3.1 Synthese des Isochinolin- und Naphthyl-Bausteins	15
3.2 <i>C,C</i> -gekoppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide	18
3.3 Darstellung dimerer Naphthylisochinolin-Alkaloide	23
3.4 <i>N,C</i> -verknüpfte Naphthylisochinolin-Alkaloide	25
4 Strukturaufklärung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden aus <i>Ancistrocladus tectorius</i>	29
4.1 <i>Ancistrocladus tectorius</i> – Potpourri an verschiedensten Naphthylisochinolin-Alkaloiden	29
4.2 Strukturaufklärung neuer monomerer Naphthylisochinolin-Alkaloide.....	31
4.2.1 Ancistectorin D (93), ein neues 5,8'-gekoppeltes Alkaloid.....	31
4.2.2 Ancistectorin B ₂ (97), ein neues 7,1'-gekoppeltes Alkaloid.....	34
4.2.3 Ancistroclin (99), ein bekanntes 5,1'-gekoppeltes Alkaloid.....	36
4.2.4 Ancistrobenomin B (100), ein neues 5,8'-gekoppeltes Alkaloid.....	39
4.2.5 Ancistrobenomin C (102), ein neues 5,8'-gekoppeltes Alkaloid.....	41
4.2.6 6- <i>O</i> -Demethylancistrocladinium B (103), ein neues <i>N,6'</i> -gekoppeltes Alkaloid.....	42
4.3 Biologische Wirkung der Alkaloide 93 , 99 , 100 und 102	45
4.3.1 Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten	45
4.3.2 Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit von 93 und 100	47
5 Totalsynthese des 5,8'-gekoppelten Diocophyllins F (104)	48
5.1 <i>Ancistrocladus ileboensis</i> – Quelle neuartiger Naphthylisochinolin-Alkaloide	48
5.2 Grundlagen und retrosynthetische Betrachtungen.....	51
5.3 Synthese von Dioncophyllin F (104) durch Suzuki-Kupplung	54
5.4 Chiroptische Untersuchungen des isolierten und des synthetischen Materials	58

5.5	Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Dioncophyllin F (104).....	59
6	Totalsynthese von 5,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts'	61
6.1	Naphthylisochinolin-Alkaloide mit einem seltenen 5,3'-Kupplungstyp	61
6.2	Vorarbeiten – Gescheiterte Versuche einer Totalsynthese.....	62
6.3	Synthese 5,3'-gekoppelter Naphthylisochinoline mittels Suzuki-Reaktion als Schlüsselschritt.....	64
6.3.1	Retrosynthetische Betrachtung.....	64
6.3.2	Synthese des Isochinolin-Bausteins 144 und der Naphthalin-Einheit 143	65
6.3.3	Kupplungsversuche zu den Biarylen 153a und 153b	67
6.4	Eine neue Variante des 'Lacton-Konzepts' für die Totalsynthese von 5,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden.....	68
6.4.1	Retrosynthetische Betrachtung zur Synthese 5,3'-verknüpfter Alkaloide.....	68
6.4.2	Synthese 5,3'-verknüpfter Alkaloide mittels des 'Lacton-Konzepts'	70
6.5	Biologische Untersuchungen an den 5,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin 13a und (<i>ent</i>)- 13b	76
6.5.1	Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten	76
6.5.2	Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit.....	78
7	Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91)	79
7.1	Vielfalt der cyclischen Naphthylisochinolin-Alkaloide	79
7.2	Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91)	81
7.2.1	Isolierung von 4'- <i>O</i> -Demethylancistroclinium A (5)	81
7.2.2	Totalsynthese von 4'- <i>O</i> -Demethylancistroclinium A (5)	81
7.2.3	Nachweis der chinoiden Intermediate 163a und 163b	84
7.2.4	Untersuchungen zur biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91).....	87
7.3	Biologische Untersuchungen zu Ancistrocyclinon A (91).....	90
7.3.1	Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten	90
7.3.2	Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit.....	91

8	Phytochemische Analyse von steril kultivierten Kalluskulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i> sowie Synthese von biosynthetischen Naphthylisochinolin-Präkursoren für enzymatische Studien.....	94
8.1	Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden.....	94
8.2	Biotechnologische Herstellung von Naphthylisochinolin – Alternative zur chemischen Synthese und Isolierung aus Pflanzen	96
8.3	Phytochemische Analyse der steril kultivierten Kalluskulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i>	97
8.4	Synthese von Präkursoren für enzymatische Studien zur Charakterisierung von Kupplungsenzymen und <i>O</i> -Methyltransferasen aus <i>T. peltatum</i>	99
8.4.1	Synthese von 4,5-Dihydroxy-2-methylnaphthalin (182) zur Untersuchung von <i>O</i> -Methyltransferasen	99
8.4.2	Synthese von Isochinolin- und Naphthol-Vorstufen als Substrate für Umsetzungen mit Kupplungsenzymen.....	101
9	Direkte Synthese von allen vier Stereoisomeren des <i>N,C</i>-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrocladinium A (4) in isomeren-reiner Form.....	105
9.1	Biologisch aktive Verbindungen und ihre Chiralität.....	105
9.2	Vorarbeiten zur atrop-selektiven Darstellung des <i>N,8'</i> -gekuppelten Alkaloids Ancistrocladinium A (4).....	108
9.3	Synthese aller vier Stereoisomere des <i>N,C</i> -verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrocladinium A (4) in Atropisomeren-reiner Form.....	110
9.4	Untersuchungen zur biologischen Aktivität von 4 und dessen Stereoisomeren gegen Erreger von Infektionskrankheiten	111
10	Synthese strukturell vereinfachter <i>N,C</i>-gekuppelter Aryl- und Naphthyldihydroisochinoline zur Erweiterung früherer SAR-Studien	114
10.1	Naturstoffe als Leitstrukturmotive in der Medizinalchemie	114
10.2	Vorarbeiten zur Synthese von <i>N,C</i> -verknüpften Naphthylisochinolin-Derivaten für SAR-Studien	115
10.3	Synthese und Bioaktivitäten <i>N,C</i> -verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Derivate	117

11	Synthese markierter Ancistrocladinium-A-Derivate für Untersuchungen zum Wirkmechanismus	121
11.1	Identifizierung von Zielmolekülen biologisch aktiver Verbindungen	121
11.2	<i>Darstellung Fluoreszenz-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate zur Untersuchung des antileishmanialen Wirkmechanismus</i>	129
11.2.1	Synthese vereinfachter Dansyl-markierter Arylisochinolinium-Salze.....	132
11.2.2	Synthese Fluoreszenz-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate	138
11.2.3	Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten und Untersuchungen zum Wirkmechanismus gegen <i>L. major</i>	143
11.3	<i>Darstellung D-Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate zur Untersuchung des antitumoralen Wirkmechanismus</i>	147
11.3.1	Synthese vereinfachter D-Biotin-markierter Arylisochinolinium-Salze.....	150
11.3.2	Synthese biotinylierter Ancistrocladinium-A-Derivate.....	156
11.3.3	Studien zum Wirkmechnismus gegen Zellen des Multiplen Myeloms.....	157
11.3.4	Studien zum Wirkmechnismus gegen PANC-1	161
12	Untersuchungen zum Einsatz des Chalcons 285 in der Kopf-Hals-Onkologie	163
13	Zusammenfassung	166
14	Summary	175
	Experimenteller Teil	184
1	Allgemeine Methoden	184
1.1	Verwendete Apparaturen und Messgeräte.....	184
1.2	Chromatographische Methoden.....	185
1.3	Chemikalien.....	186
2	Strukturaufklärung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden aus <i>A. tectorius</i>	188
2.1	Pflanzenmaterial	188
2.2	Ancistectorin D (93).....	188
2.3	Ancistectorin B ₂ (97)	190
2.4	Ancistroclin (99).....	191

2.5	Ancistrobenomin B (100).....	195
2.6	Ancistrobenomin C (102).....	197
2.7	6- <i>O</i> -Demethylancistrocladinium B (103).....	199
3	Totalsynthese von Dioncophyllin F (104).....	204
4	Totalsynthese von 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden.....	212
5	Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91).....	235
5.1	Isolierung von 4'- <i>O</i> -Demethylancistrocladinium A (5) aus <i>A. tectorius</i> und <i>A. cochinchinensis</i>	235
5.1.1	Isolierung aus Astrindenmaterial von <i>A. tectorius</i>	235
5.1.2	Isolierung aus Astrindenmaterial von <i>A. cochinchinensis</i>	235
5.2	Totalsynthese von 4'- <i>O</i> -Demethylancistrocladinium A (5).....	236
5.3	Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91).....	250
6	Phytochemische Analyse von steril kultivierten Kalluskulturen von <i>Triphyophyllum peltatum</i> sowie Synthese von biosynthetischen Naphthylisochinolin-Präkursoren für enzymatische Studien.....	255
6.1	Untersuchung der steril kultivierten Kalluskulturen von <i>T. peltatum</i>	255
6.2	Synthese von Isochinolin- und Naphthalin-Bausteinen als Präkursoren für enzymatische Studien.....	256
7	Synthese aller vier Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (4).....	265
7.1	Synthese der Acetamide 81 bzw. (<i>ent</i>)- 84	265
7.2	Synthese von Ancistrocladinium A (4).....	267
8	Synthese strukturell vereinfachter <i>N,C</i>-vernüpfter Naphthylisochinolin- Derivate.....	270
9	Synthese Dansyl- und D-Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate	303
9.1	Derivatisierung von Dansylchlorid.....	303
9.2	Darstellung vereinfachter Dansyl- und D-Biotin-markierter Isochinoliniums- Salze als Modellsubstanz.....	304
9.2.1	Synthese von strukturell vereinfachten Aziden.....	305
9.2.2	Synthese vereinfachter Dansyl-markierter Isochinoliniums-Salze	313

9.2.3	Synthese vereinfachter D-Biotin-markierter Isochinolinium-Salze	318
9.3	Darstellung Dansyl- und D-Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate	323
9.3.1	Synthese der an C-4' funktionalisierten Ancistrocladinium-A-Azide	323
9.3.2	Synthese der an C-2' funktionalisierten Ancistrocladinium-A-Azide	328
10	Synthese des Chalcon 285 für Untersuchungen zum Einsatz in der Kopf- Hals-Onkologie	358
	Literatur	360
11	Anhang	391
	Aktivitäten der Aryl- und Naphthylisochinolinium-Salze gegen protozoische Erreger	391

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

abs.	Absolut
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AK	Arbeitskreis
APC	Allophycocyanin
atm	Physikalische Atmosphäre (Standard atmosphere)
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (Attenuated total reflection)
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BMSC	Mesenchymale Knochenmarkstammzellen (Bone marrow stromal cell)
Cal27	Tumor-Zelllinie
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CARS	Nichtlineare Raman-Spektroskopie (Coherent anti-Stokes Raman spectroscopy)
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CE	Kapillarelektrophorese (Capillary Electrophoresis)
CEPI	Koalition für Innovationen zur Bereitschaft bei neuen Epidemien (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations)
CCRF-CEM	Humane Leukämie-Zelllinie
CEM/ADR5000	Multiresistente Leukämie-Zelllinie
CD	Circulardichroismus
COSY	Correlation spectroscopy
CuAAC	Kupfer-katalysierte Cycloaddition (Copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition)
DAD	Diodenarray-Detektor
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DAV-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -dimethylamino)biphenyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DHG	Dihydroxybenzoesäure
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin

DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's medium
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration (Half maximal effective concentration)
ECD	Elektronischer Circular dichroismus
EI	Elektronenstoßionisation
eq	Äquivalent
ER	Endoplasmatisches Reticulum
ESI	Elektrospray-Ionisation
EST	Expressed Sequence Tag
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FaDu	Tumor-Zelllinie
FT	Fourier-Transform
G7	Gruppe der Sieben
G20	Gruppe der Zwanzig
GC	Gaschromatographie
HLac78	Tumor-Zelllinie
HCT116	Humane Dickdarmkrebszellen
HeLa	Gebärmutterhalskrebs-Zelllinie
HIV	Humane Immundefizienz-Virus (Human immunodeficiency virus)
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HNSCC	Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (Head and neck squamous cell carcinoma)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High-performance liquid chromatography)
HRESIMS	High-resolution electrospray ionization mass spectrometry
HRMS	High-resolution mass spectrometry
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half maximal inhibitory concentration)
INA-6	Multiples-Myelom-Zelllinie
IR	Infrarot

<i>J</i>	Kopplungskonstante
K1	<i>P. falciparum</i> -Zelllinie
K _D	Dissoziationskonstante
L6	Maus-Zelllinie
LC	Flüssigchromatographie
LFQ	Markierungsfreie Quantifizierung (Label-free quantification)
LICA	Lithium-isopropylcyclohexylamid
MALDI	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
NAA	1-Naphthyllessigsäure
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NDT	Vernachlässigte Tropenkrankheiten (Neglected Tropical Diseases)
NDM	Nährstoffarmes Medium (Nutrient deficient medium)
NF54	<i>P. falciparum</i> -Zelllinie
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear magnetic resonance)
NOE	Nuclear overhauser effect
NOESY	Nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
PANC-1	Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zelllinie
PG	Schutzgruppe (Protection group)
PBMC	Periphere mononukleare Blutzellen (Peripheral blood mononuclear cell)
PTFE	Polytetrafluorethylen
PTK	Phasentransferkatalysator
mRNA	Messenger RNA
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive oxygen species)
RP	Reversed phase
RT	Raumtemperatur
SAM	S-Adenosylmethionin
SAR	Struktur-Wirkungsbeziehung

	(Structure activity relationship)
SARS	Schwere Akute Respiratorische Syndrom (Severe acute respiratory syndrome)
SC	Säulenchromatographie
SDGs	Ziele für nachhaltige Entwicklung (Sustainable Development Goals)
SDS	Natriumdodecylsulfat
SF	Säulenfiltration
SFB 630	Sonderforschungsbereich 630
SI	Selektivitätsindex
S-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
TB	Tuberkulose
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
VIS	Sichtbar (Visible)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZINF	Zentrum für Infektionsforschung

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

'Some of the neglected tropical diseases are no longer strictly tropical.'

(Dr. Dirk Engels, Direktor der WHO-Abteilung für vernachlässigte Tropenkrankheiten)

Mit diesen Worten machte die World Health Organization (WHO) im Februar 2015 in einer Pressemitteilung, in der sie die Regierungen aufforderte, die Investitionen zur Bekämpfung von vernachlässigten Tropenkrankheiten zu erhöhen, auf die mit dem Klimawandel verbundenen weltweiten gesundheitlichen Herausforderungen aufmerksam.^[1] Neben diesen klimabedingten Umweltveränderungen verstärken Faktoren wie Bevölkerungsbewegung und rasche Verstädterung die Situation und begünstigen vor allem die durch Insekten übertragenen Krankheiten, so dass eine große Gefahr der globalen Verbreitung besteht.

Tropische Krankheiten wie Malaria, Schistosomiasis, Dengue-Fieber, Trypanosomiasis, Lepra, Cholera und Leishmaniose, die definitionsgemäß als Infektionskrankheiten von Menschen in tropischen Ländern bezeichnet werden, sind nicht mehr streng geographisch gebunden. Unter ihnen ist Malaria die schwerwiegendste Krankheit und steht aufgrund dessen fortwährend im Fokus der Öffentlichkeit. Im Jahr 2016 erkrankten laut WHO 216 Millionen und starben 445 000 Menschen in insgesamt 91 Ländern an der durch *Anopheles*-Stechmücken übertragenen Krankheit (Abbildung 1).^[2] Zusammen mit der durch das HI-Virus ausgelösten Immunschwäche-Krankheit AIDS und Tuberkulose (TB) zählt Malaria zu den tödlichsten Infektionskrankheiten, die die Menschheit bedrohen.^[3] Die oben genannten 'big three' fordern zusammen jährlich fast drei Millionen Tote.^[4] Bis dato können diese Krankheiten nicht durch konventionelle Impfstoffe gestoppt werden,^[3,5,6] zusätzlich gibt es Hinweise, dass durch Koinfektionen zwischen HIV, Malaria und Tuberkulose einzelne Krankheiten verschlimmert werden.^[7-9] Seit der Verabschiedung des sechsten Millenniumsentwicklungsziels im Jahr 2000, welches zum einen das Beenden der Ausbreitung von HIV/AIDS, Malaria und anderen schwerer Krankheiten sowie deren Trendumkehr bis 2015 zum Inhalt hatte,^[10] erfolgten Finanzierungen zur Erforschung dieser tödlichen Krankheiten durch zahlreiche Förderorganisationen wie die Bill & Melinda Gates Foundation^[11] und den globalen Fond^[12] zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria. In den letzten 15 Jahren wurden durch diese Maßnahmen zur Krankheitseindämmung sowohl die Inzidenz- als auch die Sterblichkeitsraten deutlich herabgesetzt.^[4]

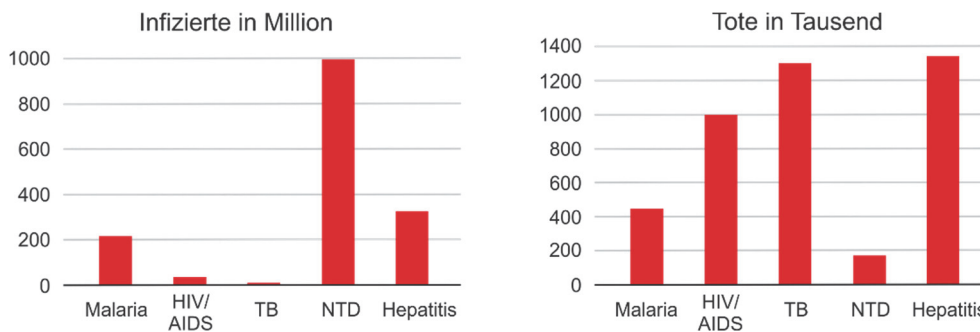


Abbildung 1. Weltweite Inzidenz- und Mortalitätsraten durch Infektionskrankheiten.^[2,4,13–16]

Trotz dieser Fortschritte zeigte sich, dass die 'big three' tiefgreifend durch die vernachlässigten Tropenkrankheiten (Neglected Tropical Diseases, NTDs) beeinflusst werden (Abbildung 2). Obwohl die NTDs weitverbreitet sind und mehr als eine Milliarde Menschen in 149 Ländern betroffen sind (Abbildung 1, links), wird ihnen nicht ausreichend Beachtung geschenkt, da sie zumeist in den armutsassoziierten Ländern und Bevölkerungsgruppen auftreten.^[14,17] Im Unterschied zu HIV/AIDS, Malaria und TB besitzen diese Krankheiten eine geringere Sterblichkeitsrate (Abbildung 1, rechts), jedoch enden sie in chronischen Krankheiten, Behinderungen, Stigmatisierung und Ausschluss aus der Gesellschaft.^[14,15,17] Studien zeigten, dass ein mit einer vernachlässigten Tropenkrankheit infizierter Mensch ein höheres Risiko hat, sich mit einer der drei Infektionskrankheiten anzustecken.^[9] Dementsprechend ungünstig ist die geografische Überlappung von Gebieten von NTDs mit HIV- und Malaria-Regionen.^[15,18,19]

Im September 2015 wurden die nachhaltigen Entwicklungsziele (SDGs), die die Beendigung der Epidemien von AIDS, Tuberkulose, Malaria und einschließlich der NTDs bis 2030 sowie die Bekämpfung von Hepatitis und anderen übertragbaren Krankheiten beinhalten, verabschiedet.^[20] Neben der Erforschung dieser tödlichen Krankheiten stehen die Aufklärung der Bevölkerung, sowie der Zugang zu lebensrettenden Präventionen und Behandlungen im Vordergrund. Jedoch wurde in diesem Zusammenhang der Einfluss des Klimawandels auf die Infektionskrankheiten, wie HIV/AIDS, Hantavirus, Hepatitis C, SARS, Dengue-Fieber, bei denen es weltweit einen Anstieg gab, außer Acht gelassen.^[21,22] Bereits die Ereignisse der letzten Jahre zeigen, dass vor allem die Tropenkrankheiten in Bewegung sind. Beispielsweise verzeichnete man 55 Jahre lang keine Fälle von Dengue-Fieber in Europa, jedoch wurden ab 2010 erste Ausbrüche in Frankreich und Kroatien sowie zwei Jahre später in Portugal registriert.^[23–25] Auch in Japan brach die Krankheit im September 2014 zum ersten Mal seit 1945 aus.^[23,26] Die USA erreichte 2014 über die Karibik das Chikungunya-Fieber. Bereits im Januar 2015 wurde von 1.1 Millionen Verdachtsfällen in ganz Amerika berichtet.^[23,27]

<p>Bakterien und Pilze</p> <p>Buruli-Ulkus</p> <p>Lepra (Hansen-Krankheit)</p> <p>Myzetom, Chromoblastomykose und weitere (tiefe)</p> <p>Weichteilmykosen</p> <p>Trachom (ägyptische Körnerkrankheit)</p> <p>Frambösie (Yaws)</p>	<p>Würmer</p> <p>Dracontiasis (Guineawurm- Krankheit)</p> <p>Echinokokkose (Hund- und Fuchsbandwurm)</p> <p>Zystizerkose (Schweinebandwurminfektion des Darmes und zentralen Nervensystems)</p> <p>Trematoden</p> <p>Lymphatische Filariose (Elefantiasis)</p> <p>Onchozerkose (Flussblindheit)</p> <p>Schistosomiasis (Bilharziose)</p> <p>Boden-übertragene Wurmerkrankungen</p>	<p>Protozoen</p> <p>Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis)</p> <p>Afrikanische Schlafkrankheit (Afrikanische Trypanosomiasis)</p> <p>Leishmaniose</p>
<p>Viren</p> <p>Dengue-Fieber und Chikungunya- Viruskrankheit</p> <p>Tollwut</p>		<p>Ektoparasiten</p> <p>Krätze und andere Ektoparasiten-Krankheiten</p>
		<p>Gifte</p> <p>Schlangenbiss-Vergiftung</p>

Abbildung 2. Die 20 vernachlässigten Tropenkrankheiten auf der Liste der WHO, sortiert nach Erregern.^[14,17]

Dass der prognostizierte Oberflächentemperaturanstieg von 3.7 bis 4.8 °C bis 2100^[28] sich auf die Vektoren, d.h. die Krankheitsüberträger auswirken wird, ist sehr gut vorstellbar, da viele Vektoren bei höheren Temperaturen aktiver sind. Von zehn tropischen Moskito-Spezies ist bekannt, dass sie zum Vervollständigen ihres Lebenszyklus Temperaturen über 16 °C benötigen.^[29-31] Malaria-Parasiten entwickeln sich bei höheren Temperaturen (> 20 °C) in den Stechmücken schneller und können anschließend bis zu 200 Individuen infizieren, was eine schnelle Ausbreitung hervorruft.^[29-31] Zusätzlich sind die von Moskitos übertragenen Krankheiten auch wasserbezogen, da die Mückenlarven in aquatischen Lebensräumen gedeihen. Aus diesem Grund ist es nicht überraschend, dass jedes Jahr vorwiegend während der Regenzeit in den Tropen Epidemien von Malaria und Dengue-Fieber auftreten.^[29-31] Es lassen sich viele weitere Beispiele nennen, die den Einfluss des Klimawandels auf Krankheiten^[32] oder allgemein der globalen Gesundheit^[33] zeigen.

Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass großer Handlungsbedarf besteht, zumal der Klimawandel, der im Zusammenhang mit der Verbreitung von Krankheiten sowie der Zunahme von Naturkatastrophen steht, zum Teil auch von den Industrieländern verursacht ist, beispielweise durch die Steigerung der Treibhausgase bedingt durch die Verbrennung von fossilen Brennstoffen wie Öl, Kohle und Gas.^[30] Bereits im 19. Jahrhundert erkannte Rudolf Virchow die soziale Verantwortung für eine globale Gesundheit:

'The improvement of medicine will eventually prolong human life, but the improvement of social conditions can achieve this result more rapidly and more successfully.'

(Rudolf Virchow, deutscher Pathologe, Anthropologe und Politiker, 1879)

Diesem Gedanken^[34] des sozialen und politischen Verständnisses der globalen Gesundheit folgt Deutschland, das in den letzten zehn Jahren eine zunehmend weltweite Führungsrolle einnimmt.^[35-37] Das zeigte sich in der Vergangenheit beispielsweise durch die G7- und G20-Präsidentschaft und durch eine führende politische Position innerhalb der WHO.^[36] Zwar reagierte Deutschland, wie viele andere Länder, erst sehr spät auf den Ausbruch der Ebola-Viruserkrankung 2014/15, beteiligte sich dann aber aktiv an der Bewältigung der Epidemie.^[36] In Folge dessen schloss es sich Japan, Norwegen und dem Wellcome Trust an, Beiträge zur Finanzierung für die Forschungs- und Entwicklungsinitiative der 'Koalition für Innovationen zur Bereitschaft bei neuen Epidemien' (CEPI) bereitzustellen. Der Fokus dieser weltweiten Allianz liegt in der Stimulierung, Finanzierung und Koordination der Forschung und Entwicklung neuer Impfstoffe gegen epidemische Infektionskrankheiten, insbesondere in den Fällen, in denen Marktanreize alleine nicht ausreichen.^[38] Deutschland gehört zu den wenigen Ländern, die entschlossen sind, ihr globales Engagement auszuweiten und die finanzielle Unterstützung von Entwicklung und globale Initiativen zu vergrößern.^[39]

Neben den internationalen Finanzierungsinitiativen werden auch national Forschung und Wissenschaft an Hochschulen und Forschungseinrichtungen finanziell beträchtlich gefördert, beispielsweise durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).^[40] So gelang es, 2003 in Würzburg einen durch die DFG geförderten Sonderforschungsbereich zum Thema 'Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten' einzurichten.^[41] In diesem interdisziplinären Verbund von Wissenschaftlern unterschiedlicher Bereiche (Chemie, Pharmazie, Physik, Medizin, Biochemie und Biologie) wurde in zwölf Jahren eine Fülle von Ergebnissen bei der Suche und Optimierung neuer Wirkstoffe sowie der Untersuchung zu deren Wirkmechanismen erhalten, die sowohl Grundlage als auch Anreiz für weitere Forschungen sein könnten und sollten.

Ein großes Augenmerk in diesem Projekt lag in den eingehenden Untersuchungen der pharmakologisch aktiven Naphthylisochinolin-Alkaloide.^[42,43] Einige dieser strukturell und biosynthetisch interessanten Naturstoffe zeigten bereits im Vorfeld vielversprechende antiplasmodiale Aktivitäten sowohl *in vitro* als auch *in vivo*.^[44-48] Einige dieser aus Pflanzen isolierten Sekundärmetabolite wirkten nicht nur gegen Plasmodien, die Erreger der Malaria, sondern zeigten, je nach individueller Struktur, auch exzellente Wirksamkeiten gegen Erreger anderer Infektionskrankheiten wie der Schlafkrankheit, Leishmaniose und der Chagas-Krankheit auf (Abbildung 3).^[49] Daher könnten diese Naturstoffe neue potenzielle Wirkstoffe im Kampf gegen Infektionskrankheiten darstellen.

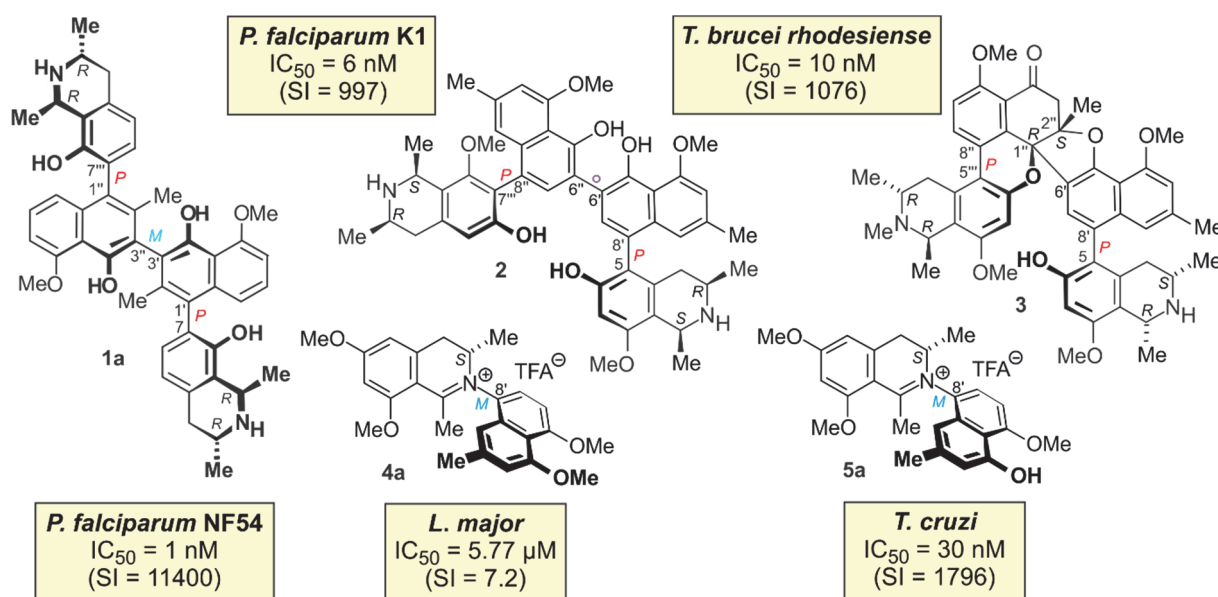


Abbildung 3. Aus tropischen Lianen isolierte Naphthylisochinolin-Alkaloide mit einer hohen Wirksamkeit gegen Erreger verschiedener Infektionskrankheiten: Jozimin A₂ (**1a**), Ealapasamin C (**2**), Cyclombandakamin A₂ (**3**), Ancistrocladinium A (**4a**) und 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**5a**).

Neueste Untersuchungen zeigten zusätzlich für einiger Vertreter dieser Naturstoffklasse eine hohe antitumorale Aktivität.^[50-60] Bei der Verwendung zur Wachstumsinhibierung von Zellen verschiedener Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsenkrebs (PANC-1), Multiples Myelom (INA-6), Leukämie (CCRF-CEM) und Gebärmutterhalskrebs (HeLa) zeichneten sich vor allem das 7,1'-verknüpfte Dioncophyllin A (**6**)^[57] und das *N,C*-gekuppelte Ancistrocladinium B (**7**) durch eine hohe Aktivität gegen die malignen Zellen aus (Abbildung 4).

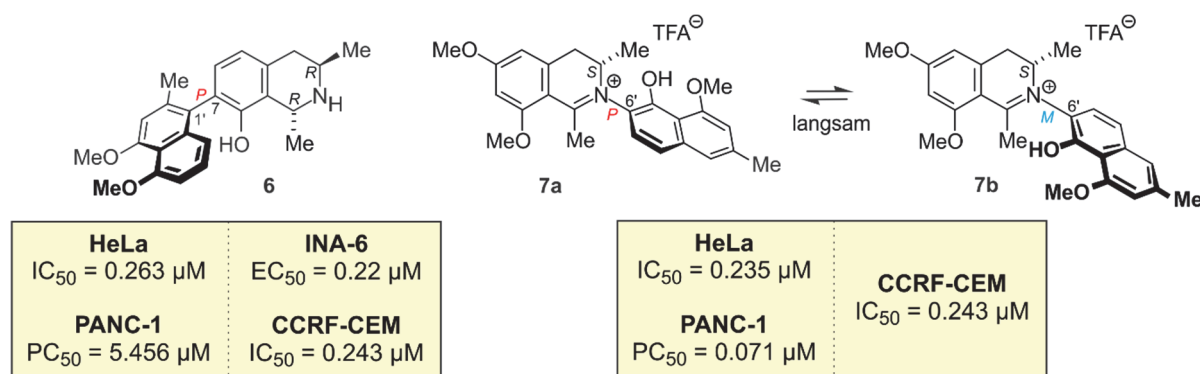


Abbildung 4. Die beiden hochpotenten antitumoralen Naphthylisochinoline Dioncophyllin A (6) und Ancistrocladinium B (7).

Sowohl im Kampf gegen die Infektionskrankheiten als auch gegen eine Vielzahl von Krebsarten stehen nur wenige und bedingt durch ihre Toxizität z.T. äußerst bedenkliche Wirkstoffe, die zudem nicht universell eingesetzt werden können, zur Verfügung.^[3,5,6] Zusätzlich wird der Erfolg durch die zunehmende Resistenzbildung gegen die verwendeten Medikamente erschwert.^[61,62] Dies veranschaulicht die Wichtigkeit und auch diese Notwendigkeit der Entwicklung neuer, besser wirksamer und weniger toxischer Wirkstoffe. Die Naphthylisochinoline erwiesen sich aufgrund ihrer strukturellen Einzigartigkeit und ihrer exzellenten und selektiven Wirksamkeiten als eine vielversprechende neue Wirkstoffgruppe. Dadurch schien es lohnenswert, durch Isolierung aus *Ancistrocladus*-Pflanzen die Naturstoffklasse zu erweitern und neue aktive Vertreter zu identifizieren und anschließend synthetisch zu erschließen. Um das Potenzial dieser Sekundärmetabolite tiefergehend zu evaluieren, ist die Aufklärung des Wirkmechanismus und die Suche nach dem Wirkort eine große Stütze, kann aber auch eine große Herausforderung sein. Eine weitere Möglichkeit, umfassende Informationen zu erhalten, ist die Nutzung hochaktiver Vertreter dieser Substanzklasse als Leitstruktur und darauf basierend die Synthese von Derivaten zur Untersuchung des Einflusses auf die Bioaktivität und Toxizität in Form von Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung (SAR).

Daraus ergaben sich für die vorliegende Dissertation folgende Schwerpunkte:

- Identifizierung bislang noch nicht entdeckter *C,C*- und *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinolin-Akaloide aus *Ancistrocladus tectorius*,
- Untersuchung der Metaboliten von steril kultivierten Kalluskulturen von *Triphyphyllum peltatum* sowie Synthese von biosynthetischen Naphthylisochinolin-Präkursoren für enzymatische Studien,

- Atropselektive Totalsynthese von 5,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden durch Anwendung des 'Lacton-Konzepts',
- Synthese und stereochemische Analyse des Naturstoffs Dioncophyllin F,
- Darstellung von allen vier Stereoisomeren von Ancistrocladinium A in Atropisomerenreiner Form,
- Synthese vereinfachter *N,C*-gekoppelter Aryl- und Naphthyldihydroisochinoline zur Erweiterung früherer SAR-Studien,
- Darstellung Fluoreszenz- und/oder Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate für die Aufklärung des Wirkmechanismus und der Ermittlung des Wirkorts,
- Biomimetische Synthese des Berberin-ähnlichen Naphthylisochinolins Ancistrocyclinon A zum Nachweis der postulierten Biosynthese.

Als weiteres 'Beiprojekt' war

- in Kooperation mit Dr. J. Taeger (Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen) die Synthese eines Chalcons zur Untersuchung des antitumoralen Potenzials in der Kopf-Hals-Oncologie geplant.

2 Naphthylisochinolin-Alkaloide – ein Überblick

Die kleine Pflanzenfamilie der Dioncophyllaceae umfasst drei monotypische Gattungen: *Triphyophyllum*, *Dioncophyllum* und *Habropetalum*.^[63–65] Ihr Vorkommen ist ausschließlich auf küstennahe Regenwälder im tropischen Westafrika beschränkt (Abbildung 5).

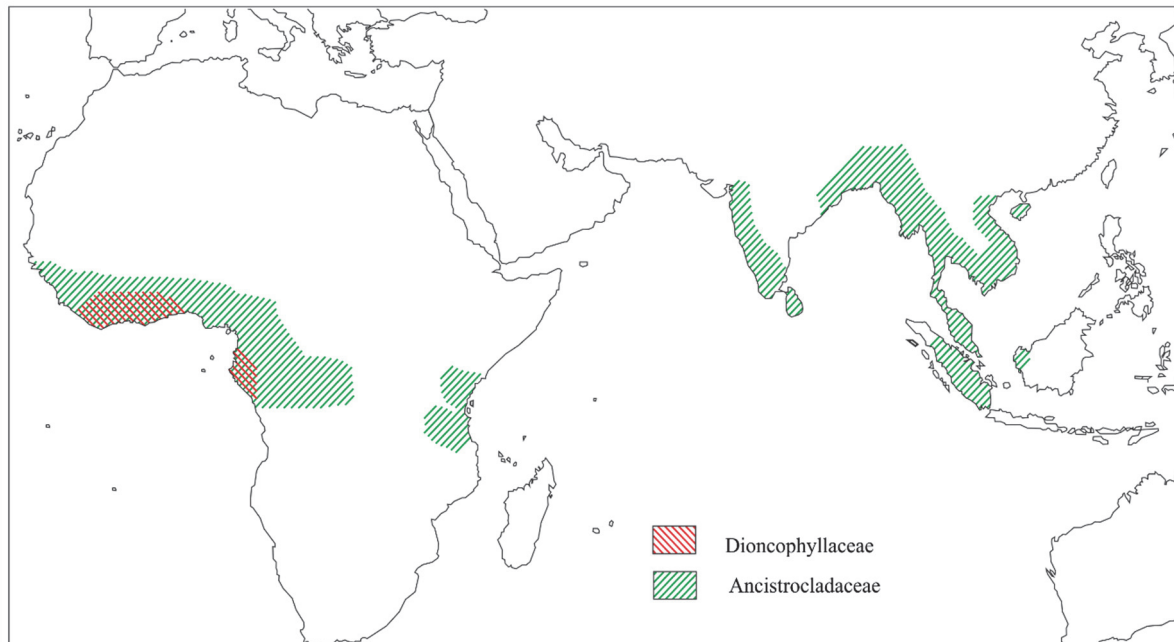


Abbildung 5. Geographische Verbreitung der Dioncophyllaceae- und Ancistrocladaceae-Pflanzenfamilie in den Regenwäldern Afrikas und Asiens.

Die Ancistrocladaceae, die den Dioncophyllaceae am nächsten verwandte Pflanzenfamilie, besitzt mit *Ancistrocladus* hingegen nur eine einzige Gattung, allerdings mit aktuell 18 botanisch klassifizierten Arten, die in den paläotropischen Regionen Asiens und Afrikas beheimatet sind (Abbildung 5).^[66,67] Dessen ungeachtet ist die Zahl der Arten vermutlich weitaus höher, jedoch ist die Taxonomie dieser tropischen Lianen durch fehlende Blüten und Samen sowie seltene Sichtung mancher Exemplare problematisch. Die schlechte Zugänglichkeit, zunehmende Gefährdung der Lebensräume sowie die politische Situation in einigen der Länder erschweren zusätzlich die botanische Bestimmung. Weitere, bislang unbekannte Arten konnten bereits in Südostasien^[68] und Zentralafrika^[69] identifiziert werden.

Bereits die Namen der beiden Pflanzenfamilien, die zu den sogenannten Spreizklimmern gehören, spiegeln die Besonderheit wider, mit Hilfe derer die Pflanzen im Regenwald emporsteigen: Die Dioncophyllaceae-Gewächse (Krallenblattgewächse) können mit ihren doppelhakenförmigen Blättern klettern (Abbildung 6, links),^[63] während bei den Ancistrocladaceae (Hakenastgewächse) diese Aufgabe von Haken an den Ästen übernommen

wird (Abbildung 6, rechts).^[67] Dabei wächst der Hauptspross sympodial immer weiter in die Höhe, während zugleich die waagerechten Seitentriebe mit ihren Haken in Bäume und Sträucher gelegt werden. So rankt sich die Liane mit Hilfe ihrer Haken an benachbarte Pflanzen empor.^[70]



Abbildung 6. Vergleich der Klettervorrichtungen der beiden Pflanzenfamilien: Krallenblatt bei den Dioncophyllaceae-Gewächsen (links, Fotos AK Bringmann) und Hakenast bei den *Ancistrocladus*-Arten (rechts, Fotos AK Bringmann).

Über viele Jahre war die Verwandtschaftsbeziehung zwischen den beiden Pflanzenfamilien, trotz auffälliger Gemeinsamkeiten, sehr unklar. Durch molekular ausgerichtete Pflanzensystematik konnte sowohl die Zuordnung zu den Caryophyllales^[71,72] als auch die enge phylogenetische Beziehung zueinander belegt werden.^[73,74] Im Gegensatz zu anderen carniven Familien dieser Ordnung wie Droseraceae,^[75,76] Drosophyllaceae^[77] und Nepenthaceae^[78–80] haben alle Vertreter der Gattung *Ancistrocladus* ihre carnivore Anpassung vollständig verloren.^[74] Bei den Dioncophyllaceae-Gewächsen bildet nur noch *Triphyophyllum peltatum* als einzige der drei Arten ein solches carnivores Fangorgan aus (Abbildung 7), jedoch nicht zwingend und auch nur für eine sehr kurze Zeit der Entwicklungsphase.^[81]



Abbildung 7. Carnivores Fangorgan von *Triphyophyllum peltatum* (Fotos AK Bringmann).

Neben dem paläotropischen Lebensraum, den Haken als Klettverschluss und der zumindest vormals carnivore Lebensweise besitzen die beiden Pflanzenfamilien der Dioncophyllaceae und der Ancistrocladaceae eine weitere Gemeinsamkeit, die die enge phylogenetische Beziehung bestärkt: Nur in diesen beiden Familien werden Naphthylisochinolin-Alkaloide gebildet.^[42,43] Diese Sekundärmetabolite sind natürliche Biaryle, bei denen eine Naphthalin- und eine Isochinolineinheit über eine meist rotationsgehinderte Achse miteinander verknüpft sind. Biosynthetisch wird die Verknüpfung der beiden Bausteine durch eine phenoloxidative Kupplung, die sowohl in *ortho*- als auch in *para*-Position zu den vorhandenen Sauerstoff-Funktion auftreten kann, verwirklicht. Da im Isochinolin zwei (C-5 und C-7) und im Naphthalin vier Positionen (C-1, C-3, C-6, C-8) für eine Kupplung der beiden Bausteine zur Verfügung stehen, ergeben sich insgesamt acht Möglichkeiten einer solchen C,C-Verknüpfung (Abbildung 8), von denen bis auf die 5,6'-Verknüpfung alle bereits in der Natur entdeckt wurden. Mit der Isolierung von Ancisheynin 2003 wurde der erste Vertreter einer neuen Unterklasse dieser Naturstoffe entdeckt.^[82] Damit zeigte sich, dass auch der Stickstoff im Isochinolin als Kupplungsposition dienen kann, wodurch die Substanzklasse um die N,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide erweitert wurde (Abbildung 8).^[59,82–84]

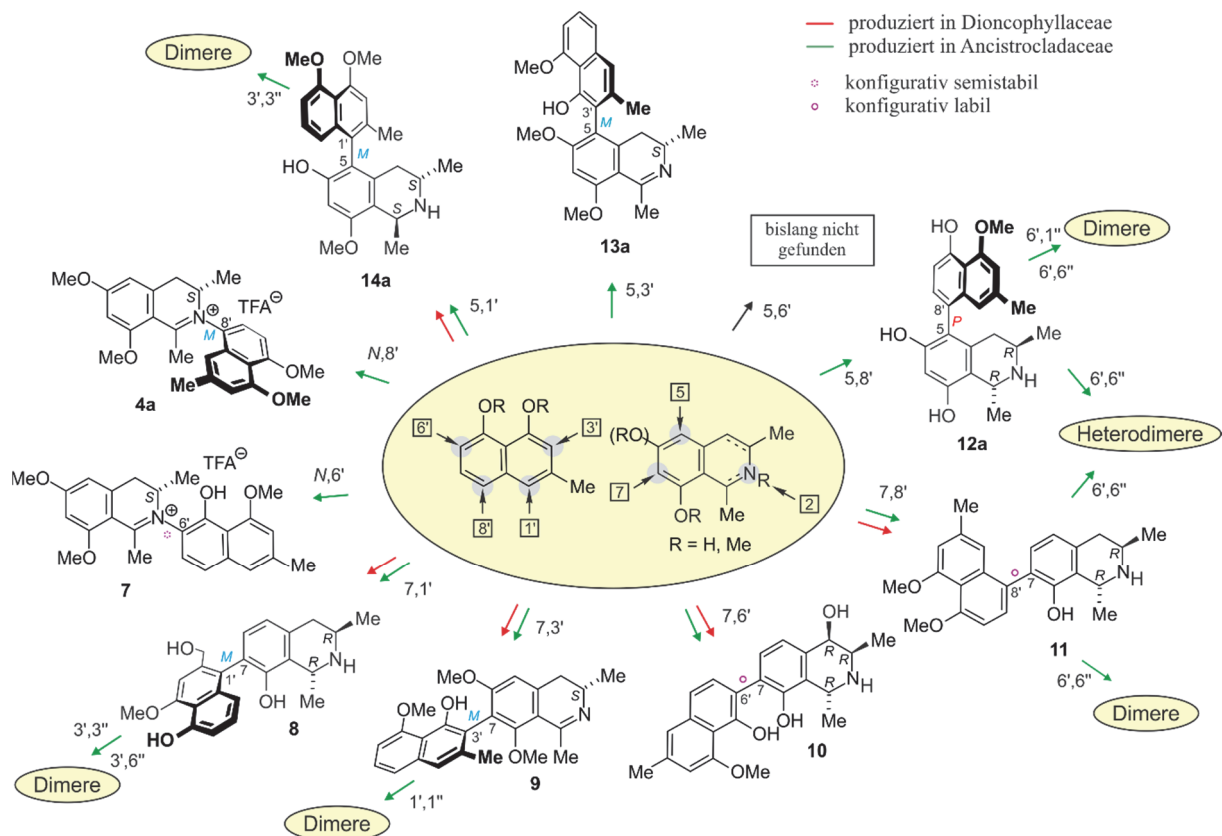


Abbildung 8. Strukturelle Vielfalt der aus Pflanzen der Dioncophyllaceae (rote Pfeile) und der Ancistrocladaceae (grüne Pfeile) isolierten Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Die strukturelle Vielfalt dieser Naturstoffklasse wird neben den unterschiedlichen Kupplungspositionen der beiden Molekülhälften durch die Existenz von bis zu drei Stereoelementen (zwei Stereozentren im Isochinolin-Teil an C-1 und C-3 – manchmal auch an C-4 – und einer stereogenen Biarylachse), durch Variation im Methylierungs- und Oxygenierungsmuster sowie im Hydrierungsgrad erhöht.

Die ersten Isolierarbeit an *T. peltatum* (Dioncophyllaceae) und den asiatischen Ancistrocladaceae ergaben den Anschein, dass in den *Ancistrocladus*-Arten nur Naphthylisochinoline gebildet werden, die eine (*S*)-Konfiguration an C-3 und eine Sauerstofffunktion an C-6 besitzen, während die (*3R*)-konfigurierten Alkaloide mit einer fehlenden Oxygenierung an C-6 ausschließlich in Pflanzen der Dioncophyllaceae entdeckt wurden (Abbildung 9).^[42] Die Einteilung in einen Ancistrocladaceae- und einen Dioncophyllaceae-Typ wurde später durch die Entdeckung von Hybrid-Typen,^[85,86] Naphthylisochinolininen mit (*R*)-Konfiguration an C-3 und Sauerstofffunktion an C-6, sowie von inversen Hybrid-Typen,^[87] d.h. Alkaloiden mit (*S*)-Konfiguration an C-3 und fehlender Oxygenierung an C-6, erweitert (Abbildung 9). Weiterhin wurde, entgegen dieser Einordnung, in afrikanischen *Ancistrocladus*-Arten wie *A. abbreviatus*,^[88] *A. barteri*^[89] und *A. ileboensis*,^[57] sowohl Dioncophyllaceae- als auch Ancistrocladaceae-artige Naphthylisochinoline isoliert.

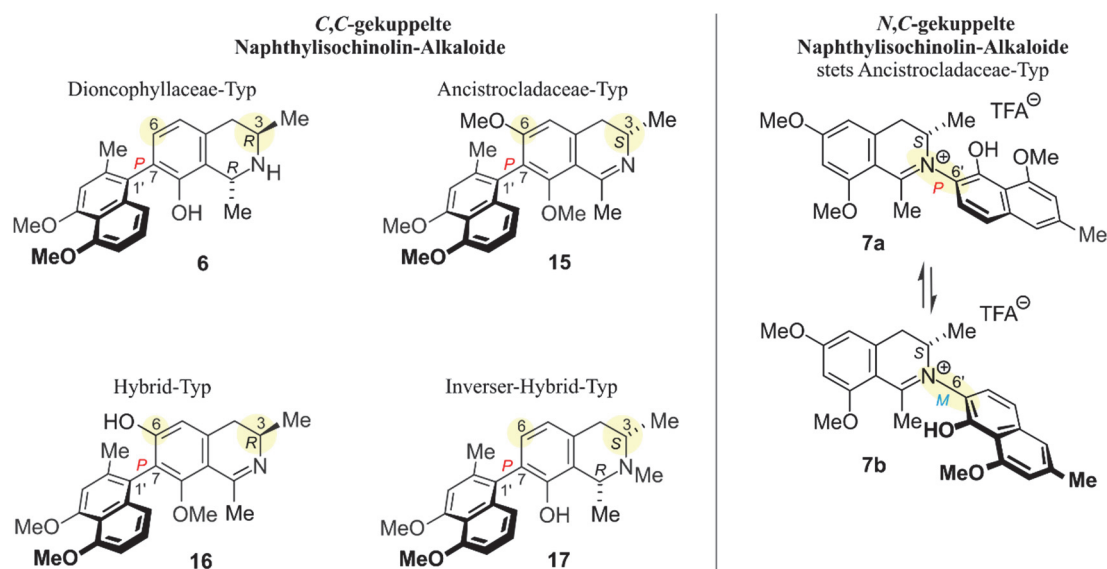


Abbildung 9. Die beiden Unterklassen der Naphthylisochinoline: *C,C*- und *N,C*-gekuppelte Alkaloide. Zusätzlich werden die *C,C*-verknüpften Biaryle in vier Typen, in Abhängigkeit von ihrer Konfiguration an C-3 und ihrem Oxygenierungsmuster an C-6, unterteilt.

Die strukturelle Vielfalt dieser Naturstoffklasse wurde darüber hinaus durch die Isolierung dimerer Vertreter weiter vergrößert. Durch eine zusätzliche phenoxidative Kupplung zweier monomerer Naphthylisochinoline, in *ortho*- oder *para*-Position zu einer Sauerstofffunktion,

werden solche dimeren Alkaloide unter Bildung einer dritten Biarylachse in den Pflanzen gebildet. In Abhängigkeit von den in *ortho* zur zentralen Achse befindlichen Substituenten ist das Dimer rotations-instabil, wie bei Michellamin A (**18a**)^[90–92] oder rotations-stabil, wie bei Jozimin A₂ (**1a**)^[47] oder Mbandakamin A (**19**)^[93] (Abbildung 10).

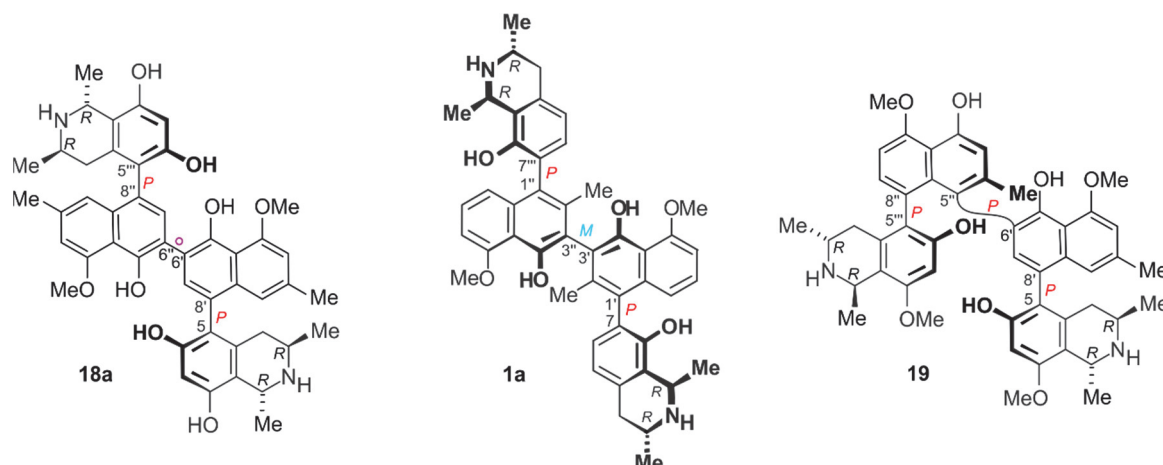


Abbildung 10. Dimere Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide: Michellamin A (**18a**), Jozimin A₂ (**1a**), und Mbandakamin A (**19**).

Die erst kürzlich entdeckten Cyclo-^[94] und Spirombandakamine,^[95] die vermutlich durch weitere Oxidation ihrer offenkettigen dimeren Vertreter gebildet werden, zeigen, dass das Potenzial der Naphthylisochinoline mit mehr als 200 Alkaloiden auch heute bei weitem nicht ausgeschöpft ist und sich noch viele weitere faszinierende Strukturen solcher Naturstoffe erahnen lassen (Abbildung 11).

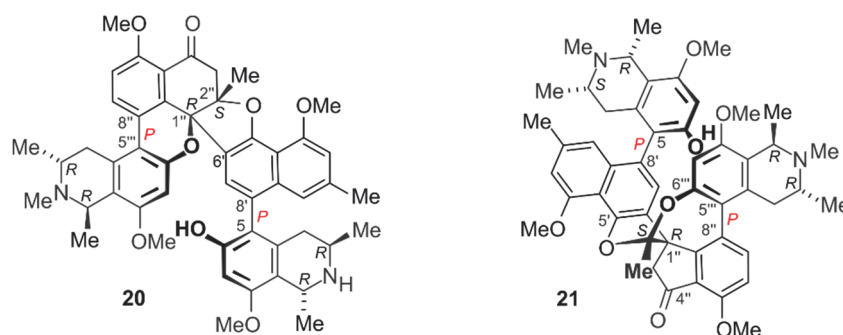


Abbildung 11. Vertreter der beiden neuartigen Strukturtypen der Cyclo- und Spirombandakamine: Cyclombandakamin A₁ (**20**) und Spirombandakamin A₁ (**21**).

Zu ihrer strukturellen Vielfalt besitzen die Naphthylisochinolin-Alkaloide vielversprechende Bioaktivitäten.^[49] In der traditionellen Volksmedizin werden die Pflanzen, weit vor der Entdeckung ihrer Sekundärmetabolite, gegen verschiedenste Krankheiten eingesetzt. So werden beispielsweise Wurzelextrakte von *A. tectorius* zur Behandlung von Durchfall und Malaria eingesetzt,^[96] hingegen Blätter von *D. thollonii* als Aphrodisiakum.^[97] Ausführlichere Untersuchungen zeigten ausgeprägte Aktivitäten gegen protozoische Erreger

wie Trypanosomen, Leishmanien und vor allem Plasmodien.^[42,49] Besonders die beiden *C,C*-verknüpften Alkaloide Dioncophyllin C (**22**) und Dioncopeltin A (**8**) zeigten schon früh ausgezeichnete Ergebnisse gegen *Plasmodium*-Stämme, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*.^[44-46,48] In jüngsten Isolierarbeiten wurden dimere Verbindungen wie Jozimin A₂ (**1**),^[47] Ealapasamin C (**2**)^[98] oder Mbandakamin B₂ (**23**)^[95] entdeckt, deren antiplasmodiale Wirksamkeiten noch um ein vielfaches besser sind und zudem auch eine hohe Selektivität gegenüber den Erregern zeigen. Daher sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide auch fast 50 Jahre nach der Entdeckung des ersten Vertreters immer noch Gegenstand intensiver Untersuchungen.

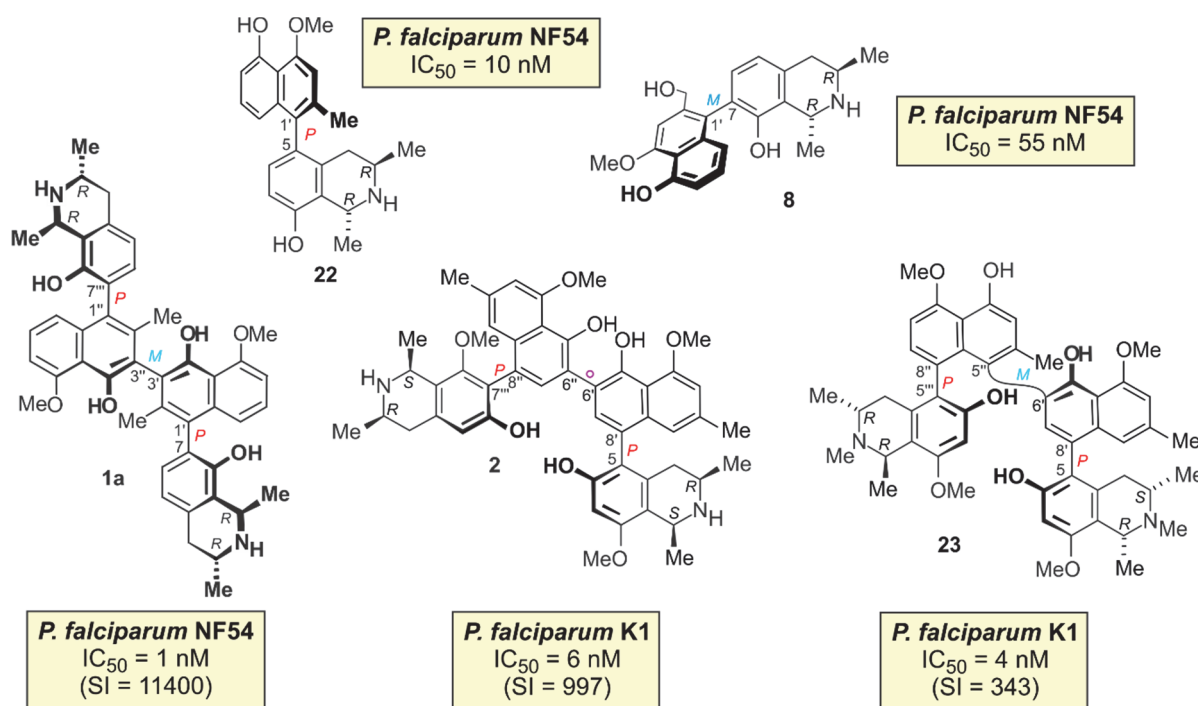


Abbildung 12. Gegen den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* hochaktive Naphthylisochinolin-Alkaloide: die monomeren Verbindungen Dioncophyllin C (**22**) und Dioncopeltin A (**8**) sowie die dimeren Vertreter Jozimin A₂ (**1a**), Ealapasamin C (**2**) und Mbandakamin B₂ (**23**).

Neben dieser hohen Toxizität gegen Erreger von Infektionskrankheiten wurden mehrere Vertreter dieser Naturstoffklasse unlängst auf ihre antitumorale Wirksamkeit gegen verschiedene Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, Multiples Myelom, Leukämie und Gebärmutterhalskrebs hin untersucht.^[50-58] Einige dieser Sekundärmetabolite, vor allem das 7,1'-verknüpfte Dioncophyllin A (**6**)^[57] und das *N,C*-gekuppelte Ancistrocladinium B (**7**), zeigten eine starke Wachstumsinhibierung der malignen Zellen und stehen nun im Fokus weiterführender Untersuchungen.

3 Synthesestrategien zum Aufbau von Naphthylisochinolin-Alkaloiden

Während die Totalsynthese von Naturstoffen früher vor allem der Bestätigung der postulierten Struktur diente,^[99,100] rückt dieser Beweggrund heute durch die fortwährende Weiterentwicklung der Analysetechniken immer mehr in den Hintergrund. Auch für die Naphthylisochinolin-Alkaloide wurde durch partial- und totalsynthetische Darstellung der Naturstoffe eine große Zahl von Strukturen bestätigt, jedoch mussten auch einige der publizierten Strukturen revidiert werden. Beispielsweise schlug 1975 Bruneton *et al.* für das aus *T. peltatum* isolierte Dioncophyllin A (**6**), damals als Triphyophyllin bezeichnet, fälschlicherweise die Struktur **24** mit einer (1*S*,3*S*)-Konfiguration und einer konfigurativen labilen Biarylachse vor (Abbildung 13).^[101] Durch die Synthese des Naturstoffs konnte diese Fehlinterpretation korrigiert werden.^[102,103] Ebenso zeigte die Darstellung der postulierten Struktur eines 7,8'-gekuppelten Dioncophyllins D (**11**), dass die Struktur **11** nicht dem aus *T. peltatum* isolierten Naturstoff entsprach, sondern es sich bei diesem um das 7,6'-verknüpfte *cis*-konfigurierte Alkaloid **25** handeln musste, das nach Strukturrevision den Namen 1-*epi*-Dioncophyllin B erhielt.^[104,105]

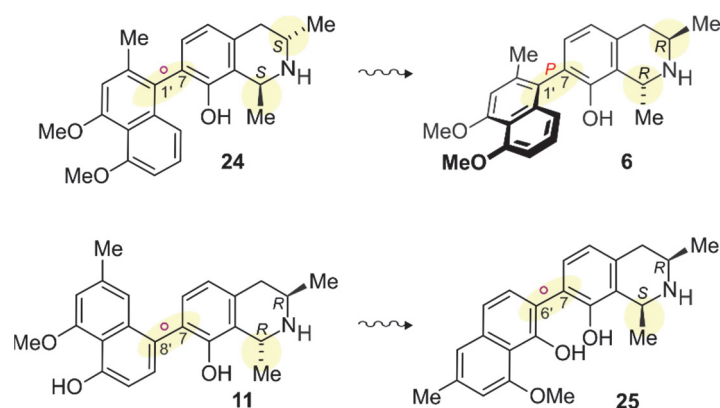


Abbildung 13. Zwei Beispiele für eine falsche Strukturbestimmung: Triphyophyllin (**24**) statt Dioncophyllin A (**6**) und Dioncophyllin D (**11**) statt 1-*epi*-Dioncophyllin B (**25**).

Neben dem strukturellen Beweis können partial- oder totalsynthetische Zugänge aber vor allem helfen, genügend Material des Naturstoffs beispielsweise für Bioaktivitätstestungen zur Verfügung zu stellen, da oftmals nur geringe Mengen aus den Pflanzen gewonnen werden können. Viele dieser Sekundärmetabolite zeigten zum Teil exzellente pharmakologische Eigenschaften, die sie für den Einsatz als Leitstrukturen in der Medizinalchemie interessant machen.^[106–109] Durch einen flexiblen Zugang zu den Naturstoffen können Struktur-Wirkungsbeziehungsstudien (SAR-Studien) ermöglicht werden. Weiterhin ist die Darstellung dieser anspruchsvollen Strukturen mit ihren funktionellen Gruppen, ihren Stereozentren und ihrer zumeist rotationsgehinderten und somit stereogenen Biarylachse eine Möglichkeit, neue

Methoden und Konzepte anzuwenden und zu etablieren.^[110,111] Aufgrund dessen war die Entwicklung von Synthesestrategien zur Darstellung dieser hochkomplexen Strukturen für eine Vielzahl von Forschungsgruppen ein lohnenswertes Ziel und gleichzeitig eine synthetische Herausforderung (Abbildung 14). Danach kommt unserem Arbeitskreis in Anzahl methodischer und struktureller Diversität sowie Methodenentwicklung eine führende Rolle in der Naphthylisochinolin-Synthese zu.

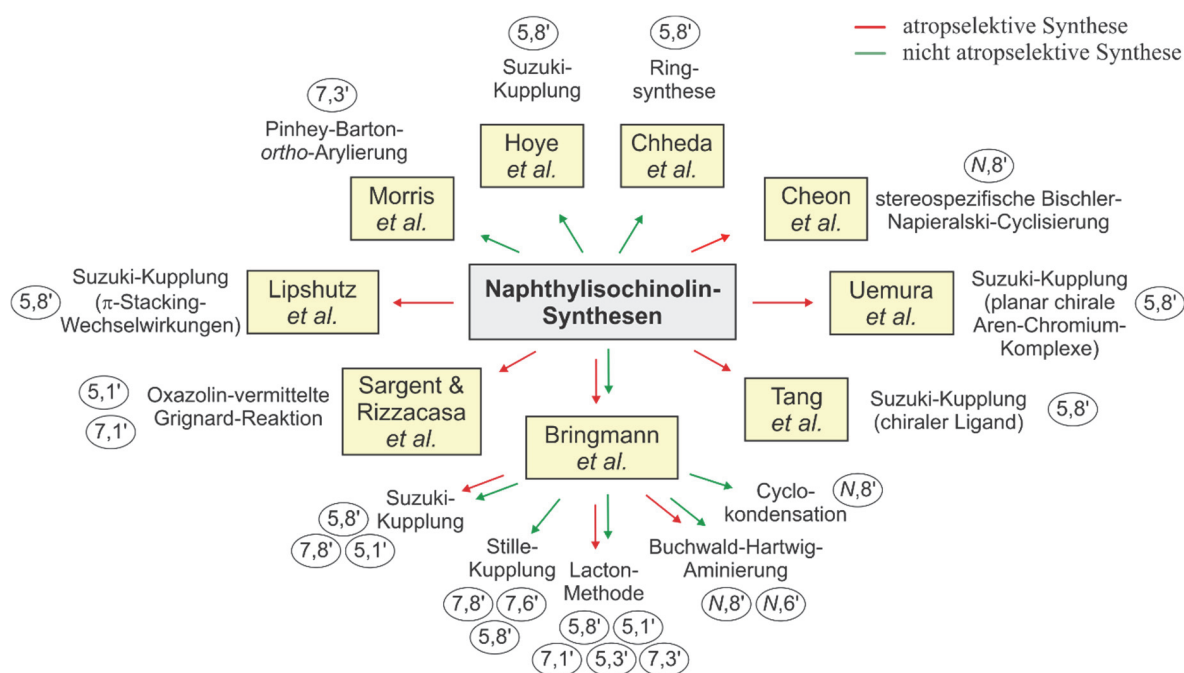


Abbildung 14. Bandbreite der Naphthylisochinolin-Darstellung durch verschiedene Forschungsgruppen.

3.1 Synthese des Isochinolin- und Naphthyl-Bausteins

Sowohl bei den intra- als auch bei den intermolekularen Strategien zur Darstellung von Naphthylisochinolin ist man immer bemüht, eine hochkonvergente Synthese zu entwickeln, indem getrennt voneinander die Naphthalin- und die Isochinolin-Einheit aufgebaut und in einem möglichst späten Schritt miteinander verknüpft werden. Da diese Naturstoffe jedoch eine zumeist rotationsgehinderte Biarylachse besitzen, wird die Darstellung der Moleküle durch dieses zusätzliche stereogene Element erschwert. Dementsprechend kann es erforderlich sein, die Isochinolin- oder die Naphthalin-Einheit nachträglich aufzubauen.

Im Laufe der Zeit wurden eine Reihe von Isochinolin-Synthesen, bei denen der selektive Aufbau des Stereozentrums an C-3 der Kernpunkt ist, speziell für die Darstellung dieser Naturstoffe entwickelt (Abbildung 15). Eine der ersten Methoden, die biomimetische Synthese (A) durch eine intramolekulare Aldolkondensation einer Polyketidkette mit anschließenden

Ringschluss unter Stickstoff-Einbau, demonstrierte sehr gut das Konzept der Biogenese dieser Naturstoffe.^[112] Jedoch ist deren präparativer Nutzen nur von geringer Bedeutung. Lange Zeit wurde der Isochinolin-Baustein ausgehend von einem Arylketon in einer reduktiven Aminierung mit dem entsprechenden Phenylethylamin als chiraalem Auxiliar zur Einführung des Stereozentrums an C-3 dargestellt (**B**).^[113] Das somit erhaltene Amin wurde anschließend acetyliert und unter Bischler-Napieralski-Bedingungen zum gewünschten Produkt cyclisiert. Hoye *et al.*^[114] entwickelte für die Synthese 5,8'-verknüpfter Alkaloide wie Korupensamin A (**12**) eine effizientere Darstellung des Bausteins über ein Aziridin (**C**), die dann optimiert durch unsere Arbeitsgruppe^[115] in der Ancistrocladinium-A-Synthese angewendet wurde.

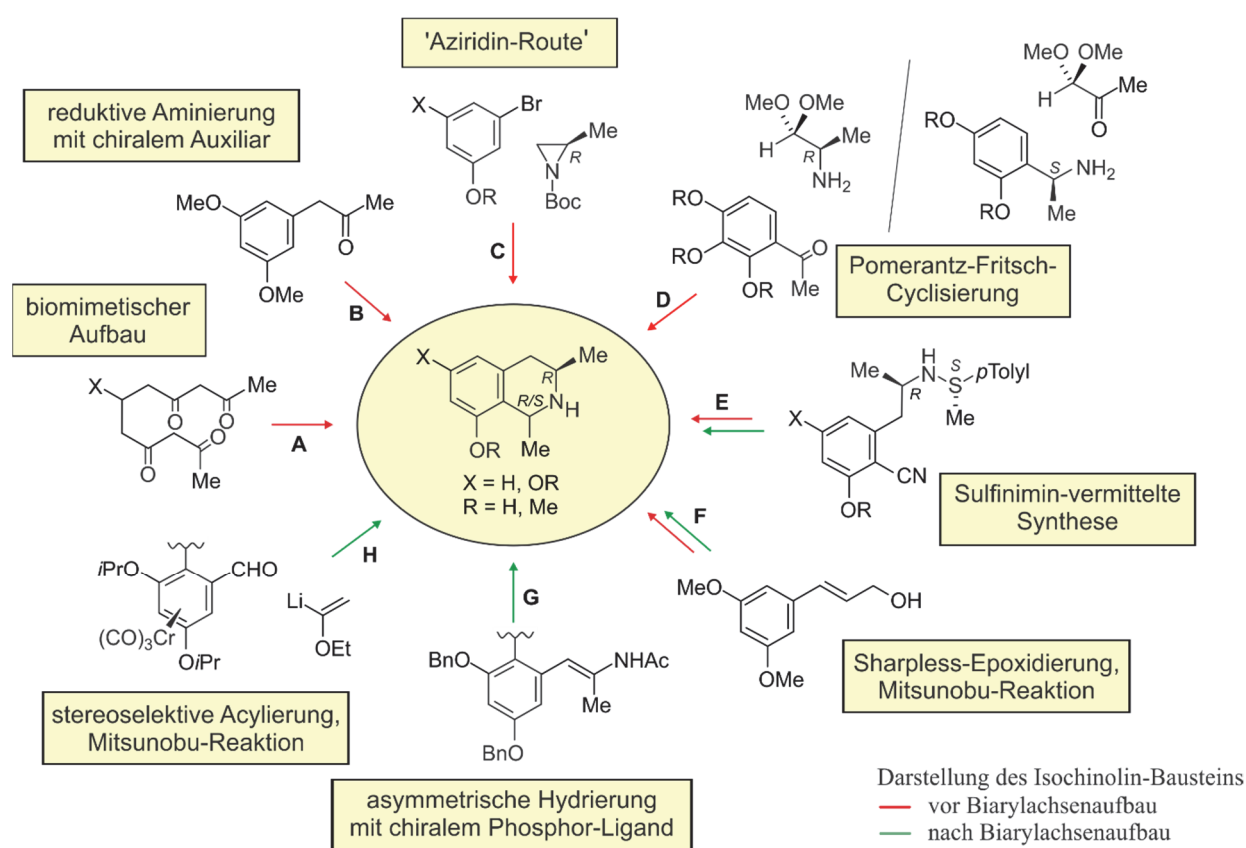


Abbildung 15. Synthetische Zugänge zu 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Bausteinen für die Naphthylisochinolin-Darstellung.

In Anbetracht der Vielzahl an Naphthylisochinolin-Synthesen fällt vor allem der 'Aziridin-Route' (**C**) wie auch der reduktiven Aminierung eines Arylketons mit einem chiralen Auxiliar (**B**) die größte Bedeutung zu. Andere mögliche Methoden wie der biomimetische Aufbau (**A**),^[112] die Pomerantz-Fritsch-Cyclisierung (**D**),^[42] die Sulfinimin-vermittelte Synthese (**E**)^[116] oder die Sharpless-Epoxidierung mit anschließender Mitsunobu-Reaktion eines Zimtalkohol-Derivats (**F**)^[117] zeigen die Vielfalt zur Darstellung der Isochinolin-Einheit und des damit verbundenen selektiven Aufbaus des Stereozentrums an C-3, fanden jedoch kaum Anwendung.

Die nachträgliche stereoselektive Synthese des Isochinolins bietet wie die atropselektive Darstellung des axialchiralen Biaryls die Möglichkeit, eine entwickelte Methode anzuwenden und zu etablieren. Von den vier bisher publizierten Strategien, die sehr gute Selektivitäten aufweisen, lassen sich drei auf ein Benzaldehyd-Analogon als Ausgangsverbindung zurückführen (**F-H**),^[117–119] während man bei der Sulfinimin-vermittelten Synthese (**E**)^[120] von einem *o*-Tolunitril-Derivat ausgeht (Abbildung 15).

Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Methoden zur Isochinolin-Darstellung gibt es für die Naphthalin-Synthese nur einen Fall, in dem das Gerüst erst nach dem Achsenaufbau hergestellt werden muss: Bei der von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Synthese von 5,8'-verknüpften Alkaloiden wie Korupensamin A (**12**) mittels des Lacton-Konzepts wird das Naphthalingerüst nachträglich durch eine Stobbe-Kondensation^[121] oder Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion^[121] hergestellt. Für alle anderen in der Literatur beschriebenen Totalsynthesen dieser Naturstoffklasse wurde der Grundbaustein durch eine der in Abbildung 16 gezeigten Strategien verwirklicht (**A-H**).^[112,118,123–127]

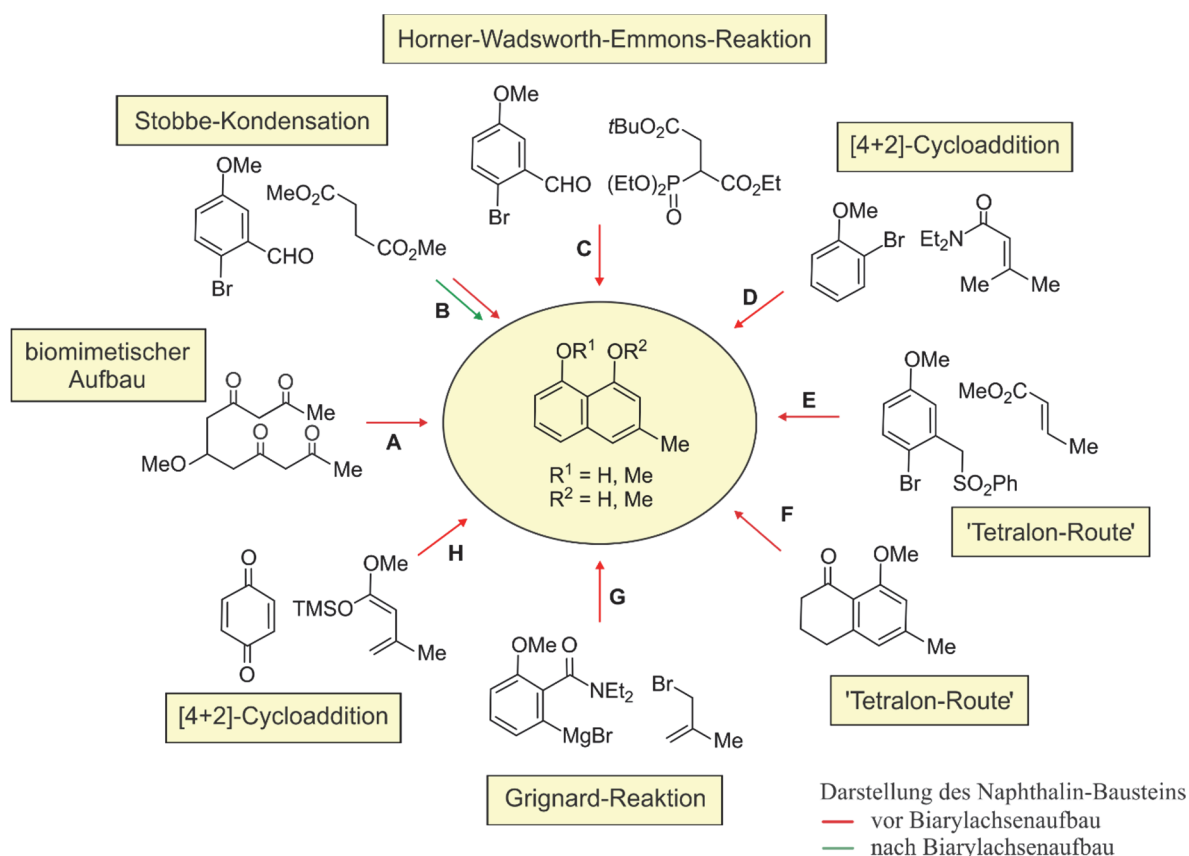
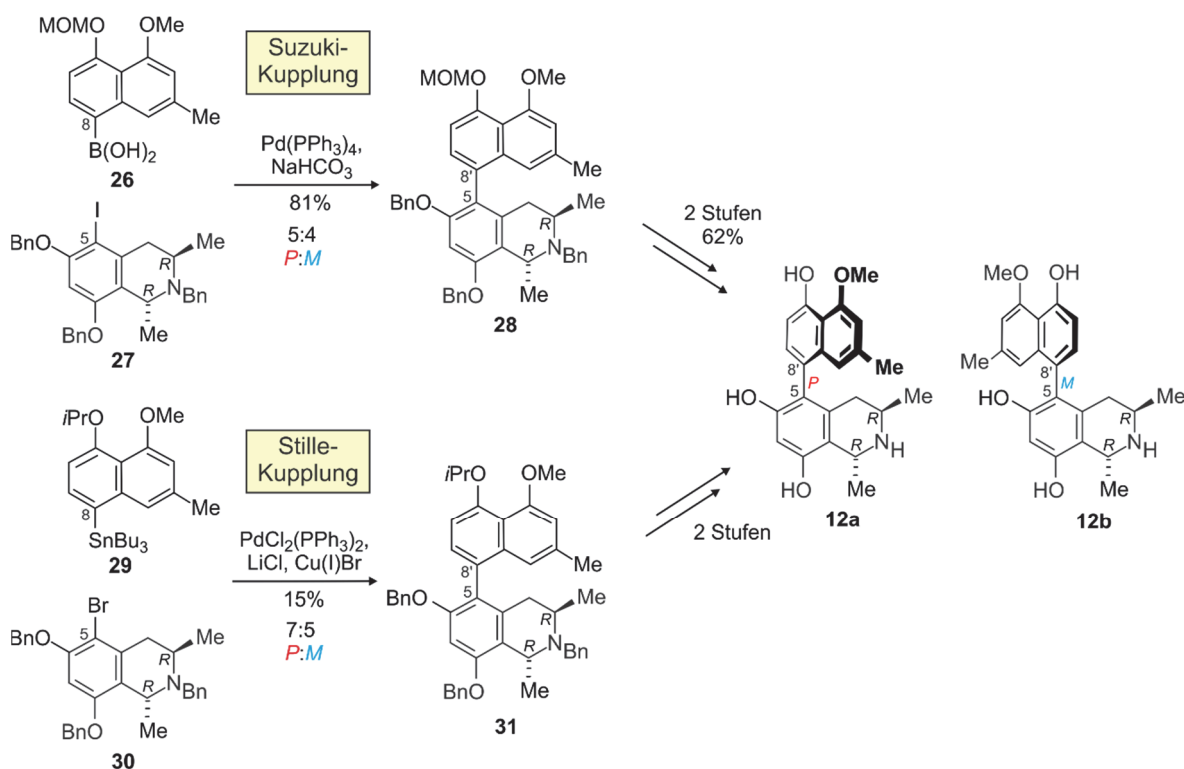


Abbildung 16. Mögliche Strategien zur Darstellung des Naphthalingerüsts für die Naphthylisochinolin-Synthese.

3.2 C,C-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide

Für die Darstellung der Naphthylisochinolin-Alkaloide unterscheidet man generell zwischen asymmetrischen Strategien, bei denen die Biarylachse atropselektiv aufgebaut wird, und entsprechenden, jedoch nicht selektiven Methoden. Letztere eignen sich vor allem für die Synthese konfigurativer instabiler Vertreter.^[57,104,120] Jedoch wurden auch zahlreiche Naturstoffe mit einer rotationsgehinderten Achse auf diese Art und Weise synthetisiert - mit dem Nachteil,^[114,127-131] dass im Anschluss die Atrop-Diastereomere getrennt werden mussten, sofern dies überhaupt möglich war.

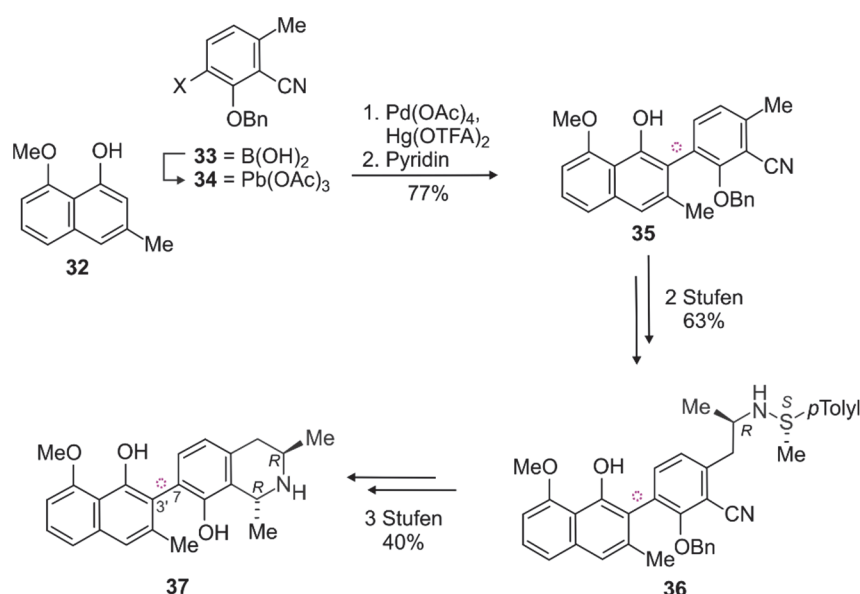
Große Erfolge konnten auf dem Gebiet durch die Verwendung von intermolekularen Kreuzkupplungsreaktionen, wie Stille- oder Suzuki-Kupplung erzielt werden, die die Darstellung einer Vielzahl dieser Sekundärmetaboliten, wie etwa die der Korupensamine A (**12a**) und B (**12b**) ermöglichten (Schema 1). Dennoch ist ihre Anwendbarkeit bei hoher sterischer Hinderung stark limitiert. Beispielsweise wurde die vereinzelt von unserer Gruppe^[127] verwendete Stille-Reaktion, deren großer Nachteil der Einsatz von toxischen Organozinnverbindungen ist, nur für die Darstellung von Vertretern mit einem 7,8'-, 7,6'- oder 5,8'-Kupplungstyp angewendet.^[104,127] Mit Hilfe der Suzuki-Reaktion wurden durch die Gruppe



Schema 1. Stereoselektive Synthese der Korupensamine A (**12a**) und B (**12b**) mittels Kreuzkupplungsreaktionen: Verwendung der Suzuki- (oben, nach Hoye)^[114] oder der Stille-Kupplung (unten, nach Bringmann und Kelly *et al.*)^[127] als Schlüsselschritt.

um Hoye^[114,130,131] vor allem 5,8'-verknüpfte Naphthylisochinoline synthetisiert. In neueren Synthesearbeiten in unserer Arbeitsgruppe wurden auch weitere Kupplungstypen (5,1' und 7,8') durch diese Strategie erschlossen.^[132]

Im Gegensatz dazu widmete sich Morris *et al.*^[120] der Darstellung von 7,3'-verknüpften Naphthylisochinolinen. Mit einer *ortho*-Arylierungsstrategie nach Pinhey-Barton realisierte er die Darstellung konfigurativ semistabiler Vertreter wie Dioncophyllin E (**37**, Schema 2). Jedoch scheiterte die Gruppe an der Weiterentwicklung dieser Methode für atropselektive Biarylkupplungen, wie sie für den Aufbau von stärker sterisch gehinderten Alkaloiden wie Ancistrocladidin oder Ancistrotoctorin nötig wären.^[117,133]



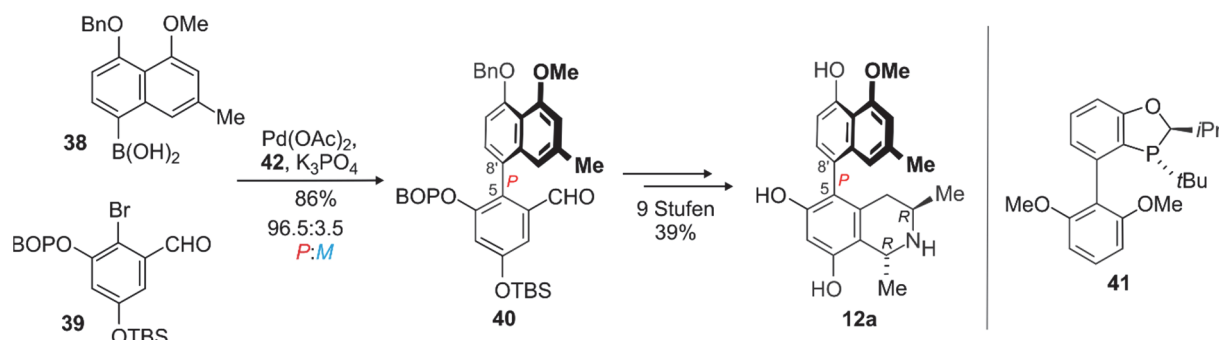
Schema 2. Darstellung des konfigurativ semistabilen Dioncophyllins E (**37**) mit Hilfe einer Pinhey-Barton-*ortho*-Arylierung (nach Morris).^[120]

Neben diesen drei beschriebenen unselektiven Methoden wurden vor allem Strategien für eine atropselektive Darstellung der Naphthylisochinoline entwickelt. Diese lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

- Verwendung eines chiralen Katalysators für eine asymmetrische Biarylkupplung;
- Verwendung eines chiralen Auxiliars oder einer internen asymmetrischen Induktion für eine atropselektive Biarylkupplung
- Einsatz einer dynamischen kinetischen Racematspaltung konfigurativ labiler Biaryle zur atropselektiven Darstellung

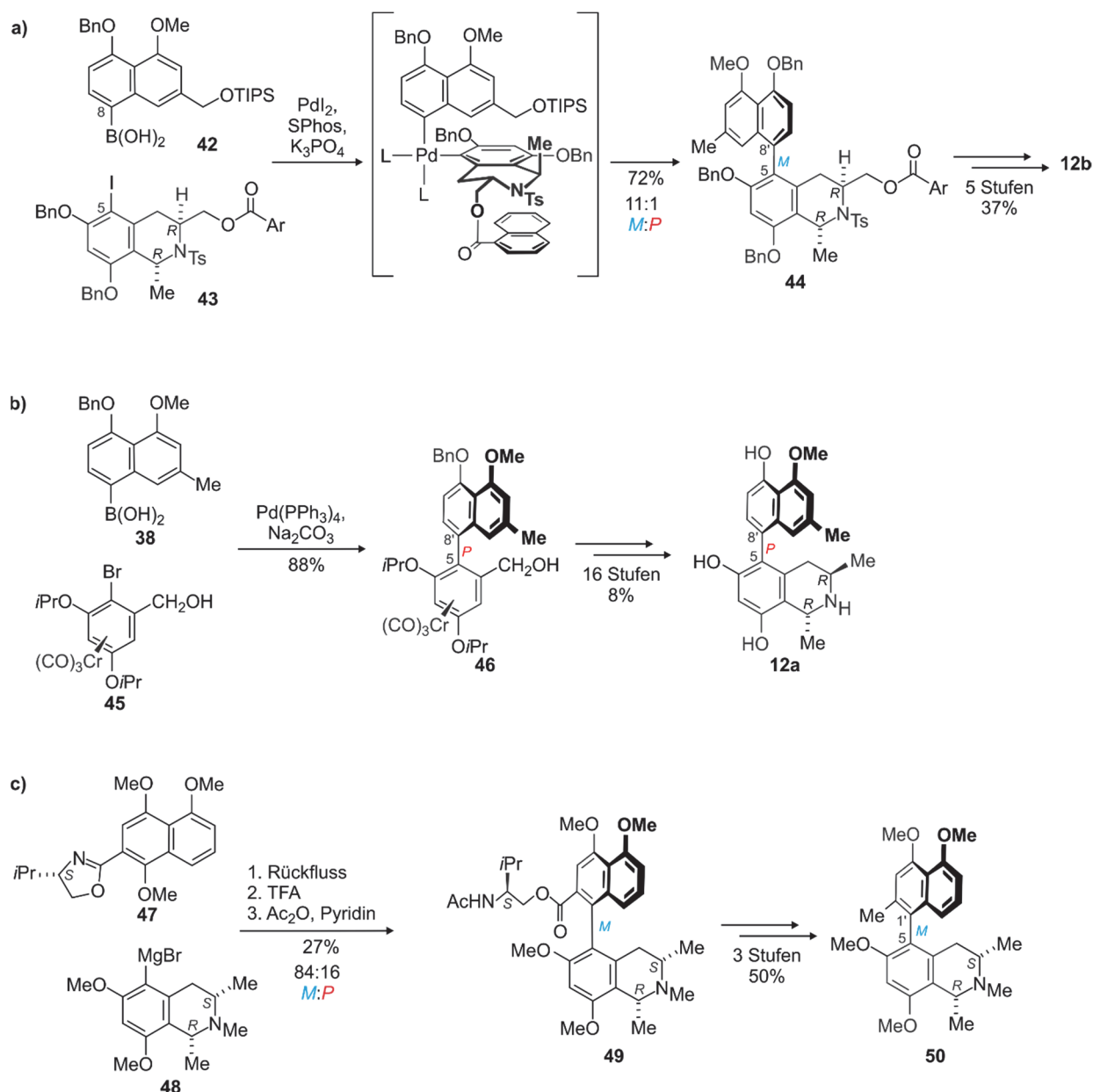
Bei der erstgenannten Strategie erzielte vor wenigen Jahren Tang *et al.*^[118] einen bedeutenden Durchbruch. Während man zu Beginn durch den Einsatz von chiralen Liganden bei Suzuki-Kupplungsreaktionen nur Diastereomerenverhältnisse von maximal 75:25

erreichte,^[128] wurden durch die Verwendung des von seiner Gruppe entwickelten chiralen Phosphorliganden **41** hervorragende chemische und optische Ausbeuten erhalten (Schema 3).^[118]



Schema 3. Atropselektive Synthese von Koropensamin A (**12a**) durch asymmetrische Suzuki-Kupplung unter Verwendung eines chiralen Phosphorliganden.^[118]

Das Konzept einer atrop-diastereoselektiven Biarylkupplung durch die Verwendung eines zusätzlichen chiralen Auxiliars machten sich die Gruppen um Rizzacasa, Lipshutz und Uemura erfolgreich zu Nutze (Schema 4). Während bei Lipshutz *et al.*^[134,135] die Kontrolle der Stereoselektivität der Suzuki-Kupplung durch π -Stacking-Wechselwirkungen gewährleistet wurde (Schema 4a), setzte die Gruppe um Uemura^[136–138] einen planar-chiralen Aren-Chromium-Komplex als chirales Auxiliar ein, um eine interne asymmetrische Induktion während der Kreuzkupplung zu erhalten (Schema 4b). Im Gegensatz zu diesen beiden Möglichkeiten, die hohe chemische und optische Ausbeuten ergaben, konnte Rizzacasa *et al.*^[139–142] eine asymmetrische Biarylkupplung durch eine Oxazolin-vermittelte Grignard-Reaktion erzielen, jedoch mit Schwächen in Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 4c). Bei allen drei Methoden sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die Synthese durch die Einführung und die spätere Abspaltung des Auxiliars zumeist drastisch verlängert und meistens eine breite Anwendbarkeit bedingt durch das passende Substitutionsmuster an Funktionalitäten nicht gegeben ist.

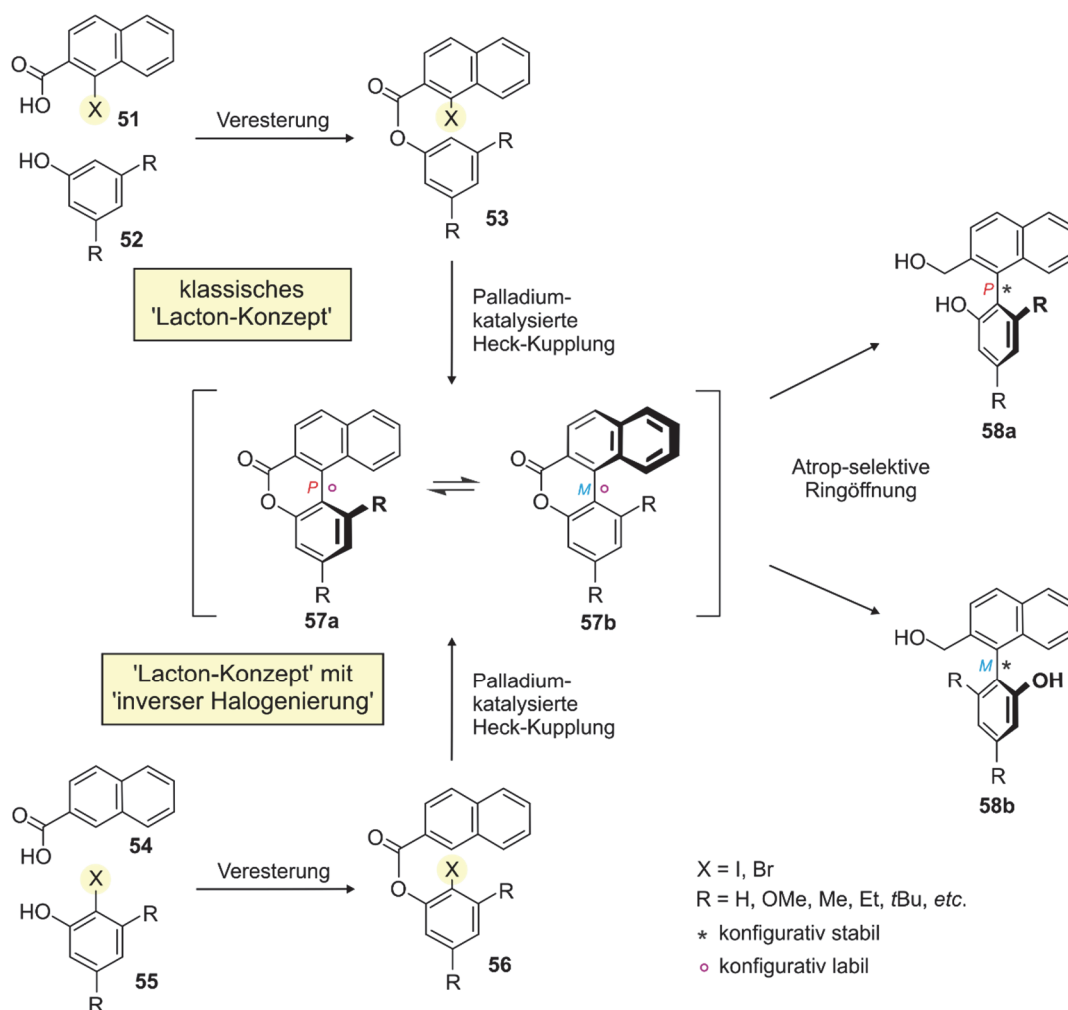


Schema 4. Atropselektive Biarylkupplung zur asymmetrischen Synthese von Naphthylisochinolinen durch Verwendung eines chiralen Auxiliars oder durch interne asymmetrische Induktion.

Eine ganz andere Strategie, die nicht einer intermolekularen Kupplung zugrunde liegt, ist das in unserem Arbeitskreis entwickelte 'Lacton-Konzept'.^[143–148] Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Methoden werden der Aufbau der Biarylachse und die Einführung der stereochemischen Information zeitlich getrennt durchgeführt (Schema 5).

Durch eine Vorfixierung über eine Esterbrücke wie in **53** (Schema 5) werden die beiden Molekülhälften für die nachfolgende Arylkupplung in eine günstige Position gebracht. Durch die intramolekulare Kupplung wird neben einer hohen chemischen Ausbeute auch eine verlässliche *ortho*-Regioselektivität erzielt. Die so erhaltene Lacton-verbrückte Biarylvorstufe **57** ist aufgrund einer sehr geringen Rotationsbarriere konfiguratativ instabil und kann im Zuge

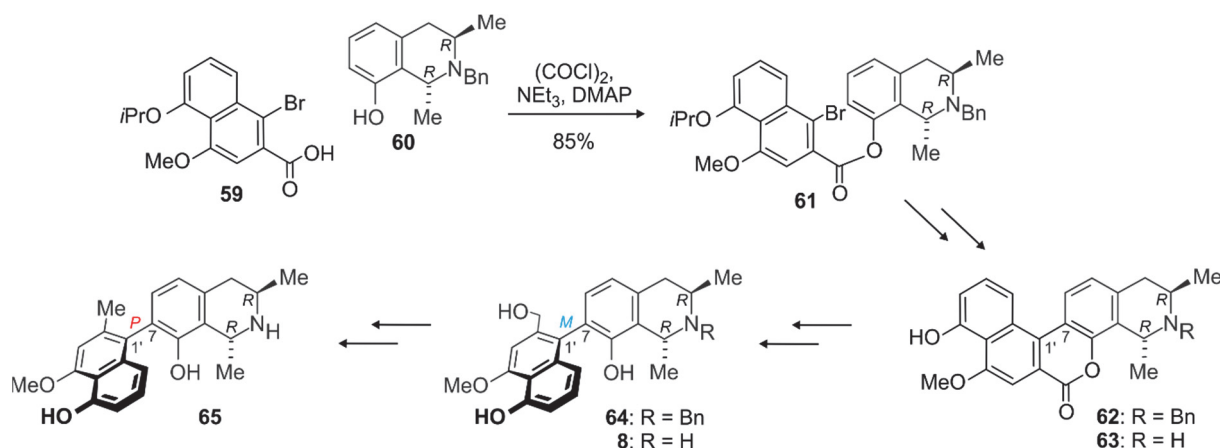
einer dynamischen kinetischen Racematspaltung mit chiralen Nucleophilen stereoselektiv zu konfigurativen stabilen Biarylen des Typ **58** geöffnet werden.



Schema 5. Das Prinzip des 'Lacton-Konzepts'.

Durch die stetige Weiterentwicklung des 'Lacton-Konzepts' konnte auch die Substratbreite vergrößert werden: War zu Beginn eine C₁-Einheit und eine Sauerstofffunktion im Zielmolekül jeweils *ortho* zur Achse noch Voraussetzung für die Anwendbarkeit, konnte dieses Problem durch die nachträgliche Entfernung der Sauerstofffunktion oder der Integration der C₁-Einheit in das spätere Naphthalinsystem gelöst werden.

In den ersten Naphthylisochinolin-Totalsynthesen beschränkte sich das 'Lacton-Konzept' auf die Umsetzung von phenolischen Isochinolin-Bausteinen mit halogenierten Benzoesäuren oder Naphtholsäuren (klassisches 'Lacton-Konzept' in Schema 5). Auf diese Weise konnte eine Vielzahl von Naturstoffen verschiedener Kupplungstypen, wie beispielsweise die 7,1'-verknüpften Alkaloide Dioncolacton (**63**), Dioncopeltin A (**8**) oder 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (**65**), synthetisch zugänglich gemacht werden (Schema 6).^[149]



Schema 6. Synthese der 7,1'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncolacton (**63**), Dioncopeltin A (**8**) und 5'-O-Demethyldioncophyllin A (**65**) mittels des 'Lacton-Konzepts'.^[149]

Für die Darstellung von Naphthylisochinolinen, die über die C-3-Position im Naphthalin mit dem Isochinolin-Baustein verknüpft sind, ist der Orbitalkoeffizient zu gering um eine Metallkatalysierte Kupplung an dieser Position zu ermöglichen.^[150] Aufgrund dessen wurde eine neue Variante des 'Lacton-Konzepts' entwickelt, bei der der Isochinolin-Baustein mit dem Halogen substituiert ist, umso Vertreter wie die beiden 7,3'-gekuppelten Alkaloide Ancistrotectorin und Ancistrocladidin darstellen zu können ('Lacton-Konzept' mit 'inverser Halogenierung' in Schema 5).^[151]

Mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts', das auch die Möglichkeit bietet, andere hochkomplexe rotationsgehinderte Biaryl-naturstoffe mit einer hohen Regio- und Stereoselektivität darzustellen, wurden bereits fünf von sieben der bisher entdeckten Kupplungstypen atropselektiv synthetisiert.^[143,144,146,148]

3.3 Darstellung dimerer Naphthylisochinolin-Alkaloide

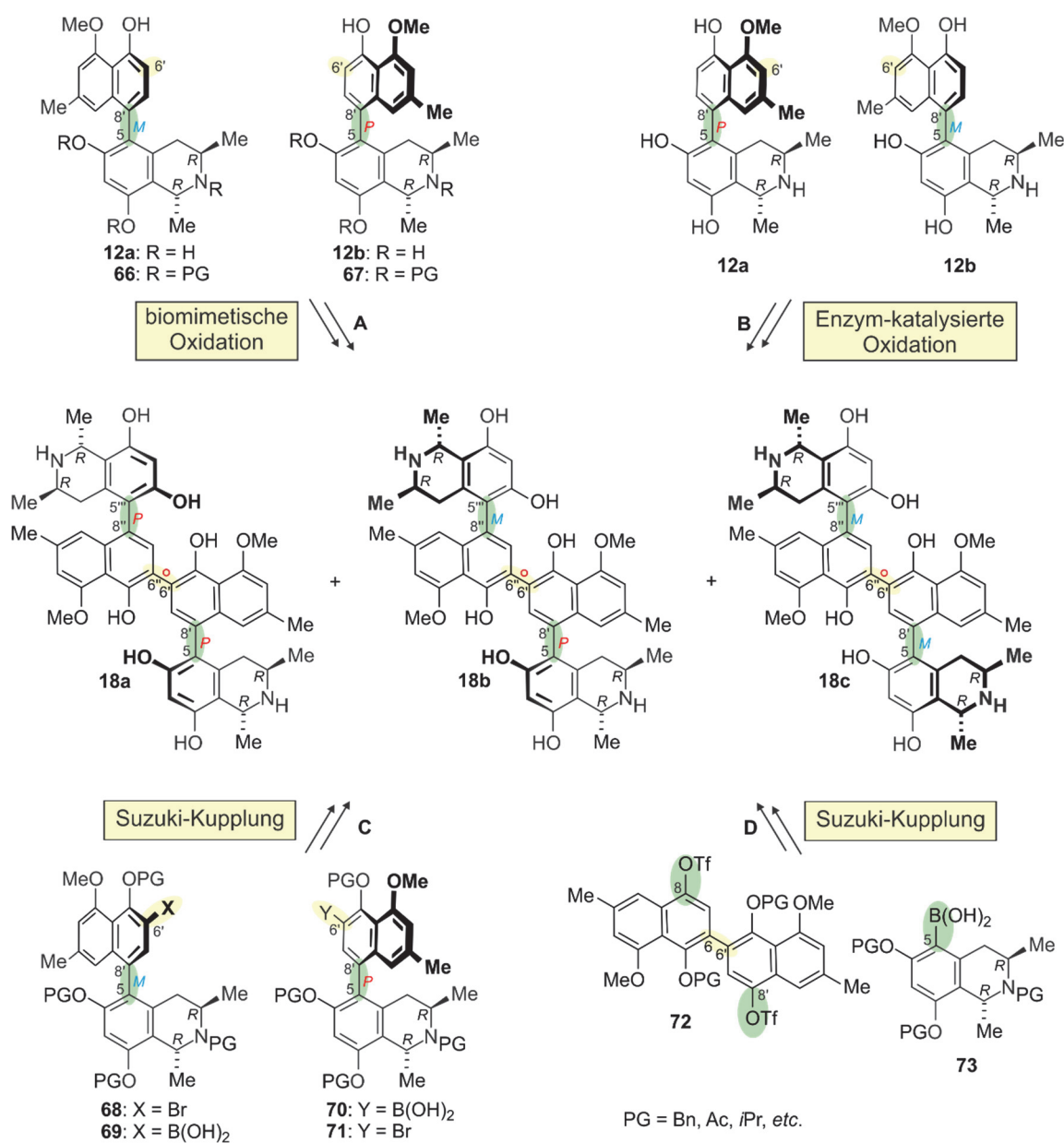
Trotz der stetig steigenden Anzahl an dimeren Naphthylisochinolin, die oftmals in den Pflanzen nur in geringsten Mengen vorkommen und wegen ihrer interessanten pharmakologischen Eigenschaften und Wirkweisen wurden bislang nur wenige natürlich vorkommende dimere Vertreter synthetisch erschlossen: Jozimin A₂ (**1a**),^[47] Mbandakamin A (**19**)^[121] und die Michellamine A (**18a**) und B (**18b**).^[114,118,126,152-155] Vor allem die Darstellung von den beiden Letzteren schien ein lohnenswertes Ziel, da zum einen neben diesen beiden Dimeren auch die entsprechenden monomeren Hälften **12a** und **12b** in Pflanzen wie *A. korupensis*^[156] gefunden wurden und zum anderen das National Cancer Institute eine aussichtsreiche anti-HIV-Aktivität für diese Sekundärmetabolite entdeckt hatte.^[91] Für die

Verwendung der Michellamine als Leitstruktur zur Bekämpfung der Immunschwächekrankheit AIDS war daher die Entwicklung einer Synthesestrategie, die neben der Darstellung der natürlich vorkommenden Verbindungen auch die von Derivaten für gezielte Struktur-Wirkungs-Beziehungen ermöglicht, von entscheidender Bedeutung.

Bei einer der entwickelten Strategien erfolgte die Dimerisierung von geschützten (**66** und **67**) oder ungeschützten Korupensamin-Derivaten (**12a** und **12b**) durch eine biomimetische Oxidation beispielsweise mit Ag_2O oder $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (Schema 7, **A**).^[114,152,155] Neben dieser Imitation der in der Pflanze stattfindenden phenoloxidativen Kupplung war es auch möglich, mit Hilfe von Enzymen, die aus Pflanzenmaterial von drei *Ancistrocladus*-Arten und *T. peltatum* isoliert worden waren, selektiv die Dimerisierung der Korupensamine A (**12a**) und B (**12b**) zu den Michellaminen A (**18a**), B (**18b**) und C (**18c**) zu realisieren (Schema 7, **B**).^[153]

Alternativ zu diesen beiden biomimetischen Strategien (Schema 7, **A** und **B**) wurden zwei weitere Methoden entwickelt (Schema 7, **C** und **D**), die jeweils eine intermolekulare Kupplung als Schlüsselschritt verwendeten. Bei den von Dawson^[126] und Tang^[118] beschriebenen Varianten wurden geeignete Korupensamin-Derivate mit einer Boronsäure (**69** bzw. **70**) bzw. mit einem Halogenid (**68** bzw. **71**) funktionalisiert und anschließend in einer Suzuki-Reaktion selektiv zum gewünschten Quateraryl umgesetzt (Schema 7, **C**). Im Gegensatz dazu wurden in der von Bringmann und Kelly^[154] entwickelten Strategie zuerst die zentrale Binaphthalin-Einheit **72** aufgebaut und anschließend die beiden äußeren Achsen durch eine gleichzeitige, zweifache intermolekulare Kreuzkupplung von **72** mit zwei Molekülen des Isochinolins **73** gebildet (Schema 7, **D**). Abgesehen von Methode **D** können bei allen anderen hier vorgestellten Strategien die Edukte Korupensamin A (**12a**) und/oder B (**12b**) auch per Isolierung aus Pflanzenmaterial gewonnen werden und partialsynthetisch in die erforderliche Synthesestufe überführt werden.

Da Metall-katalysierte Kreuzkupplungen bei zu starker sterischer Hinderung zum Teil sehr schwer zu realisieren sind und die biomimetische Oxidation sehr erfolgreich für die Michellamin-Synthese angewendet wurde, verwirklichte man auch die Totalsynthese von Jozimin A₂ (**1a**)^[47] und sogar auch von Mbandakamin A (**19**)^[121] durch phenoloxidative Kupplung der beiden entsprechenden monomeren Bausteine.



Schema 7. Synthesestrategien zur Darstellung der Michellamine A (**18a**), B (**18b**) und C (**18c**).

3.4 *N,C*-verknüpfte Naphthylisochinolin-Alkaloide

Neben den *C,C*-gekuppelten monomeren und dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden gibt es auch einige wenige Vertreter dieser Naturstoffklasse mit einer *N,C*-Achse (Abbildung 17). Aufgrund dieses neuartigen Kupplungstyps und der hohen antiparasitären Wirksamkeit dieser Sekundärmetabolite war die Entwicklung von totalsynthetischen Zugängen für diese Unterklasse der Naphthylisochinoline erstrebenswert. Im Gegensatz zu den *C,C*-verknüpften Vertretern, deren Darstellung beispielsweise durch Kreuzkupplungen oder mittels des 'Lacton-

Konzepts' realisiert wurden, musste aufgrund dieser neuartigen Verknüpfung über eine Imminium-Aryl-Achse eine neue Methode etabliert werden.

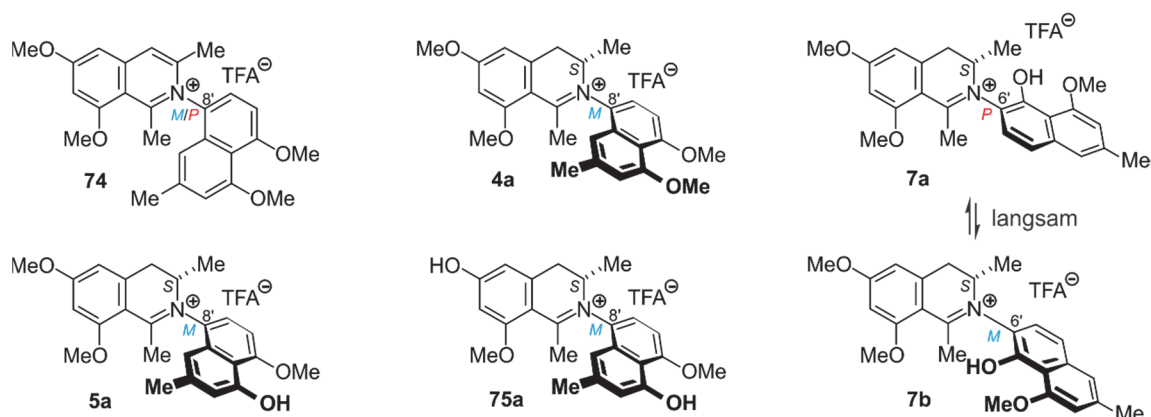
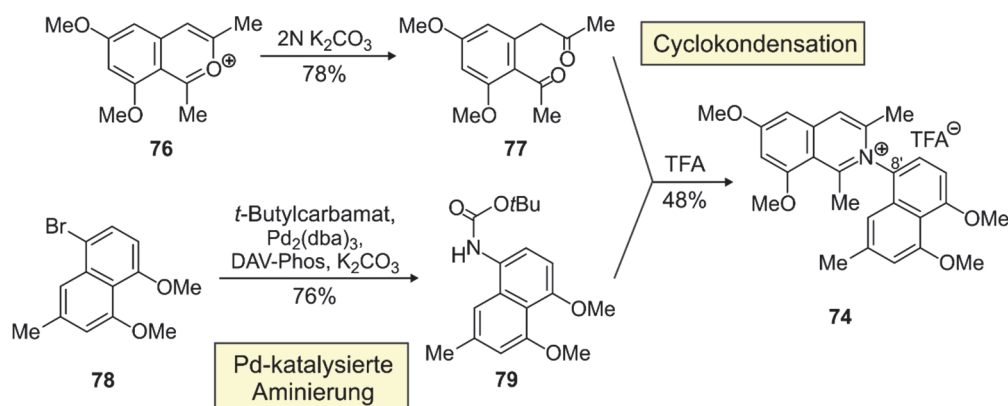


Abbildung 17. *N,C*-verknüpfte Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide: Das voll dehydrierte Ancisheynin (**74**) und die Naphthylidihydroisochinoline Ancistrocladinium A (**4a**), deren phenolische Analoga **5b** und **75a**, sowie Ancistrocladinium B (**7**).

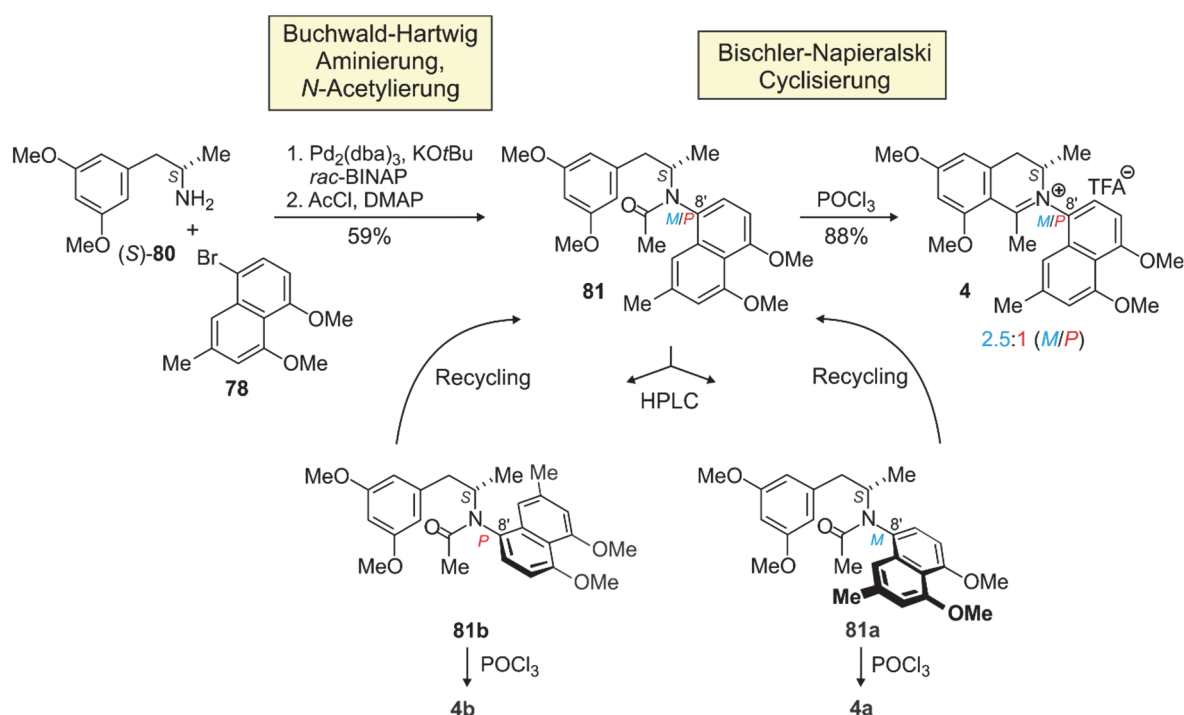
Für das von Butler *et al.* 2003 isolierte und einzige voll dehydrierte *N,C*-verknüpfte Naphthylisochinolin **74** entwickelte unsere Arbeitsgruppe eine Totalsynthese, in der Ancisheynin (**74**) durch eine Cyclokondensation des Diketons **77** mit dem *in situ* gespaltenen *tert*-Butylcarbamat **79** dargestellt wurde (Schema 8).^[157] Das Diketon **77** war leicht zugänglich aus dem entsprechenden Benzopyryllium-Salz **76** war.^[158,159] Aufgrund der Instabilität des eigentlich benötigten Aminonaphthalins wurde dieses als Boc-geschützte Verbindung in einer Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierung aus dem 1-Bromnaphthalin **78** synthetisiert und für die folgende Cycloaddition *in situ* mit TFA zum freien Amin entschützt.



Schema 8. Totalsynthese des voll dehydrierten Ancisheynins (**74**).^[157]

Im Gegensatz dazu war der Aufbau der Naphthylidihydroisochinoline durch das zusätzliche Stereozentrum an C-3 komplexer. Bei der von unserem Arbeitskreis entwickelten Synthesestrategie diente als Schlüsselschritt dieser Totalsynthese eine Buchwald-Hartwig-Aminierung des chiralenamins **80**, das bereits aus etablierten Synthesen der

Tetrahydroisochinolin-Bausteine der *C,C*-verknüpften Vertretern vorhanden war,^[113,115] mit dem Bromnaphthalin **78** (Schema 9).^[115] Durch die Position des Broms im Naphthalin war es möglich, die verschiedenen Kupplungstypen zu verwirklichen. Das aus **80** und **78** entstandene sekundäre Amin wurde anschließend zum Acetamid **81** acetyliert und unter Bischler-Napieralski-Bedingungen zum gewünschten Naphthyldihydroisochinolin **4** cyclisiert, dieses wies ein Atropisomerenverhältnis von 2.5:1 (*M*:*P*) auf. Auf diese Weise war es möglich, das *N,8'*-gekoppelte Ancistrocladinium A (**4**), sein phenolisches Analogon 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) sowie das *N,6'*-gekoppelte Ancistrocladinium B (**7**) darzustellen.^[115,160] Aufgrund der vermuteten Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide durch eine phenoxidative Kupplung waren neben den bereits gefundenen *N,6'*- und *N,8'*-Verknüpfungen auch die sterisch noch stärker gehinderten *N,1'*- und *N,3'*-Kupplungstypen denkbar. Derartige *N,C*-verknüpfte Verbindungen wurden jedoch bislang noch nicht in der Natur entdeckt. Diese unnatürlichen Regioisomere, genannt Ancistrocladinium C (*N,3'*) und D (*N,1'*) wurden nun erstmals mit dieser Strategie erhalten.^[115]

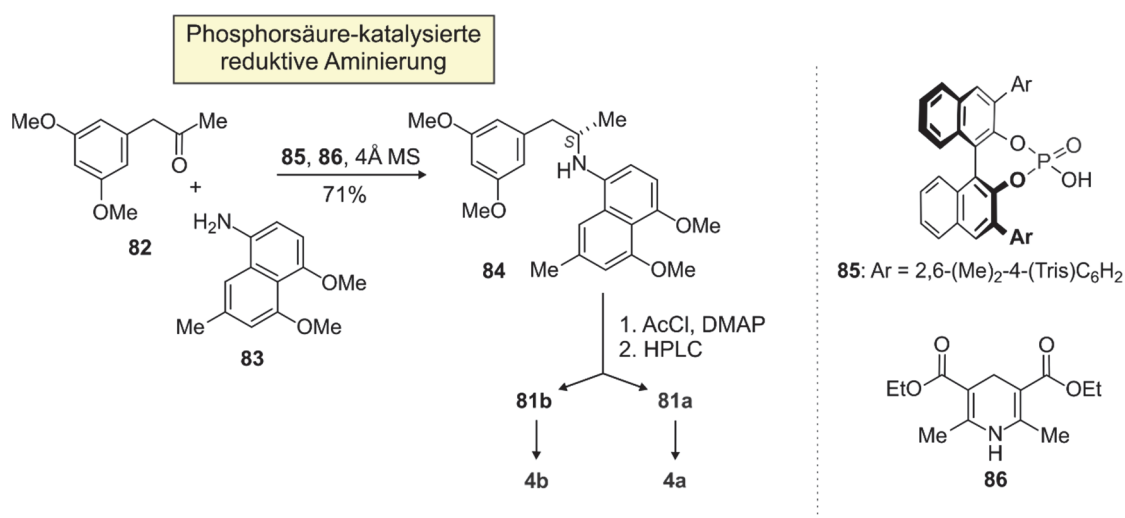


Schema 9. Totalsynthese von Naphthyldihydroisochinolinen am Beispiel vom Ancistrocladinium A (**4**).^[115,161]

Da man bis vor kurzem Ancistrocladinium A (**4**) nicht in seine Atrop-Diastereomere trennen konnte und die Reaktion nur eine Atropselektivität von 2.5:1 zugunsten des (*M*)-konfigurierten Diastereomers lieferte,^[115] wurde eine Möglichkeit gesucht, atropisomeren-reines Material für Biotests bereitzustellen. Untersuchungen zeigten, dass bereits die Amidvorstufe **81** aus zwei stabilen Atrop-Diastereomeren besteht. Durch die chromatographische Trennung und

anschließende separate Cyclisierung der Amide wurden erstmals die nahezu reinen Atrop-Diastereomere **4a** und **4b** erhalten.^[161]

Dieser Synthesestrategie folgend, entwickelte Cheon^[162,163] einen weiteren, ähnlichen synthetischen Zugang. Das Stereozentrum am späteren C-3 wurde nun durch eine asymmetrische reduktive Aminierung mit Hilfe der chiralen Phosphorsäure **85** und dem Hantzsch-Ester **86** aufgebaut (Schema 10).^[162] Nach der Acetylierung wurden auch hier die atropisomeren Acetamide **81** getrennt. Die separate Cyclisierung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid lieferte schließlich die Alkaloide (*P*)-**4** und (*M*)-**4** in Atropisomeren-reiner Form.^[163]



Schema 10. Selektive Synthese von Ancistrocladinium A (**4**) nach Cheon.^[163]

4 Strukturaufklärung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden aus *Ancistrocladus tectorius*

4.1 *Ancistrocladus tectorius* – Potpourri an verschiedensten Naphthylisochinolin-Alkaloiden

Neben Afrika ist Asien, mit sechs von insgesamt 18 botanisch beschriebenen *Ancistrocladus* Species, das Hauptverbreitungsgebiet für die Ancistrocladaceae-Pflanzen.^[66,67,164] Vor allem in Südostasien trifft man auf die kletternden Sträucher oder hölzernen Lianen. Unter ihnen ist die Art *A. tectorius*, die sowohl in Regenwäldern des Tieflands als auch des Gebirgsvorlands wächst, die am meistverbreitete Spezies.^[165,166] Ihr Verteilungsgebiet erstreckt sich von Indien (Inselwelt der Andamanen und Nikobaren) im Westen über Myanmar, Thailand, Laos, Kambodscha, Vietnam, China (Insel Hainan) bis nach Malaysia und Indonesien (Borneo und Sumatra) im Südosten (Abbildung 18).^[67,165,166]



Abbildung 18. Südostasien als Hauptverbreitungsgebiet von *A. tectorius*.

Nicht nur aufgrund ihrer weiten Verbreitung ist *A. tectorius* die meistuntersuchte *Ancistrocladus* Species (Abbildung 19), vor allem ihre biologische Aktivität weckte großes Interesse. So verwendet man in der chinesischen Volksmedizin Extrakte der Pflanze zur Behandlung von Diarrhö, Parasiteninfektionen und Malaria.^[55,96,167] Biologische Studien zur Wirksamkeit von Extrakten der Blätter, Rinde und Wurzeln zeigten eine Vielzahl von

pharmakologischen Wirksamkeiten wie antiplasmodiale,^[168,169] antiparasitäre,^[170] antivirale,^[170] antibakterielle, antifungale^[171] und spasmolytische^[96] Aktivitäten, sowie auch immunsuppressive Effekte kombiniert mit einer entzündungshemmenden Wirkung.^[172,173] In jüngster Zeit geben Untersuchungen zur wachstumshemmenden Aktivität gegen Tumorzellen, sogar *in vivo*,^[60] sowie Wirksamkeit gegen multiresistente Tumor-Zelllinien^[174] Hoffnung auf die Entdeckung möglicher neuer Antikrebswirkstoffe.



Abbildung 19. Fotos von *Ancistrocladus tectorius* (Lour.) Merr. (Fotos AK Bringmann).

Besonders diese vielen pharmakologischen Aktivitäten gaben Anlass zu intensiven phytochemischen Untersuchungen der asiatischen Liane, bei denen eine Vielzahl von unterschiedlichsten Naphthylisochinolin-Alkaloiden entdeckt wurden. Mit über 60 isolierten Sekundärmetaboliten ist *A. tectorius* die meistuntersuchte Spezies dieser Pflanzenfamilie und eine reiche Quelle dieser Naturstoffe mit einer hohen strukturellen Diversität.^[42,49,50,54,55,60,175–181] Im Gegensatz zu den afrikanischen *Ancistrocladus*-Arten produziert *A. tectorius* - wie auch alle anderen asiatischen *Ancistrocladaceae*-Pflanzen - ausschließlich Naphthylisochinolin-Alkaloide mit einer (3*S*)-Konfiguration und einer Sauerstofffunktion an C-6 im Isochinolin-Baustein.^[42,49,50,54,55,60,96,175–180] Von den acht möglichen *C,C*-Kupplungstypen wurde alle sieben bekannten (5,1', 5,3', 5,8', 7,1', 7,3', 7,6' und 7,8') sowie die beiden publizierten *N,C*-Verknüpfungsmöglichkeiten (*N,8'*, *N,6'*) bereits in dieser Liane entdeckt. Neben der Vielzahl an monomeren Vertretern, wie Ancistectorin A₁ (**87**) und Ancistrocladinium A (**4**) wurden auch Dimere wie Shuangancistrotectorin A (**88**) isoliert (Abbildung 20).^[181] Die große strukturelle Vielfalt zeigt sich auch in der Entdeckung von ganz neuartigen Strukturen, wie z. B. den Ancistrotectoquinonen A (**89**) und B (**90**),^[180] bei denen der Isochinolin-Baustein mit einem 1,4-Naphthochinon verknüpft ist, oder den *N,C*-verknüpften pentacyclischen Naphthylisochinolin Ancistrocyclinon A (**91**) und B (**92**).^[59]

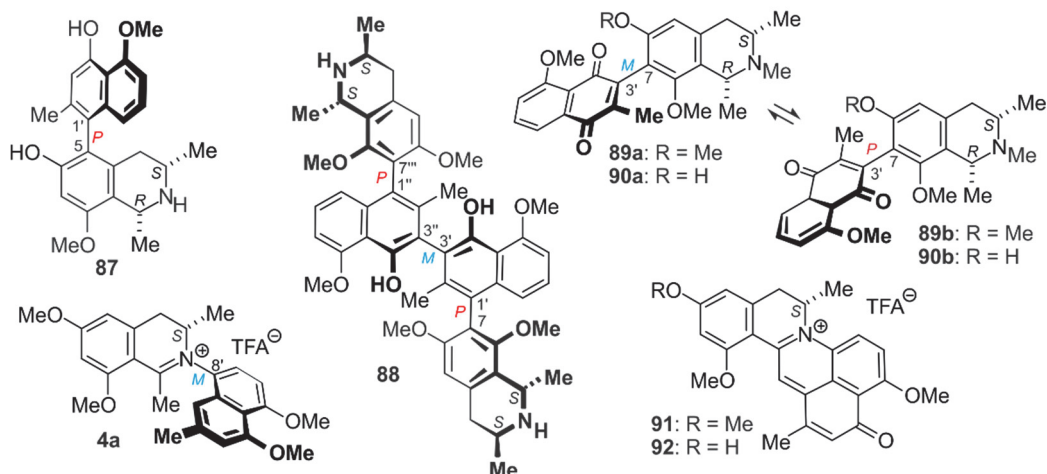


Abbildung 20. Hohe strukturelle Diversität der isolierten Naphthylisochinolin-Alkaloide aus *A. tectorius*: das monomere 5,1'-gekuppelte Ancistrotectorin A₁ (**87**), das *N,C*-verknüpfte Ancistrocladinium A (**4**), das Dimer Shuangancistrotectorin A (**88**), sowie die neuartigen Strukturen der Ancistrotectoquinone A (**89**) und B (**90**) sowie der *N,C*-verknüpften pentacyclischen Ancistrocyclinone A (**91**) und B (**92**).

Aus Zweigen und Rinde von *A. tectorius* aus der Region Ledong in der chinesischen Provinz Hainan isolierte M. Xu in unserem Arbeitskreis erfolgreich eine Reihe verschiedener Minderalkaloide, jedoch wurden nicht alle entdeckten Sekundärmetabolite strukturell bestimmt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die vollständige Strukturaufklärung dieser bereits isolierten Naturstoffe anhand ihrer physikalischen, chromatographischen und vor allem spektroskopischen Daten durchgeführt werden.^[50,54]

4.2 Strukturaufklärung neuer monomerer Naphthylisochinolin-Alkaloide

4.2.1 Ancistectorin D (**93**), ein neues 5,8'-gekoppeltes Alkaloid

Mit Hilfe der hochauflösenden Massenspektrometrie sowie der Anzahl an Signalen im ¹³C-NMR-Spektrum wurde für das erste aus *A. tectorius* isoliert Minderalkaloid die Summenformel C₂₅H₂₇NO₄ bestimmt.

Die Tieffeld-verschobene Methylgruppe an C-1 (2.82 ppm) im ¹H-NMR-Spektrum sowie deren Multiplizität (Singulett) und die Tieffeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals von C-1 (176.0 ppm) gaben erste Hinweise, dass es sich um ein Naphthyl-1,3-dimethyldihydroisochinolin-Alkaloid handelte (Abbildung 21a). Dies wurde durch das Fehlen eines Protonensignals im ¹H-NMR für H-1, das für Tetrahydroisochinoline bei ungefähr 4 ppm auftritt, sowie durch die 'normalen' Signallagen und Multipliett-Mustern von H-3, 3-CH₃ und H₂-4 weiter bestärkt.

Die exakte Masse zusammen mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wiesen auf ein dreifach *O*-methyliertes Naphthylisochinolin hin und lieferten erste Hinweise auf die Position der Biarylachse (Abbildung 21a). Von den Signalen der drei Methoxygruppen (3.84, 4.11 und 4.15 ppm) zeigte nur eines eine deutliche Hochfeldverschiebung. Aufgrund des durch den Ringstromeffekt verursachten Shifts ließ sich schlussfolgern, dass nur bei einer der Methoxygruppen (3.84 ppm) eine Biarylachse benachbart war. Bei einer Kupplung in 7-Position des Isochinolins wären zwei Methoxygruppen benachbart, daher war eine Verknüpfung nur in 5-Position denkbar. Weiterhin wurde dies durch die Hochfeldverschobenen Signale der diastereotopen Protonen an C-4 (2.29 und 2.71 ppm) gestützt.

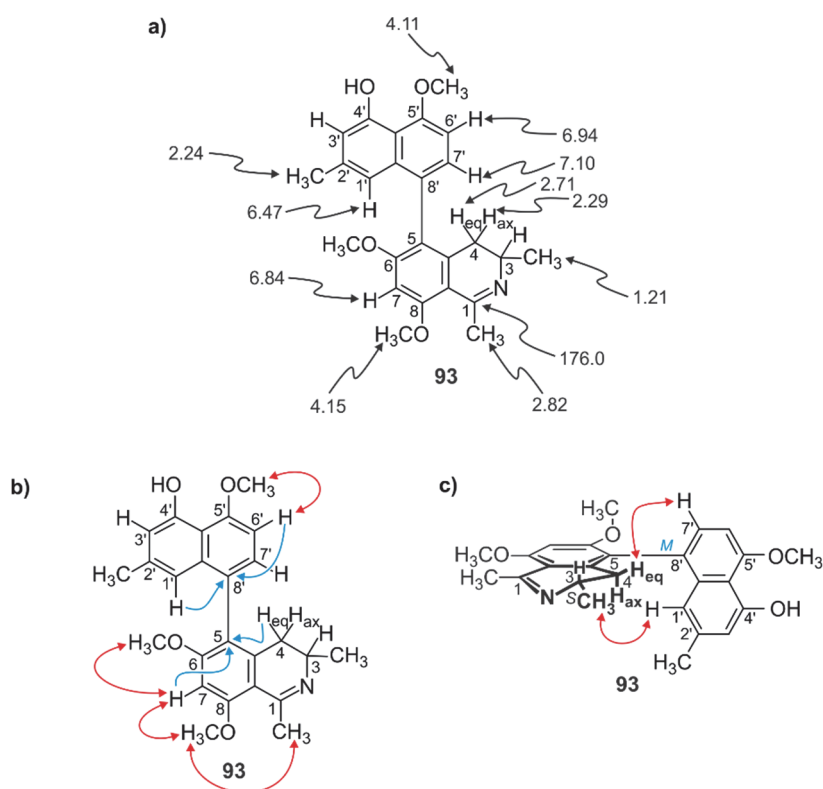


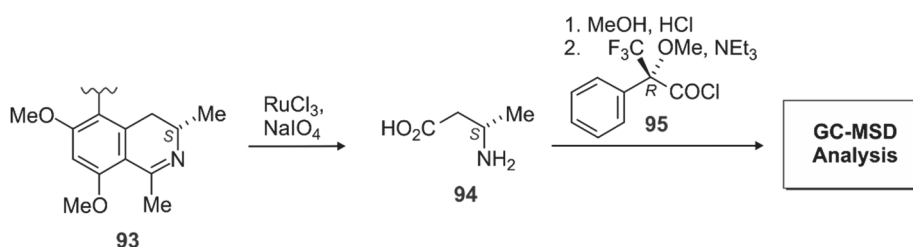
Abbildung 21. a) Ausgewählte chemische Verschiebungen (in ppm); b) H,H-COSY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) sowie c) NOESY-Wechselwirkungen in Ancistectorin D (**93**).

Für den Naphthalin-Baustein wurden die Positionen C-1'- oder C-3'-Position für die Biarylachse ausgeschlossen, da sonst das Signal der 2'-CH₃-Gruppe (2.24 ppm) Hochfeldverschoben sein müsste. Zudem widersprach die 'normale', nicht Hochfeld-verschobene Lage des Signals der Methoxygruppe an C-5' einer Lokalisierung der Biarylachse in C-6'-Position im Naphthalin-Baustein. Somit blieb nur eine 5,8'-Verknüpfung möglich. Eine eindeutige Bestätigung wurde anhand des Spin-Systems der fünf aromatischen Protonen (ein Singulett und vier Dupletts) erhalten. Das Kopplungsmuster wies auf zwei in *meta*-Position zueinander

liegende Protonen, sowie auf zwei zueinander benachbarte Protonen hin und ließ somit nur eine Kupplung von Isochinolin- und Naphthalinteil in C-5- und C-8'-Position zu.

Für die sichere Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR Signale wurden NOESY-, HSQC- und HMBC-Spektren aufgenommen (Abbildung 21b). Anhand der Wechselwirkungen wurden die bereits diskutierten Strukturmerkmale bestätigt. So schlussfolgerte man aus den NOE-Wechselwirkungen von 5'-OCH₃ (4.11 ppm) mit H-6' (6.94 ppm) sowie der NOESY-Serie 6-OCH₃ (3.84 ppm) ↔ H-7 (6.84 ppm) ↔ 8-OCH₃ (4.15 ppm) ↔ 1-CH₃ (2.82 ppm), dass die Methoxygruppen nur an C-5', C-6 und an C-8 lokalisiert sein können (Abbildung 21b). Die Position der Biarylachse wurde weiterhin durch die 3J -HMBC-Kopplung von H-1' (6.47 ppm) und H-6' (6.94 ppm) mit dem quartären Kohlenstoff C-8' (126.3 ppm) belegt sowie durch die Wechselwirkungen von H_{eq}-4 (2.71 ppm) und H-7 (6.84 ppm) zu C-5 (123.6 ppm).

Die absolute Konfiguration des Stereozentrums an C-3 wurde anhand des Ruthenium-katalysierten oxidativen Abbaus mit nachfolgender GC-MS-Analyse der Mosher-Derivate der resultierenden Aminosäuren ermittelt (Schema 11).^[182] Die alleinige Bildung von (*S*)-3-Aminobuttersäure (**94**) erbrachte den Beweis der (*3S*)-Konfiguration des Alkaloids, die auch zu erwarten war, da *A. tectorius* auch sonst ausschließlich (*3S*)-konfigurierte Naphthylisochinoline produziert.



Schema 11. Oxidativer Abbau von Ancistectorin D (**93**) und GC-MS-Analyse der Mosher-Derivate: 1,3-Dimethylhydroisochinoline werden zu 3-Aminobuttersäure (**94**) und zu Alanin abgebaut, nach anschließender Veresterung mit Mosher's Säurechlorid **95**, analysiert man die erhaltenen Diastereomere mit Hilfe von GC-MS und vergleicht die erhaltenen Daten mit entsprechenden Referenzproben.

Ausgehend von dieser Erkenntnis und den NOESY-Wechselwirkungen zwischen H_{eq}-4 und H-7' sowie zwischen 3-CH₃ und H-1' ergab sich für die Achse eine (*M*)-Konfiguration (Abbildung 21c). Zusätzlich wurde dies durch Vergleich des ECD-Spektrums der Verbindung mit dem strukturell ähnlichen 5,8'-gekuppelten und ebenfalls (*M*)-konfigurierten Ancistrotaninanin B (**96a**) weiterhin bestätigt (Abbildung 22, links).^[183] Während bei diesen beiden Verbindungen der Verlauf der Kurven nahezu identisch war, verhielt sich das Spektrum des (*P*)-konfigurierten Ancistroalains A (**96b**), wie erwartet, genau spiegelbildlich (Abbildung 22, rechts).^[184]

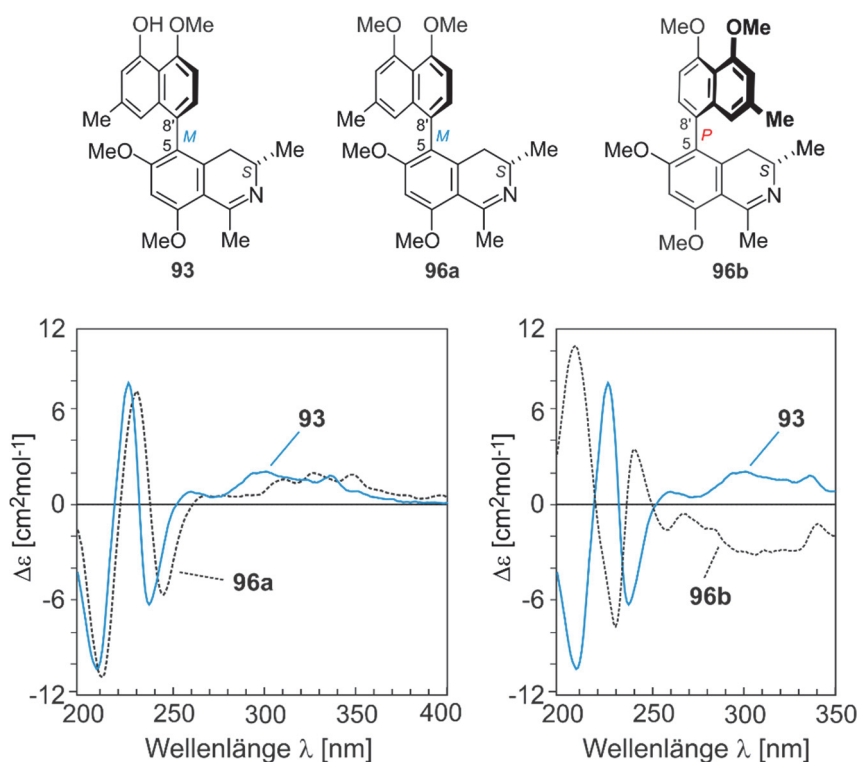


Abbildung 22. Vergleich des ECD-Spektrums von Ancistectorin D (**93**) mit dem von Ancistanzanin B (**96a**, links)^[183] und Ancistroealain A (**96b**, rechts).^[184]

Bereits früher wurden sowohl 5,1'- ('A-Typ'), 7,1'- ('B-Typ') als auch 7,8'- ('C-Typ') verknüpfte Naphthylisochinoline aus *A. tectorius* isoliert.^[168] In Fortführung dieser Alkaloidserie wurde die neue Verbindung **93**, aufgrund ihrer Biarylachse in 5,8'-Position, Ancistectorin D (**93**) benannt. Man könnte **93** alternativ auch als 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrotaninan B bezeichnen, in Anlehnung an die Struktur von Ancistrotaninan B (**96a**), ein 5,8'-konfiguriertes Alkaloid erstmals isoliert aus der ostafrikanischen Pflanze *A. tanzaniensis*.^[183]

4.2.2 Ancistectorin B₂ (**97**), ein neues 7,1'-gekuppeltes Alkaloid

Das zweite Minderalkaloid isoliert aus *A. tectorius* besaß nach massenspektrometrischen Untersuchungen (HRESIMS) die Molekularzusammensetzung C₂₄H₂₇NO₄.

Aus dem ¹H-NMR-Spektrum wurde bereits aus der Lage sowie aus den Multiplizitäten der beiden Methylgruppen an C-1 (52.4 ppm) und C-3 (51.2 ppm) sowie der beiden Protonen H-1 (4.69 ppm, Quartett) und H-3 (3.53 ppm, Multipllett) geschlossen, dass es sich bei dieser Verbindung um ein Naphthyl-1,3-dimethyltetrahydroisochinolin-Alkaloid handelte (Abbildung 23a).

Aufgrund der NOE-Wechselwirkungen zwischen H-1 (4.69 ppm) und H-3 (3.53 ppm) wurde die relative Konfiguration an C-1 versus C-3 im Isochinolin als *cis* bestimmt (Abbildung 23c). Jedoch wurden keine NOE-Wechselwirkungen zwischen den beiden Bausteinen zur Bestimmung der relativen axialen Konfiguration identifiziert. Die eindeutige Bestimmung der absoluten Konfiguration an der Achse erfolgte durch Vergleich des ECD-Spektrums mit dem von 6-*O*-Methylancistectorine B₁ (**98**).^[54] Aufgrund der guten Übereinstimmung der beiden ECD-Spektren wurde auf eine gleiche räumliche Anordnung an der Achse geschlussfolgert (Abbildung 24). Der oxidative Abbau erbrachte eine (*S*)-Konfiguration an C-3.^[182] Das (1*R*,3*S*,7*M*)-konfigurierte Minderalkaloid wurde in Fortsetzung der aus *A. tectorius* isolierten 7,1'-verknüpften Alkaloide ('Typ B')^[179] Ancistectorin B₂ (**97**) benannt.

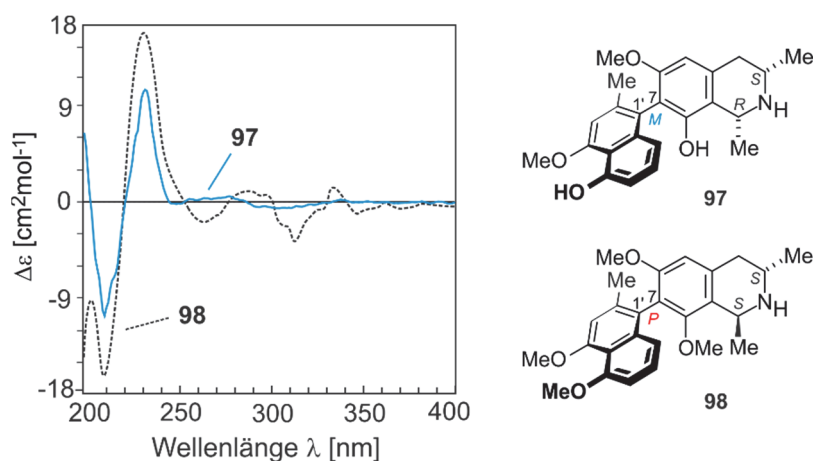


Abbildung 24. Vergleich des ECD-Spektrums von Ancistectorin B₂ (**97**) mit dem von 6-*O*-Methylancistectorin B₁ (**98**).^[54]

4.2.3 Ancistroclin (**99**), ein bekanntes 5,1'-gekuppeltes Alkaloid

Für das dritte isolierte Minderalkaloid führte die exakte Masse sowie die Anzahl der Signale im ¹³C-NMR-Spektrum zu der Summenformel C₂₆H₃₁NO₄. Mit Hilfe von NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurde anhand des Quartetts der Methingruppe an C-1 (4.66 ppm) und der beiden Dubletts der Methylgruppen an C-1 (1.72 ppm) und C-3 (1.25 ppm) auf ein Naphthyltetrahydroisochinolin-Alkaloid geschlossen.

Die Kupplungsposition der Biarylachse musste aufgrund der durch den Ringstromeffekt verursachten Hochfeld-Verschiebung der Methylgruppe an C-2' (2.15 ppm) in der Naphthalin-Einheit entweder an C-1 oder an C-3 lokalisiert sein. Weiterhin wurde dies durch das typische Spin-Kopplungsmuster von drei benachbarten aromatischen Protonen - zwei Dubletts (6.87 und 6.76 ppm) und einem Pseudo-Triplett (7.21 ppm) - im ¹H-NMR-Spektrum bestätigt (Abbildung

25a). Die NOE-Interaktionen der Serie H-8' (6.76 ppm) \leftrightarrow H-7' (7.21 ppm) \leftrightarrow H-6' (6.87 ppm) \leftrightarrow 5'-OCH₃ (3.92 ppm) und der Sequenz 4'-OCH₃ (3.97 ppm) \leftrightarrow H-3' (6.93 ppm) \leftrightarrow 2'-CH₃ (2.15 ppm) schlossen eine Kupplungsposition an C-3' aus und ließen eine Verknüpfung der Hälften nur über die C-1'-Position zu (Abbildung 25c).

Die exakte Masse in Kombination mit dem ¹H-NMR-Spektrum wiesen auf drei Methoxygruppen (3.92, 3.92 und 3.97 ppm) hin, wovon keine eine Hochfeld-Verschiebung zeigte, wie sie bei einer Nähe zur Biarylachse zu erwarten gewesen wäre. Dies konnte nur möglich sein, wenn die Methoxygruppe im Isochinolin-Teil an C-8 war und die Achse an C-5. Dieser Verdacht wurde durch die Hochfeld-verschobenen Signale der diastereotopen Protonen an C-4 (2.17 und 2.42 ppm) gestützt (Abbildung 25a).

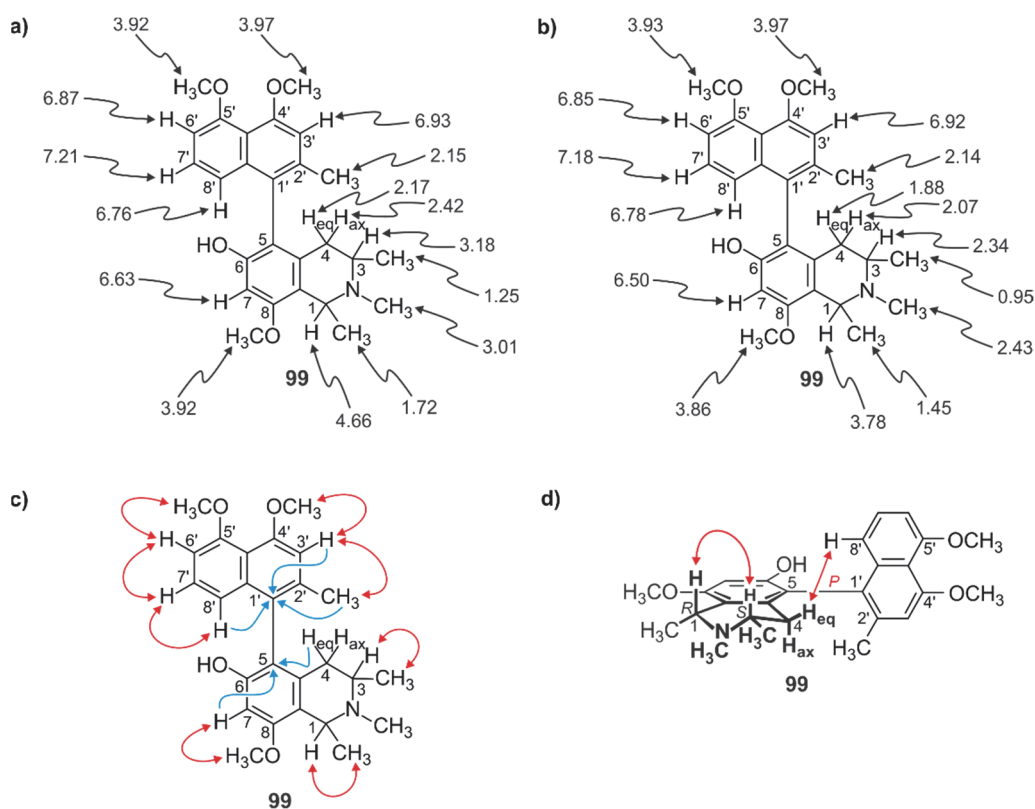


Abbildung 25. Ausgewählte chemische Verschiebungen (in ppm) a) der ersten Fraktion und b) der zweiten Fraktion; c) H,H-COSY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) sowie d) NOESY-Wechselwirkungen in Ancistroclin (**99**).

Die relative Konfiguration der Methylgruppen an C-1 versus C-3 wurde durch NOE-Wechselwirkungen zwischen H-1 (4.66 ppm) und H-3 (3.18 ppm) als *cis* bestimmt (Abbildung 25d). In Kombination mit dem Resultat des oxidativen Abbaus^[182] ergab sich somit eine (1*R*,3*S*)-konfigurierte Isochinolin-Hälfte. Die Zuordnung der Achsenkonfiguration erfolgte zum einen durch NOESY-Wechselwirkungen zwischen H_{eq}-4 (2.17 ppm) und H-8' (6.76 ppm) als auch durch Vergleich des ECD-Spektrums mit dem des (*P*)-konfigurierten Ancistrocladins

(**14a**, Abbildung 26, links) und dem des (*M*)-konfigurierten Hamatins (**14b**, Abbildung 26, rechts). Beide Befunde wiesen übereinstimmend auf eine (*P*)-konfigurierte Biarylachse hin.

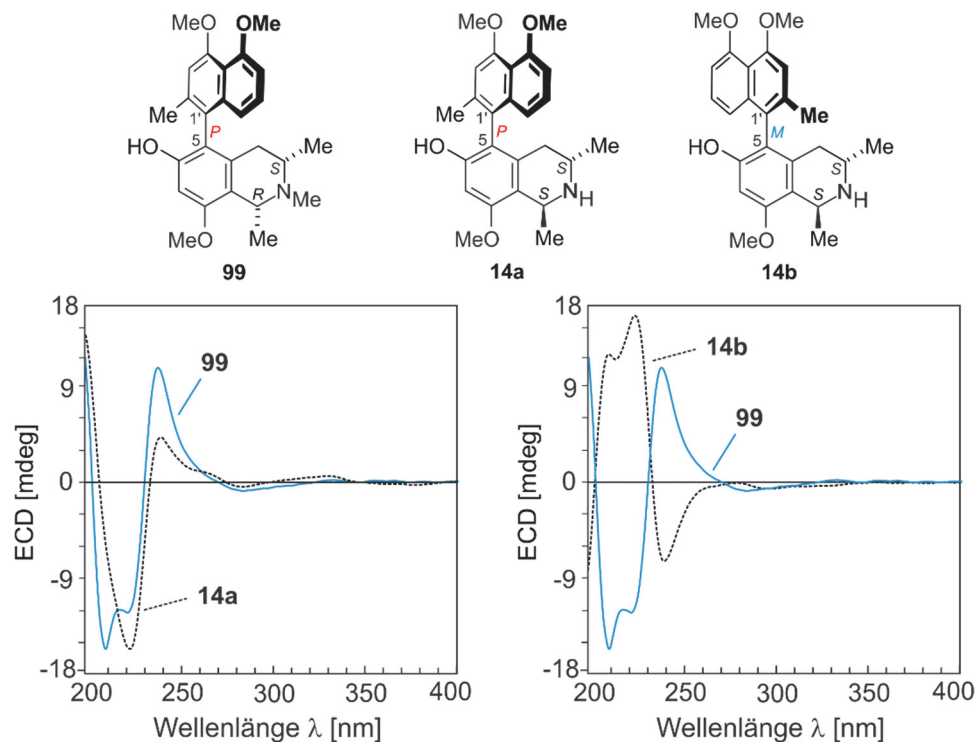


Abbildung 26. Vergleich des ECD-Spektrums von Ancistroclin (**99**) mit dem von Ancistrocladin (**14a**, links) und Hamatin (**14b**, rechts).

Zusammengenommen ergaben die Ergebnisse jedoch die Struktur des literaturbekannten 5,1'-verknüpften Ancistroclins (**99**), dessen ^1H - und ^{13}C -Verschiebungen allerdings von den publizierten Daten deutlich abwichen (Abbildung 27). Außerdem war dieser bekannte Sekundärmetabolit bereits in einer anderen Fraktion dieser Isolierarbeit gefunden worden. Auch hier ergab die Aufklärung der Struktur, bedingt durch dieselben NOE-Wechselwirkungen, den gleichen Naturstoff, jedoch passten an dieser Stelle die spektroskopischen Daten bedeutend besser mit denen in der Literatur^[175,185] überein.

Da die Struktur bei beiden Fraktionen sicher schien, musste es eine andere Erklärung geben, wie zwei unterschiedliche spektroskopische Datensätze zu ein und derselben Struktur führen konnten. Bei näherer Betrachtung des ^1H -Spektrums ließ sich erkennen, dass nur die Signale der Isochinolin-Protonen verschoben waren, während die Signale im Naphthalin-Teil identisch waren (Abbildung 27). Da die Unterschiede sich fast ausschließlich auf die Isochinolin-Hälfte begrenzten, wurde ein möglicher Einfluss des pH-Werts auf die chemische Verschiebung dieser Verbindung im NMR-Spektrum untersucht. Es zeigte sich, dass die Protonierung des tertiärenamins unter Ausbildung einer stabilen Ammoniumverbindung in stark veränderten spektroskopischen Eigenschaften resultierte. Im ^1H -Spektrum wurde eine deutliche Tieffeld-

Verschiebung der Signale beobachtet (Abbildung 27, oben). Beide Fraktionen ließen sich durch entsprechende Zugabe von aciden oder basischen Reagenzien ineinander überführen. Diese Untersuchungen demonstrierten die starke pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung im Falle der Naphthylisochinolin-Alkaloide.

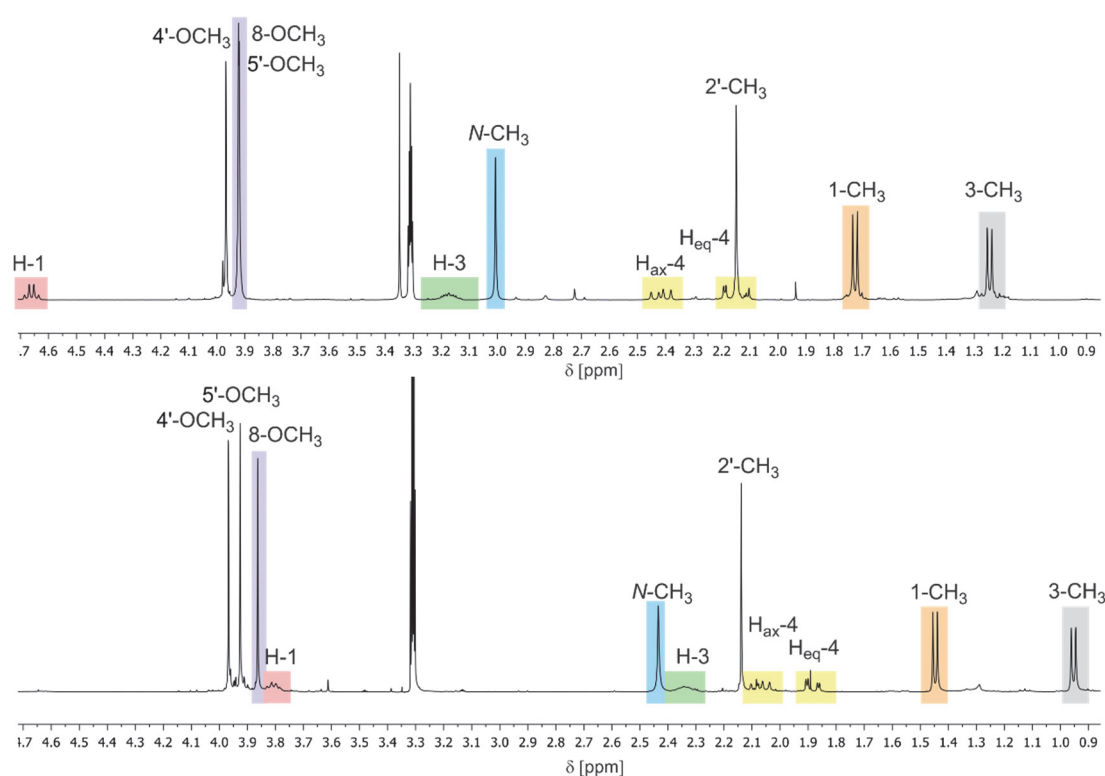


Abbildung 27. Ausschnitt des ^1H -Spektrums von Ancistroclin (**99**) isoliert aus zwei verschiedenen Fraktionen einer Isolierarbeit bei gleicher Aufarbeitung.

4.2.4 Ancistrobenomin B (**100**), ein neues 5,8'-gekuppeltes Alkaloid

Für das nächste unbekannte Alkaloid ergab die exakte Masse die Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Das ^1H -Spektrum zeigte die typischen Signale eines dehydrierten Naphthylisochinolin-Alkaloids bei gleichzeitiger Abwesenheit der sonst üblichen zwei Dubletts der aliphatischen Methylgruppen an C-1 und C-3 bei etwa 1.10 ppm bzw. 1.90 ppm sowie des fehlenden Multipletts von H-3 im Bereich von 3.20 bis 4.00 ppm. Darüber hinaus waren keine für Naphthyltetra- oder Naphthyldihydroisochinoline charakteristischen Signale von diastereotopen Protonen an C-4 zu erkennen, sondern das dadurch bedingte Auftreten eines zusätzlichen aromatischen Singulets (6.89 ppm). Dies wies auf eine vollständig dehydrierte Isochinolin-Einheit hin, was zusätzlich durch die Tieffeld-Verschiebung des ^{13}C -Signals von C-1 (159.3 ppm), C-3 (145.2 ppm) und C-4 (117.0 ppm), sowie des ^1H -Signals der Methylgruppe an C-1 (3.30) erhärtet wurde (Abbildung 28a).

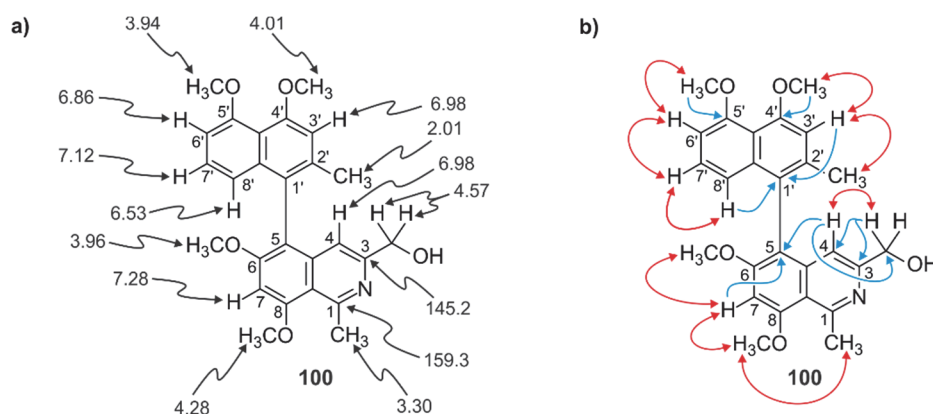


Abbildung 28. a) Ausgewählte chemische Verschiebungen (in ppm); b) H,H-COSY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) in Ancistrobenomin B (**100**).

Das ¹H-Spektrum wies darauf hin, dass das neue Alkaloid vier Methoxygruppen (3.94, 3.96, 4.01 und 4.28 ppm) besaß. Bedingt durch ihre charakteristische ¹H-Verschiebung und durch die NOESY-Korrelation sowohl von 6-OCH₃ (3.96 ppm) als auch von 8-OCH₃ (4.28 ppm) zu H-7 (7.28 ppm) wurden zwei dieser Methoxy-Gruppen in der Isochinolin-Hälfte lokalisiert (Abbildung 28b). Die anderen beiden Methoxygruppen wurden durch die NOESY-Wechselwirkungen zu H-6' (6.86 ppm) und H-3' (6.98 ppm) eindeutig der C-5'- und der C-4'-Position in der Naphthalin-Einheit zugeordnet. Die fünfte Sauerstofffunktion musste, aufgrund der ¹H-Verschiebung (4.57 ppm) und des Tieffeld-verschobenen ¹³C-Signals (60.7 ppm) einer Methylengruppe, eine freie Hydroxygruppe in Form einer Hydroxymethyleinheit sein. Die Position dieser CH₂OH-Gruppe wurde durch die NOESY-Korrelationen der zwei Protonen mit H-4 (6.98 ppm) sowie durch die HMBC-Wechselwirkungen zu C-4 (117.0 ppm) und dem quartären Kohlenstoff an C-3 (145.2 ppm) an C-3 lokalisiert. Eine HMBC-Wechselwirkung von H-4 (6.98 ppm) zu dem C-Atom der Hydroxymethylgruppe (60.7 ppm) bestätigte diese Annahme. Der entsprechende voll dehydrierte Isochinolin-Baustein mit einer Hydroxymethylgruppe an C-3 war bereits aus derselben Pflanze, *A. tectorius*, isoliert worden.^[186]

Als Kupplungsposition für die Biarylachse kam aufgrund der NOESY-Korrelationen von H-7 (7.28 ppm) mit den beiden Methoxygruppen an C-6 (3.96 ppm) und C-8 (4.28 ppm) nur die C-5-Position im Isochinolin in Frage (Abbildung 28b). Diese Annahme wurde durch eine ³J-HMBC-Kopplung von H-7 (7.28 ppm) und H-4 (6.98 ppm) zum quartären C-Atom an C-5 (116.5 ppm) bestätigt. Aufgrund der NOESY-Sequenzen H-8' (6.53 ppm) ↔ H-7' (7.12 ppm) ↔ H-6' (6.86 ppm) ↔ 5'-OCH₃ (3.94 ppm) und 4'-OCH₃ (4.01 ppm) ↔ H-3' (6.98 ppm) ↔ 2'-CH₃ (2.01 ppm) musste die Achse in der Naphthalin-Einheit an der C-1'-Position lokalisiert sein. Durch die HMBC-Wechselwirkungen von H-8' (6.53 ppm) und H-3' (6.98 ppm) zu dem quartären C-1' (122.8 ppm) wurde diese Zuordnung abgesichert. Folglich ergab sich ein 5,1'-

verknüpftes Naphthylisochinolin-Alkaloid mit einem sehr selten vorkommenden vollständig dehydrierten Isochinolinrest und einer Hydroxymethylfunktion an C-3. Aufgrund der engen strukturellen Ähnlichkeit mit dem aus *A. benomensis*^[187] und *A. cochinchinensis* isolierten^[83] Ancistrobenomin A (**101**) wurde die neue Verbindung Ancistrobenomin B (**100**) benannt.

Die absolute Konfiguration des einzigen stereogenen Elements dieser Verbindung, der Biarylachse, wurde durch Vergleich mit dem ECD-Spektrum von **100** mit dem des (*M*)-konfigurierten Ancistrobenomin A (**101**), das nahezu identisch war, ebenfalls als (*M*) bestimmt.

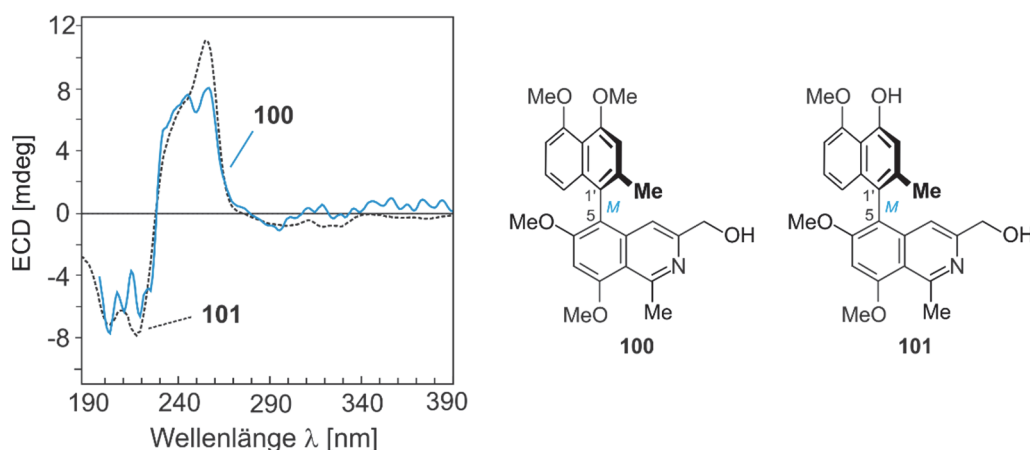


Abbildung 29. Vergleich des ECD-Spektrums von Ancistrobenomin B (**100**) mit dem von Ancistrobenomin A (**101**).^[187]

4.2.5 Ancistrobenomin C (**102**), ein neues 5,8'-gekoppeltes Alkaloid

Die spektroskopischen Daten des nächsten Minderalkaloids waren denen des vorher strukturell aufgeklärten Ancistrobenomin B (**100**) sehr ähnlich. Ebenso wie für **102** wies das ¹H-NMR-Spektrum die Signale eines voll dehydrierten Naphthylisochinolins mit einer Hydroxymethylgruppe an C-3, bedingt durch ein Tieffeld-verschobenes ¹H- (4.56 ppm) und ¹³C-Signal (60.7 ppm) für die Methylengruppe, auf (Abbildung 30a). Die massenspektrometrische Untersuchung der Verbindung **102** ergab mit C₂₅H₂₅NO₅ (*m/z* 419.5) als Summenformel in Vergleich zu **100** eine um 14 u geringere Masse, was einem CH₂-Verlust z.B. durch *O*-Demethylierung entspräche.

Der größte Unterschied in den NMR-Spektren von **100** zu **102** war neben der Verschiebung von einigen ¹H- und ¹³C-Signalen, wie denen von C-7 (102.5 ppm), H-7 (7.05 ppm) und C-5 (114.4 ppm), sowie dem Fehlen einer Methoxygruppe im Bereich von 3.80 bis 4.30 ppm. Aufgrund von NOE-Wechselwirkungen von H-6' (6.87 ppm) zu 5'-OCH₃ (3.94 ppm), von H-

3' (6.99 ppm) zu 4'-OCH₃ (4.01 ppm) sowie von 8-OCH₃ (4.17 ppm) zu H-7 (7.05 ppm) und zu 1-CH₃ (3.25 ppm) wurde die freie Hydroxyfunktion an C-6 lokalisiert (Abbildung 30b). In Fortsetzung der Serien von voll dehydrierten Naphthylisochinolininen mit einer Hydroxymethylgruppe an C-3 wurde das neue Alkaloid Ancistrobenomin C (**102**) genannt.

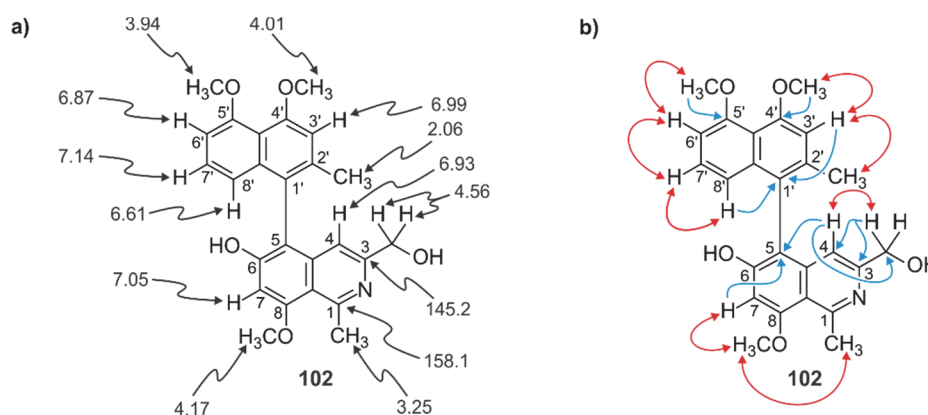


Abbildung 30. a) Ausgewählte chemische Verschiebungen (in ppm); b) H,H-COSY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) in Ancistrobenomin C (**102**).

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde das ECD-Spektrum von **102** mit dem des ebenfalls 5,1'-konfigurierten Alkaloids **100** verglichen (Abbildung 31). Durch die sehr gute Übereinstimmung der Spektren ergab sich bei der neuen Verbindung ebenfalls eine (*M*)-Konfiguration an der Biarylachse, wie für **100**.

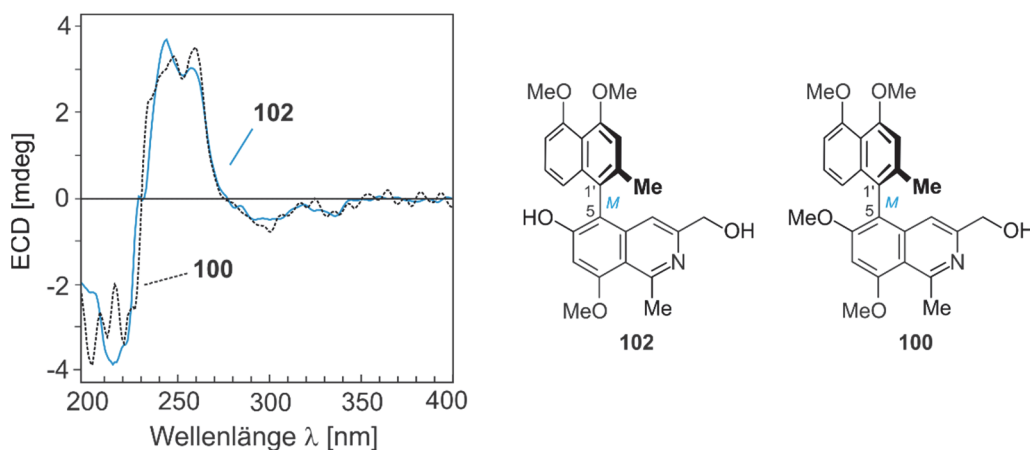


Abbildung 31. Vergleich des ECD-Spektrums von Ancistrobenomin C (**102**) mit dem von Ancistrobenomin B (**100**).^[50]

4.2.6 6-O-Demethylancistrocladinium B (**103**), ein neues *N*,6'-gekoppeltes Alkaloid

Das letzte Minderalkaloid wurde als Gemisch zweier Basislinien-getrennter Peaks in einem Verhältnis von annähernd 1:1 isoliert. Es zeigte sich, dass bei der Anreicherung eines Peaks bei Raumtemperatur eine Umwandlung zu dem anderen Peak stattfand, bis sich wieder ein

Gleichgewicht eingestellt hatte. Diese Situation war bereits bei konfigurativen labilen Naphthylisochinolin-Alkaloiden wie Dioncophyllin E (**37**)^[188] oder Ancistrocladinium B (**7**)^[184] bei denen beide Atrop-Diastereomere in einem thermodynamisch kontrolliertem Gleichgewicht vorliegen, beobachtet worden.

Die sehr lange Retentionszeit an RP₁₈-HPLC-Säulenmaterial, zusammen mit dem bathochrom verschobenen zweiten Maximum im UV-Spektrum und der exakten Masse von C₂₄H₂₆NO₄⁺, die auf eine kationische Verbindung hindeuteten, sprachen dafür, dass es sich um einen neuen Vertreter der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide handelte. Auf die Verwandtschaft zu dem *N,6'*-gekoppelten Ancistrocladinium B (**7**) wurde durch das Vorhandensein der zwei Basislinien-getrennten Peaks, die sich bei Raumtemperatur ineinander umwandeln, und durch die sehr ähnlichen ¹H- und ¹³C-Spektren geschlussfolgert.^[187] Im Vergleich zu **7** betrug die Masse des isolierten Minderalkaloids 14 u weniger, was beispielsweise einem Derivat von **7** mit zwei statt nur einer freien, nicht *O*-methylierten Sauerstofffunktion entspräche. Im Einklang dazu wies das ¹H-NMR-Spektrum, zusammen mit der exakten Masse, auf ein nur zweifach *O*-methyliertes (3.99 und 4.12 ppm) Naphthylisochinolin hin.

Die NMR-spektroskopischen Daten des langsamer eluierenden Peaks waren denen des Peaks **A** sehr ähnlich, mit ein paar Unterschieden in den ¹H- und ¹³C-Verschiebungen. Untersuchungen der angereicherten Fraktionen von Peak **A** und Peak **B**, zeigten eindeutig, dass beide Verbindungen die gleiche Konstitution besaßen. Für die Strukturaufklärung bezog man sich im Folgenden exemplarisch auf die Werte des schneller eluierenden Peaks **A**. Die Korrelationen der Verbindungen der einzelnen Peaks waren bis auf einige Ausnahmen, die für die spätere Zuordnung der axialen Konfiguration relevant waren, identisch.

Wie bei Ancistrocladinium A (**4**), seinen phenolischen Analoga (**5** und **75**) und Ancistrocladinium B (**7**) handelte es sich, bedingt durch die Tieffeld-verschobene Methylgruppe an C-1 (2.63 ppm) im ¹H-NMR-Spektrum, sowie aufgrund deren Multiplizität (Singulett), als auch wegen der Tieffeldverschiebung des ¹³C-NMR-Signals von C-1 (176.4 ppm), um ein Naphthyl-1,3-dimethyldihydroisochinolin-Alkaloid (Abbildung 32a und b).

Im Vergleich zu **7** waren die Signale der Protonen an C-5 (6.52 ppm) und C-7 (6.57 ppm) Hochfeld-verschoben und zeigten keine NOE-Wechselwirkungen mit der funktionellen Gruppe an C-6. Aufgrund der NOE-Wechselwirkungen zwischen 7-H (6.57 ppm) ↔ 8-OCH₃ (3.99 ppm) ↔ 1-CH₃ (2.63 ppm) musste die Hochfeld-verschobene Methoxygruppe (3.99 ppm)

in 8-Position im Isochinolin lokalisiert sein (Abbildung 32c). Folglich befand sich im Gegensatz zu **7** anstelle einer Methoxygruppe eine Hydroxygruppe an C-6. Dieses Substitutionsmuster im Isochinolin war bereits zuvor bei dem *N,C*-gekuppelten Vertreter 4',6-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**75**) entdeckt worden. Die NOESY-Wechselwirkungen von 7'-H (7.44 ppm) ↔ 8'-H (7.48 ppm) ↔ 1'-H (7.35 ppm) ↔ 2'-CH₃ (2.52 ppm) ↔ 3'-H (7.00 ppm) ↔ 4'-OCH₃ (4.12 ppm) und die Tatsache, dass H-8' (7.48 ppm) eine ³*J*-HMBC- und H-7' (7.44 ppm) eine ²*J*-HMBC-Kopplung zum quartären C-Atom an C-6' (122.5 ppm) zeigten (Abbildung 32c), bestätigten das identische Substitutions- und Kupplungsmuster der isolierten Verbindung im Vergleich zu Ancistrocladinium B (**7**).^[84]

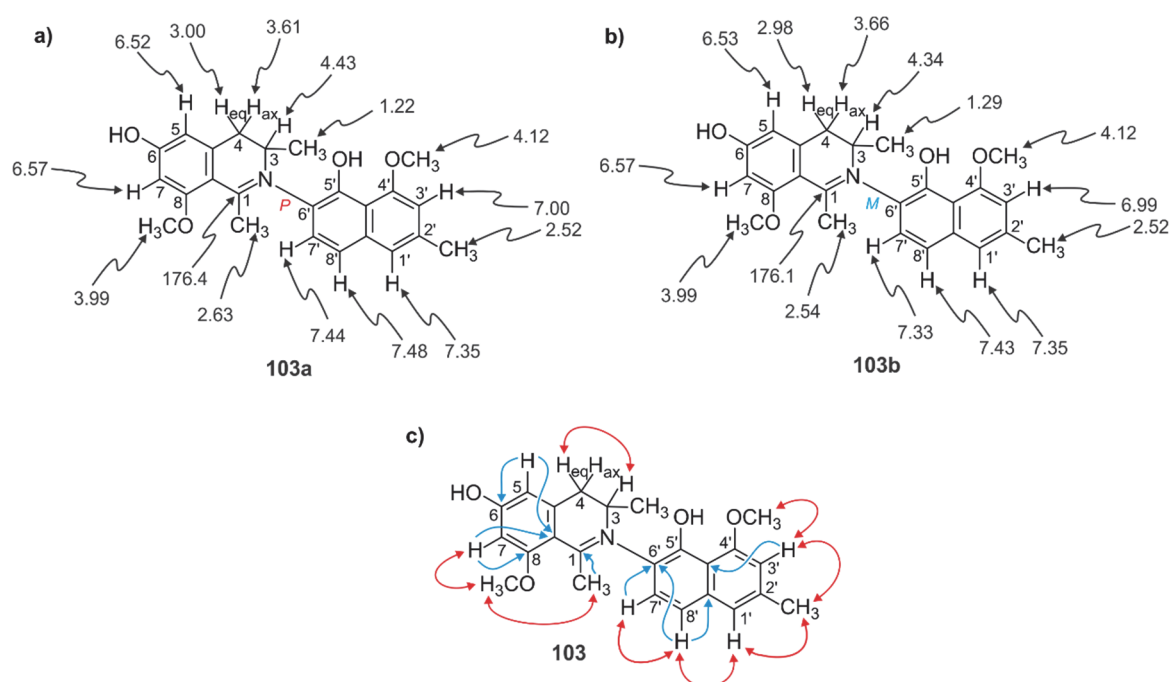


Abbildung 32. Ausgewählte chemische Verschiebungen (in ppm) a) des (*P*)-konfigurierten und b) des (*M*)-konfigurierten 6-*O*-Demethylancistrocladiniums B (**103**); c) H,H-COSY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile).

Die absolute Konfiguration an C-3 wurde eindeutig durch das Ruthenium-katalysierte Abbauverfahren^[182] bestimmt. Im Einklang mit allen anderen *N,C*-gekuppelten Naphthyldihydroisochinolininen wurde eine (*3S*)-Konfiguration nachgewiesen. Basierend auf diesem Ergebnis wurde anhand von NMR-Korrelationen die Konfiguration an der Achse aufgeklärt (Abbildung 33). Für die schneller eluierende Verbindung wiesen die NOE-Wechselwirkungen zwischen 3-H (4.43 ppm) und 7'-H (7.44 ppm) auf eine (*P*)-Konfiguration an der Iminium-Arylachse hin. Die langsamer eluierende Verbindung wurde durch die NOE-Wechselwirkungen zwischen 3-CH₃ (1.29 ppm) und 7'-H (7.33 ppm) eindeutig als (*M*)-konfiguriert bestimmt.

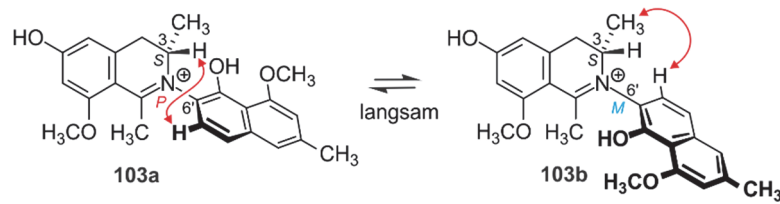


Abbildung 33. Bestimmung der axialen Konfiguration von 6-*O*-Demethylancistrocladinium B (**103**) durch NOESY-Wechselwirkungen.

Zusätzlich wurden zur Bestimmung der axialen Konfiguration die ECD-Spektren der beiden Isomere im 'stopped-flow'-Modus vermessen und mit denen des Ancistrocladiniums B (**7**) verglichen (Abbildung 34). Die gute Übereinstimmung der Spektren bestätigte die zuvor durch NOE-Korrelationen erhaltenen Ergebnisse. In Fortführung der *N*,6'-gekoppelten Alkaloide wurden diese beiden Atrop-Diastereomeren 4-*O*-Demethylancistrocladinium B (**103**) benannt.^[84]

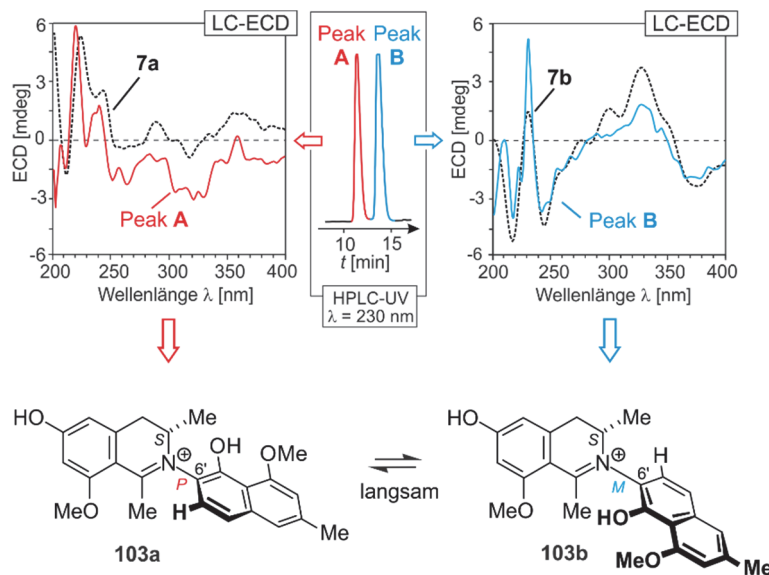


Abbildung 34. Zuordnung der absoluten axialen Konfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von **103** durch Vergleich ihrer experimentell erhaltenen ECD-Spektren mit dem vom literaturbekannten Ancistrocladinium B (**7**).^[84]

4.3 Biologische Wirkung der Alkaloide **93**, **99**, **100** und **102**

4.3.1 Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten

Da frühere Untersuchungen von Extrakten von *A. tectorius* hohe antiplasmodiale Wirksamkeiten gezeigt hatten,^[168,169] wurden auch die neu identifizierten Alkaloide auf ihre Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* wie auch gegen Erreger von anderen Infektionskrankheiten durch unseren externen Kooperationspartner (Prof. R. Brun,

Schweizerisches Tropeninstitut, Basel) getestet.^[50,54] Von den neuen Naturstoffen konnte Ancistectorin B₂ (**97**) aufgrund der geringen verfügbaren Menge nicht untersucht werden und die Ergebnisse von 6-*O*-Demethylancistrocladinium B (**103**) standen zum Zeitpunkt der Abgabe der Dissertation noch aus.

Das 5,8'-verknüpfte Ancistectorin D (**93**) zeigte sehr gute antiplasmodiale Aktivitäten im submikromolaren Bereich (Tabelle 1, Eintrag 1). Vor allem gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm von *P. falciparum* erreichte das Alkaloid **93** (IC₅₀ = 47 nM) eine bessere Wirksamkeit als der eingesetzte Standard Chloroquin. Weiterhin wies der Naturstoffe auch vielversprechende Aktivitäten im niedrigeren mikromolaren Bereich gegen *T. cruzi*, den Erreger der Chagas-Krankheit, und *L. donovani*, den Erreger der viszeralen Leishmaniose, auf. Das Alkaloid **93** erreichte ähnliche oder nur geringfügig geringere Wirksamkeiten als die in der Therapie eingesetzten Wirkstoffe Benznidazol und Miltefosin.

Tabelle 1. Aktivitäten der Alkaloide **93**, **99**, **100** und **102** gegen protozoische Erreger.^[50,54]

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM] (SI) ^[a]					Zytotoxizität (L6) ^[g]
		<i>Trypanosoma brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^[b]	<i>Trypanosoma cruzi</i> ^[c]	<i>Leishmania donovani</i> ^[d]	<i>Plasmodium falciparum</i> NF54 ^[e]	<i>Plasmodium falciparum</i> K1 ^[f]	
1	93	1.364 (8.3)	4.439 (2.6)	1.199 (9.5)	0.513 (22.1)	0.047 (241)	11.34
2	99	20.66 (> 4.8)	98.33 (> 1.0)	> 100 (1)	8.540 (> 11.7)	2.870 (> 34.8)	> 100
3	100	3.024 (15.0)	75.85 (0.6)	> 100 (< 0.5)	11.84 (3.8)	4.755 (9.6)	45.45
4	102	32.80 (3.0)	> 100 (1)	95.76 (> 1)	6.226 (> 16.1)	5.081 (> 19.7)	> 100

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.0088 ± 0.0063 μM. [c] Benznidazol: 3.293 ± 0.265 μM. [d] Miltefosine: 0.893 ± 0.752 μM. [e] Chloroquine: 0.0063 μM. [f] Chloroquine: 0.3221 ± 0.0439 μM. [g] Podophyllotoxin: 0.0289 ± 0.0121 μM.

Im Gegensatz zu dem Naphthyldihydroisochinolin **93** zeigte das 5,1'-gekoppelte *N*-Methylnaphthyltetrahydroisochinolin **99** nur moderate Wirksamkeit im mikromolaren Konzentrationsbereich gegen *P. falciparum*, gegen die anderen Parasiten wie *T. brucei rhodesiense*, *T. cruzi* und *L. donovani* sogar nur schlechte bis keine Aktivität (Tabelle 1, Eintrag 2).

Die beiden voll dehydrierten Alkaloide **100** und **102** erreichten sehr ähnliche IC₅₀-Werte bei der antiplasmodialen Testung (Tabelle 1, Eintrag 3 und 4). Gegen den Chloroquin-sensitiven NF54-Stamm war **102** um einen Faktor von 2 aktiver als **100**. Allerdings erzielten gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm beide annähernd identische Ergebnisse, ähnlich wie 6-*O*-Demethylancistrobenomin A (IC₅₀ = 5.38 μM), mit zwei freien Hydroxyfunktionen an C-4' und C-6.^[187] Hingegen zeigte Ancistrobenomin A (**101**), mit einer freien Hydroxygruppe an C-4', mit einem IC₅₀-Wert von 1.81 μM die deutliche Beeinflussung der antiplasmodialen Aktivität durch das *O*-Methylierungsmuster.^[187] So erreichte das voll dehydrierte Alkaloid **100** mit vier Methoxygruppen eine um den Faktor 10 größere Wirksamkeit gegen *T. brucei rhodesiense* als das strukturell verwandte **102**, das andererseits eine geringere Zytotoxizität aufwies. Jedoch zeigten beide Naturstoffe schlechte oder keine Aktivität gegen *T. cruzi* und *L. donovani*.

4.3.2 Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit von **93** und **100**

Ancistectorin D (**93**) und Ancistrobenomin B (**100**) wurden ferner auf ihre antitumoralen Aktivitäten gegen Leukämie-Zellen durch unseren externen Kooperationspartner (Prof. T. Efferth, Universität Mainz) getestet.^[50,54] Beide Minderalkaloide zeigten bereits im mikromolaren Konzentrationsbereich eine starke Inhibierung des Wachstums der medikament-sensitiven CCRF-CEM-Tumor-Zelllinie (Tabelle 2). Gegenüber den multiresistenten CEM/ADR5000-Leukämie-Zellen wurde jedoch keine vergleichbare Wirksamkeit erreicht.

Tabelle 2: Zytotoxizität von **93** und **100** gegen CCRF-CEM- und CEM/ADR5000-Leukämie-Zellen.^[50,54]

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM]		Resistenzgrad ^[c]
		CCRF-CEM ^[a]	CEM/ADR5000 ^[b]	
1	93	4.5	25.8	5.7
2	100	3.5	21.4	6.1

[a] Doxorubicin: 0.017 μM ± 0.002 μM. [b] Doxorubicin: 30.07 μM ± 11.81 μM. [c] Resistenzgrad: Quotient aus CEM/ADR5000 und CCRF-CEM.

5 Totalsynthese des 5,8'-gekuppelten Diocophyllins F (104)

5.1 *Ancistrocladus ileboensis* – Quelle neuartiger Naphthylisochinolin-Alkaloide

Im März 2000 wurde bei Forschungsreisen von V. Mudogo nahe der Stadt Ilebo im Kongobecken in der Demokratischen Republik Kongo Pflanzenmaterial einer botanisch unbestimmten *Ancistrocladus*-Art gesammelt (Abbildung 35).^[66] Nach ersten phytochemischen Untersuchungen mittels HPLC- und CE-MS/MS-Untersuchungen sowie DAD-Detektion, bei denen fünf *Ancistrocladaceae*-artige Naphthylisochinolin-Alkaloide und ein Vertreter des Hybrid-Typs, alle mit 5,1'- und 7,1'-Kupplungstyp identifiziert wurden,^[189] konnte die Spezies 2010, dank der vollständigen morphologischen Charakterisierung, als neue Art, *Ancistrocladus ileboensis* Heubl, Mudogo & G. Bringmann, botanisch beschrieben werden (Abbildung 36).^[66]



Abbildung 35. Fundort von *Ancistrocladus ileboensis* in der Demokratische Republik Kongo.



Abbildung 36. Fotos von *Ancistrocladus ileboensis* Heubl, Mudogo & G. Bringmann (Fotos AK Bringmann).

Nach der ersten, eher vorläufigen phytochemischen Analyse des Pflanzenmaterials von *A. ileboensis* wurden weitere, eingehende Untersuchungen durch J. Li in unserem Arbeitskreis durchgeführt.^[53,56,57] Im Zuge dieser Arbeit entdeckte man eine Vielzahl monomerer Naphthylisochinoline mit insgesamt vier verschiedenen Kupplungstypen (5,1', 5,8', 7,1', 7,8'): Zum einen sowohl bekannte Alkaloide wie Dioncophyllin A (**6**) und Ancistrocladin (**14a**), zum anderen auch neue Vertreter (Abbildung 37).^[57] Ähnlich wie schon *A. abbreviatus*, *A. barteri* und eine noch botanisch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Spezies produziert *A. ileboensis* sowohl Vertreter vom Ancistrocladaceae-, vom Dioncophyllaceae- als auch vom Hybrid-Typ.

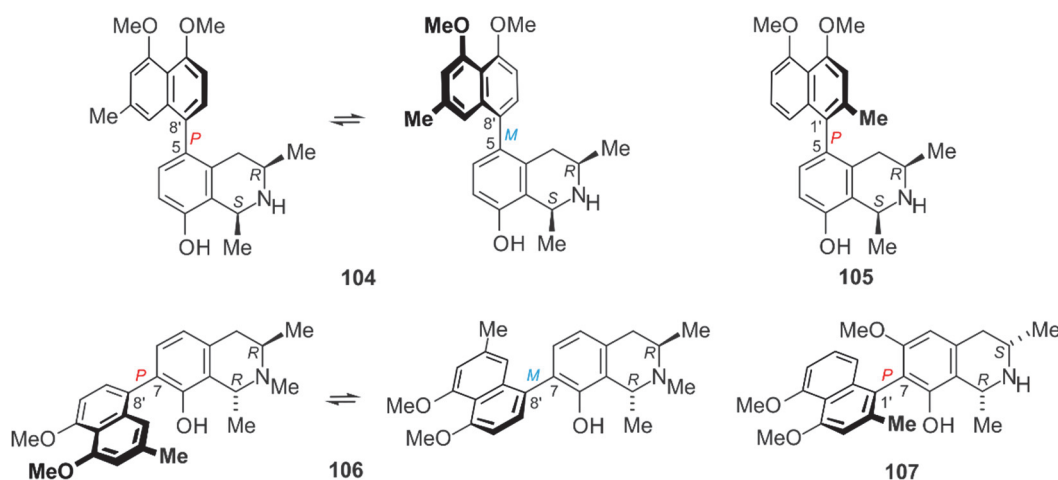


Abbildung 37. Neue monomere Naphthylisochinolin-Alkaloide, isoliert aus *A. ileboensis*: das 5,8'-gekuppelte Dioncophyllin F (**104**), das 5,1'-gekuppelte Dioncophyllin C₂ (**105**), das 7,8'-gekuppelte Dioncophyllin D₂ (**106**) und das 7,1'-gekuppelte Ancistrocladin B (**107**).

Bei den phytochemischen Untersuchungen zeigte sich, dass *A. ileboensis* eine reichhaltige Quelle an dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden ist (Abbildung 38). Neben großen Mengen an dem antiplasmodial aktiven Jozimin A₂ (**1a**) wurden noch zwei weitere Jozimin-artige Vertreter mit einer 3',3''-Kupplung an der zentralen Achse identifiziert.^[53] Zum ersten Mal wurden auch unsymmetrische Dimere, die Jozilebomine A (**1b**) und B, mit einer 3',6''-Verknüpfung an der zentralen Biarylachse entdeckt (Abbildung 38).^[56] Bei den gefundenen dimeren Vertretern handelte es sich ausschließlich um Dioncophyllaceae-Typ-Alkaloide, deren Struktur auf eine Entstehung durch Dimerisierung von 7,1'-gekuppelten Monomeren hinweisen.

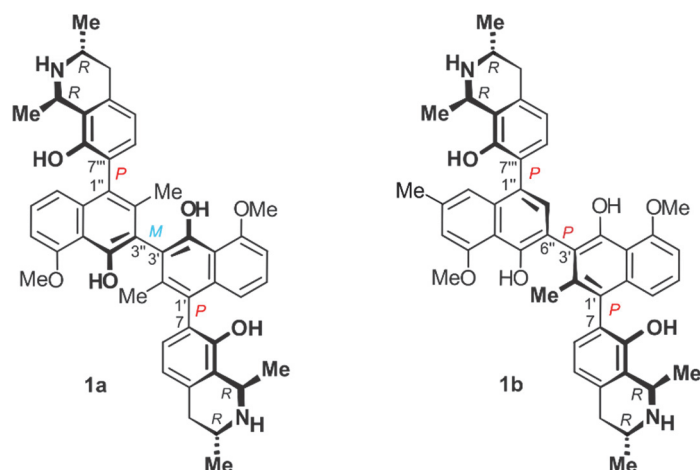


Abbildung 38. Isolierte dimere Naphthylisochinoline aus *A. ileboensis*: das bereits bekannte antiplasmodiale Jozimin A₂ (**1a**) und das unsymmetrische Dioncophyllaceae-Typ-Alkaloid Jozilebomin A (**1b**).

Neben den Dimeren war vor allem das Minderalkaloid Dioncophyllin F (**104**) von großem Interesse sowohl in struktureller Hinsicht als auch im Hinblick auf seine biologische Wirksamkeit. Während bereits eine Vielzahl der 5,8'-gekuppelten Ancistrocladaceae- und Hybrid-Typ Alkaloide wie Korupensamin A (**12a**) und Ancistrobrevin B aus verschiedenen *Ancistrocladus*-Arten isoliert worden waren, entdeckte man mit **104** das erste Dioncophyllaceae-Typ-Naphthylisochinolin mit einer 5,8'-Verknüpfung in der Natur. Im Gegensatz zu den anderen Vertretern dieses Kupplungstyps fehlt dem Alkaloid **104** eine Sauerstofffunktion an C-6, und ist somit unter ihnen der erste Vertreter mit einer konfiguratив semistabilen Biarylachse, wie auch bei den allerdings anders gekuppelten Alkaloiden Dioncophyllinen B (**108**), D (**11**) und E (**37**). Bei den Dioncophyllaceae-Typ-Alkaloiden geben die Buchstaben die Kupplungstypen wieder: der 'A-Typ' mit einer 7,1'-Verknüpfung wie im Dioncophyllin A (**6**) oder Dioncopeltin A (**8**), der 'B-Typ' mit einer 7,6'-Verknüpfung wie im Dioncophyllin B (**108**), der 'C-Typ' mit einer 5,1'-Verknüpfung wie im Dioncophyllin C (**22**), der 'D-Typ' mit einer 7,8'-Verknüpfung wie im 5'-O-Methyl-dioncophyllin D (**11**) und der 'E-Typ' mit einer 7,3'-Verknüpfung wie im Dioncophyllin E (**37**). Damit wird mit dem 5,8'-verknüpften **104** die Reihe mit dem 'F-Typ' fortgesetzt (Abbildung 39).

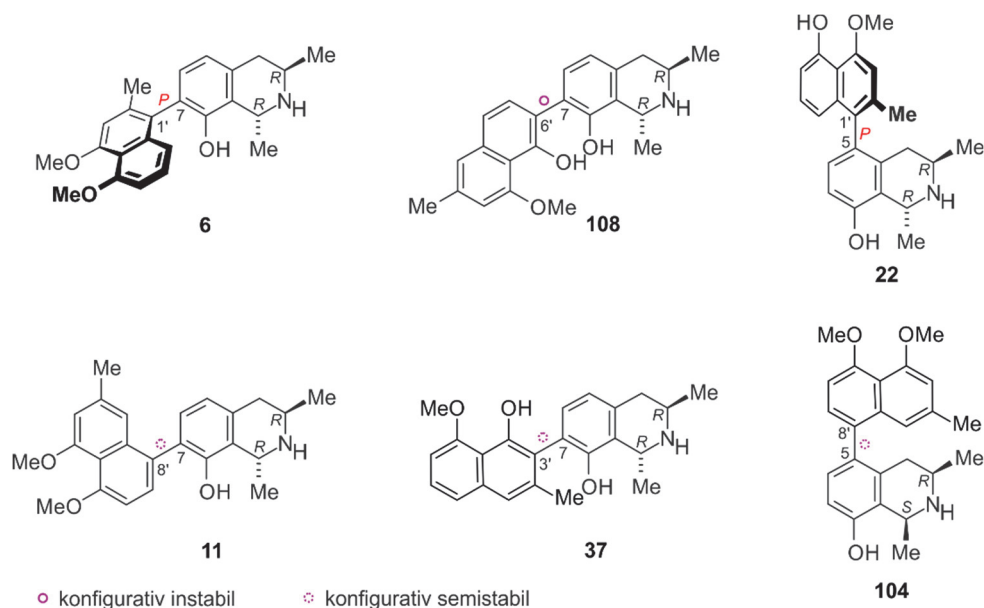


Abbildung 39. Vertreter der verschiedenen Kupplungstypen der Dioncophyllaceae-Alkaloide: Dioncophyllin A (**6**), Dioncophyllin B (**108**), Dioncophyllin C (**22**), 5'-O-Methyl-dioncophyllin D (**11**), Dioncophyllin E (**37**) und Dioncophyllin F (**104**).

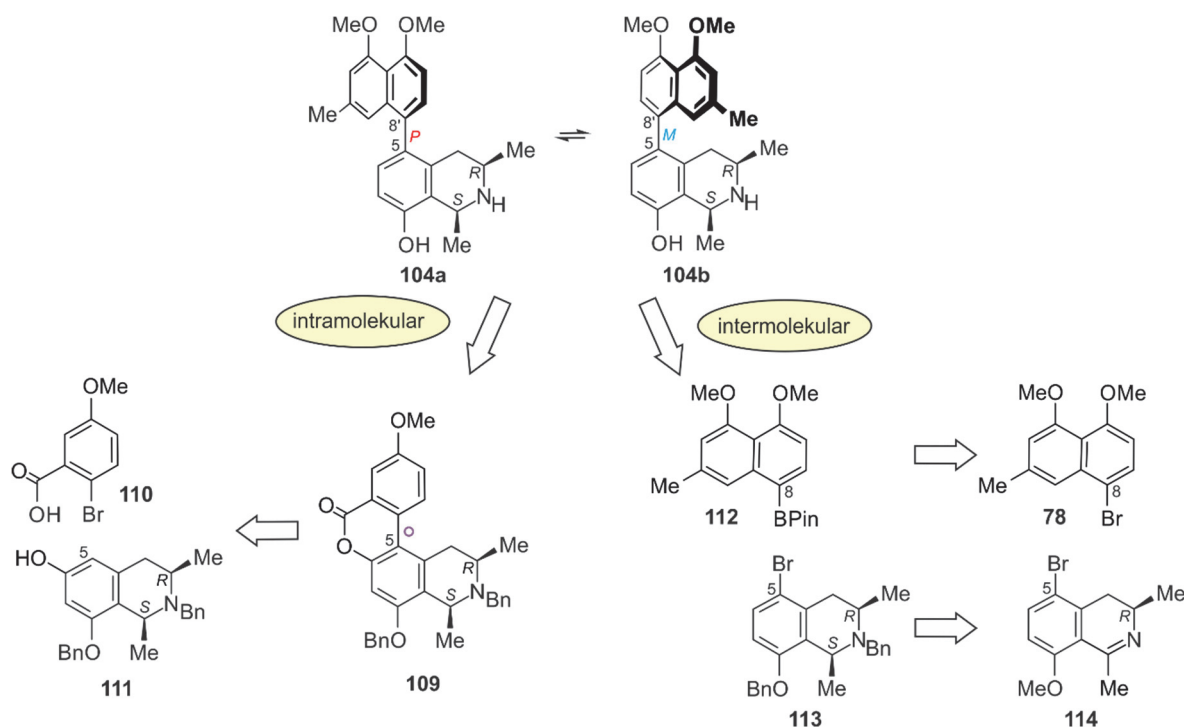
Daher schien es unter verschiedenen Aspekten lohnenswert, für das erste 5,8'-gekuppelte Dioncophyllaceae-Typ-Naphthylisochinolin-Alkaloid, Dioncophyllin F (**104**), einen synthetischen Zugang zu erschließen. Neben der Bestätigung der ermittelten Struktur sollten zum einen weiterführende Untersuchungen zur Trennung der Atrop-Diastereomere durchgeführt werden, um die axiale Konfiguration eindeutig zu bestimmen. Zum anderen zeigten die Dioncophyllaceae-Typ-Vertreter dieser Naturstoffklasse zum Teil exzellente antiplasmodiale Wirksamkeiten gegen den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum*, wie Dioncophyllin C (**22**, $IC_{50} = 10$ nM),^[44] Dioncopeltin A (**8**, $IC_{50} = 55$ nM)^[45] oder Dioncophyllin E (**37**, $IC_{50} = 61$ nM).^[188] In neuesten Untersuchungen zeichneten sich vor allem Dioncophyllin A (**6**) und dessen Analoga als hoch potente antitumorale Wirkstoffe aus.^[53] Somit sollten mittels Synthese größere Mengen der Verbindung für Bioaktivitätstests zur Verfügung gestellt werden, um Lücken in der Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Dioncophyllaceae-Typ-Alkaloide zu füllen.

5.2 Grundlagen und retrosynthetische Betrachtungen

Für die Darstellung von Naphthylisochinoline gibt es, wie in Kapitel 3.2 veranschaulicht, viele in der Literatur beschriebene Möglichkeiten. Eine in vielen Totalsynthesen erfolgreich angewandte Methode ist das in unserem Arbeitskreis entwickelte 'Lacton-Konzept',^[143–148] das die regio- und stereoselektive Synthese von Biarylverbindungen ermöglicht. Hierzu werden die

Bausteine durch die Bildung eines Esters vorfixiert, anschließend wird durch intramolekulare Palladium-katalysierte Kupplung ein konfigurativ labiles Biaryl-Lacton hergestellt. Dieses kann dann stereoselektiv zum axialchiralen Biaryl geöffnet werden.

Im Falle vom Dioncophyllin F (**104**) wäre eine Synthese nach dem 'Lacton-Konzept', wie sie bereits für Darstellung anderer 5,8'-verknüpfter Naphthylisochinoline wie den Korupensaminen A (**12a**) und B (**12b**) realisiert wurde,^[122,127,190] denkbar (Schema 12, links). Einer der markanten Vorteile dieser Methode, dass nämlich das Lacton **109** durch ein chirales Hydrid-Reagenz selektiv zum (*M*)- oder (*P*)-konfigurierten Diol geöffnet werden könnte, ist aufgrund der konfigurativen Semistabilität der Biarylachse von **104** allerdings hier unbedeutend. Durch nur zwei *ortho*-Substituenten an der Achse fehlt die sterische Hinderung, so dass sich nach dem atropselektiven Aufbau der Achse ein Gleichgewicht der beiden Atrop-Diastereomere einstellen würde. Alternativ könnte das Lacton **109** auch mit einem achiralen Reduktionsmittel, wie LiAlH₄, geöffnet werden, wodurch sofort ein Gemisch von **104a** und **104b** erzeugt werden würde. Ein großer Nachteil der Darstellung von 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin mittels 'Lacton-Konzept' wäre wegen des Fehlens einer C₁-Einheit und einem *O*-Substituenten *ortho* zur geplanten Biarylachse vor allem aber die nicht geringe Anzahl an Stufen aufgrund der hohen Linearität der Synthese. Zum einen müsste das Naphthalin nachträglich aus einem Phenylisochinolin aufgebaut werden, zum anderen müsste die Sauerstofffunktion an C-6 nach der Kupplung durch Deoxygenierung wieder entfernt werden. Zusammenfassend wäre die Darstellung von Dioncophyllin F (**104**) durch das 'Lacton-Konzept' in diesem Fall weniger günstig als durch direkte, intermolekulare Kupplung (Schema 12)!



Schema 12. Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von Dioncophyllin F (**104**).

Neben einem solchen intramolekularen Zugang zu Naphthylisochinolinen bieten daher intermolekular durchgeführte Kupplungen eine regioselektive und zum Teil stereoselektive Alternative zur Darstellung dieser Naturstoffe. Vor allem der Einsatz der Suzuki-Reaktion hat sich bei einer Vielzahl von Beispielen bewährt.^[118,128,129] Besonders die Gruppe um Hoyer realisierte auf diese Weise bereits in den 90er Jahren die Darstellung einer ganzen Serie von 5,8'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden.^[114,130,131,155] Ein großer Vorteil bei dieser Art des Biarylaufbaus ist, dass die Verknüpfung des Naphthalin- und des Isochinolin-Bausteins zu einem sehr späten Zeitpunkt in der Synthese stattfinden kann und folglich eine hoch konvergente Darstellung ermöglicht.

Aufgrund dieser Argumente sollte die Suzuki-Reaktion als Schlüsselschritt für die Synthese von Dioncophyllin F (**104**) herangezogen werden (Schema 12, rechts). Durch die konfigurativer semistabile Biarylachse dieses 5,8'-gekoppelten Dioncophyllaceae-Typ-Alkaloids war es nicht notwendig, eine externe asymmetrische Induktion beispielsweise durch chirale Liganden oder intern, durch die Stereozentren an C-3 oder C-1 zu erzeugen und dafür eingehende Untersuchungen in einem atropselektiven Aufbau zu unternehmen. Für die Suzuki-Reaktion sollten beide Kupplungsbausteine, Isochinolin und Naphthalin, getrennt voneinander dargestellt werden (Schema 12, rechts). Frühere Synthesen hatten keine Präferenz über die Position der Boronsäure oder dem Boronsäureesters gezeigt. Jedoch wurde in der Literatur der

Naphthalin-Baustein bevorzugt als Organoboran-Verbindung eingesetzt, während das Isochinolin als Arylhalogenid fungierte.

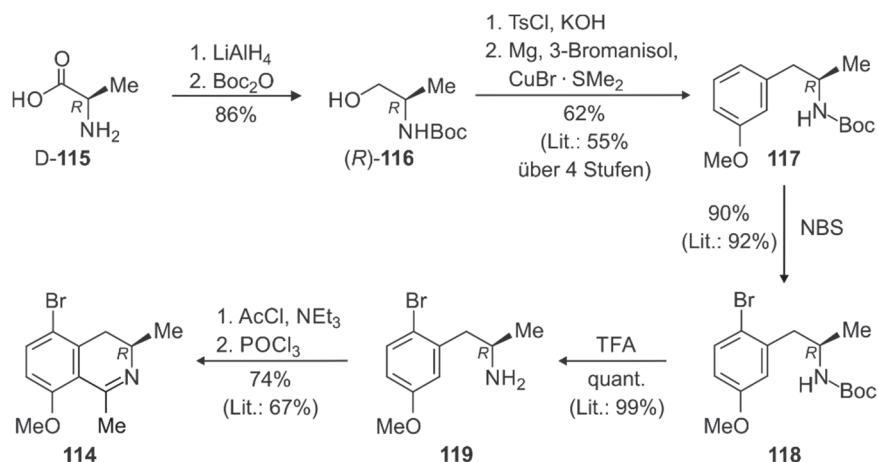
Der an C-5 bromierte Tetrahydroisochinolin **113** sollte aus der literaturbekannten^[191] Dihydroisochinolin-Vorstufe **114** gewonnen werden. Da im späteren Naturstoff eine freie Hydroxyfunktion an C-8 vorlag, sollte diese bereits auf der Stufe des Isochinolins geschützt werden (Schema 12, rechts). Zum einen konnte man keine regioselektive *O*-Entschützung nach der Biaryl-Kupplung erwarten, zum anderen hatte sich bei der Darstellung von Dioncophyllin-C-Derivaten gezeigt, dass die Ausbeuten der Kupplung bei geschützten Bausteinen bedeutend höher ausfallen.^[192] Aus diesem Grund sollte auch das cyclische sekundäre Amin im Isochinolin-Baustein mit der gleichen Schutzgruppe versehen werden, so dass beide gemeinsam im letzten Schritt abgespalten werden können.

Der Naphthalin-Kupplungsbaustein sollte als Organoboranverbindung, wie beispielsweise als Boronsäure oder Boronsäureester, eingesetzt werden. So wurde in der Totalsynthese von Ancistrotaninan B und Ancistroalain A die entsprechende Boronsäure aus **112** durch Lithiierung und anschließende Umsetzung mit Boronsäuretrimethylester hergestellt.^[128] Ähnlich wie in der Synthese von 5-*epi*-4'-*O*-Demethylancistrobertsonin C sollte an dieser Stelle jedoch ein Luft- und Säulenchromatographie-stabiler Boronsäureester eingesetzt werden.^[129]

5.3 Synthese von Dioncophyllin F (**104**) durch Suzuki-Kupplung

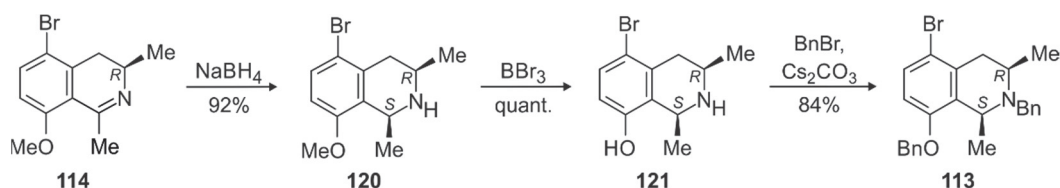
Zunächst stellte man die für die Suzuki-Kupplung benötigten Kupplungsbausteine **112** und **113** dar. Für den Aufbau des Isochinolins **113** wurde das literaturbekannte^[191] Dihydroisochinolin **114** ausgehend von D-Alanin (D-**115**) synthetisiert (Schema 13). Hierzu wurde die Aminosäure **115** mit LiAlH₄ zu (*R*)-Alaninol reduziert und anschließend durch die Umsetzung mit Boc-Anhydrid das freie Amin als Carbamat geschützt. Das Amin **117** wurde über die etablierte 'Aziridin-Route'^[114,115,131] erhalten. Dazu wurde (*R*)-**116** mit Tosylchlorid unter basischen Bedingungen zum Aziridin cyclisiert und durch die anschließende Umsetzung mit dem Cuprat des 3-Bromanisols regioselektiv zum Amin **117** geöffnet. Die anschließende selektive Bromierung in *para*-Position zur Methoxyfunktion mittels NBS zu **118** diente nicht nur der Einführung des Brom-Substituenten für die spätere Suzuki-Kupplung, sondern ermöglicht auch die in einem späteren Schritt stattfindende regioselektive Cyclisierung. Nach der quantitativen Abspaltung der Carbamat-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen wurde das

freie Amin **119** mit AcCl und NEt₃ acetyliert und unter Bischler-Napieralski-Bedingungen mit POCl₃ zum literaturbekanntem^[191] Dihydroisochinolin **114** cyclisiert.



Schema 13. Darstellung des bromierten Isochinolins **114** ausgehend von D-Alanin (**D-115**) durch Anwendung der Aziridin-Route.

Für die Darstellung des benötigten Kupplungsbausteins **113** wurde zunächst **114** zum Tetrahydroisochinolin **120** in sehr guter Ausbeute reduziert (Schema 13). Dass man durch die Verwendung von NaBH₄ selektiv das *cis*-konfigurierte Produkt erhalten hatte, wurde eindeutig durch die NOE-Wechselwirkung zwischen dem Methinproton an C-1 und dem Proton an C-3 bestätigt (Abbildung 40). Anschließend demethylierte man die Methoxygruppe an C-8 quantitativ mit BBr₃ und schützte die entstandene Hydroxyfunktion gemeinsam mit dem sekundären Amin durch die Umsetzung mit BnBr unter basischen Bedingungen. Nach dieser *O,N*-Dibenzilylierung stand das bromierte Tetrahydroisochinolin **113** nach elf Stufen in einer Gesamtausbeute von 27 % ausgehend von D-Alanin (**D-115**) als Kupplungsbaustein zur Verfügung.



Schema 14. Synthese des bromierten Tetrahydroisochinolin-Bausteins **113**.

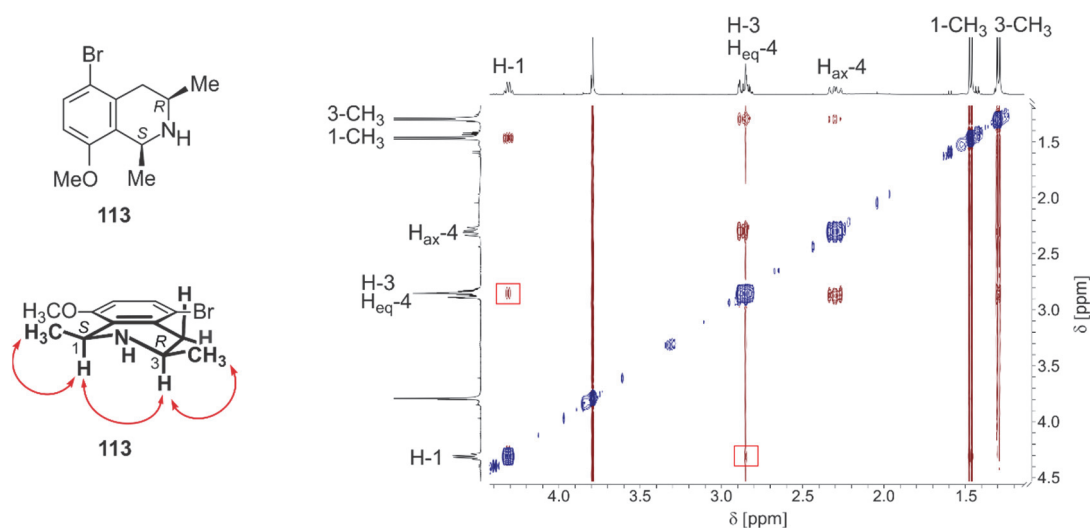
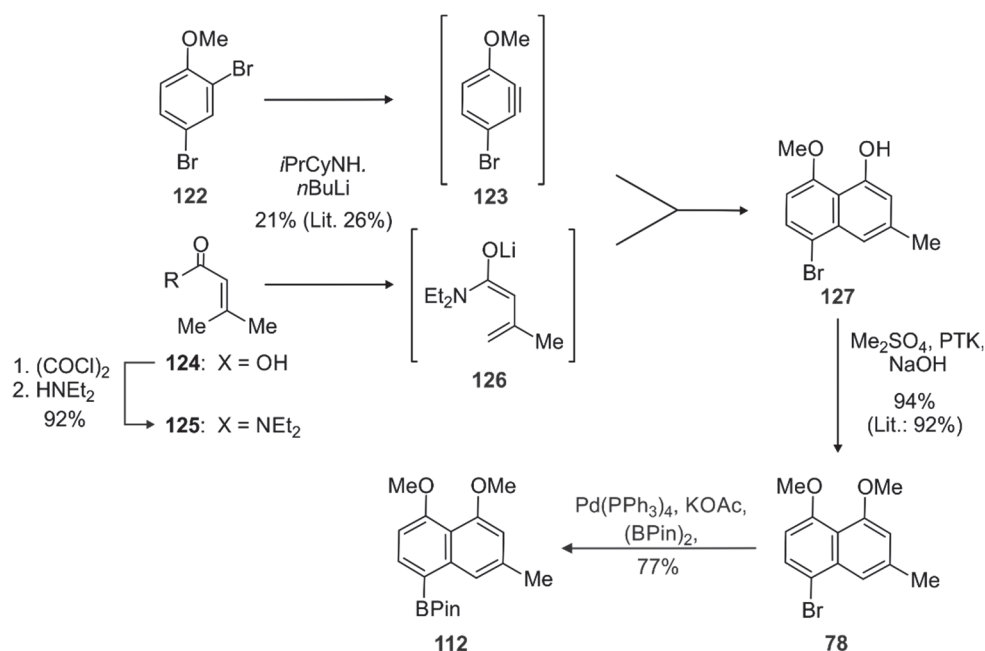


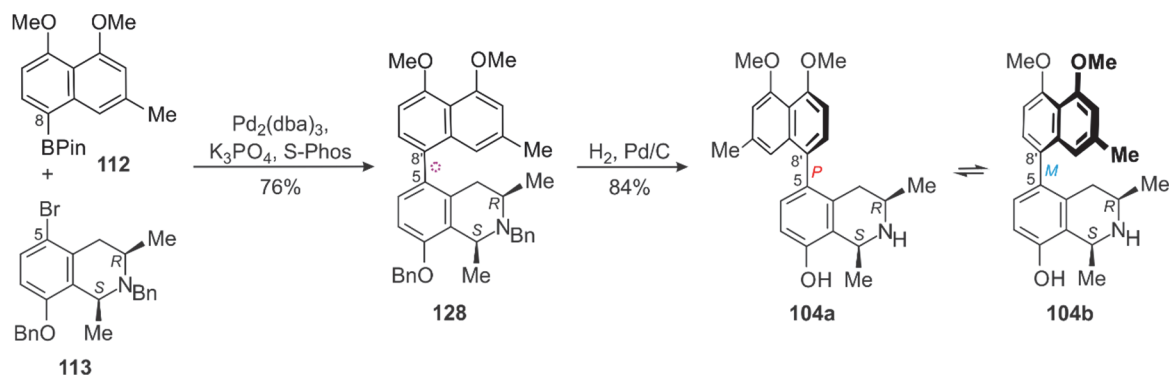
Abbildung 40. Relevante NOESY-Wechselwirkungen von **113** zur Bestimmung der relativen Konfiguration: Kopplung des Methinprotons von C-1 mit dem von C-3 (rote Kästen).

Für den Aufbau von Naphthalin-Bausteinen^[125] bewährte sich in Vergangenheit vor allem die Darstellung durch eine Stobbe-Kondensation^[193] oder durch eine Wittig-Reaktion^[127,194] mit anschließender Cyclisierung oder durch eine Diels-Alder-Reaktion.^[123,155] An dieser Stelle wurde der letzteren Möglichkeit, trotz der schlechten Ausbeute der Cycloaddition, der Vorzug gegeben, da die Synthese bedeutend kürzer war. Zunächst wurde Dimethylacrylsäure **124** zum Säurechlorid und anschließend zum entsprechenden *N,N*-Diethylamid **125** umgesetzt, aus dem durch Einsatz einer starken Lithium-Base das Amidhomoenolat **126** erzeugt wurde. Zusammen mit dem aus 2,4-Dibromanisol (**122**) *in situ* erzeugtem Arin **123** reagierte **126** in einer Diels-Alder-Reaktion zum Naphthol **127**. Die geringe Ausbeute dieser Cycloaddition war durch die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten, wie beispielsweise dem Regioisomer, bedingt.^[130] Nach der Phasentransfer-katalysierten *O*-Methylierung der naphtholischen OH-Funktion wurde das literaturbekannte Naphthalin **78**, das zuvor beispielsweise in der Ancistrocladinium-A-Synthese verwendet worden war, erhalten. Für die abschließende Darstellung des Boronsäureesters **112** an C-8 wurde das Naphthalin unter Miyaura-Bedingungen^[195] Palladium-katalysiert mit Bis(pinacolato)diboran boryliert.



Schema 15. Darstellung des Naphthalin-Boronsäureesters **112**.

Für die intermolekulare Suzuki-Kupplung des Isochinolins **113** mit dem Naphthalin-Baustein **112** wurden die bereits optimierten Bedingungen aus der Dioncophyllin-C-Synthese von W. Shamburger verwendet (Schema 16).^[132] Im Gegensatz zu der Darstellung des 5,8'-verknüpften Dioncophyllins F (**104**) ist der Aufbau der Biarylachse solcher 5,1'-gekuppelter Dioncophyllaceae-Alkaloide wie Dioncophyllin C (**22**) bedeutend schwieriger durch den höheren sterischen Anspruch bedingt durch die drei Substituenten *ortho* zur Achse. Die eingesetzten Bedingungen mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ als Palladium-Katalysator, S-Phos als Phosphor-Ligand und K_3PO_4 als Base in Toluol, lieferten ein Gemisch der beiden Atrop-Diastereomere in einem (*P*:*M*)-Verhältnis von 1:1.2 in guten Ausbeute von 76%. Die abschließende hydrogenolytische Entfernung der Benzylgruppe des Kupplungsproduktes **128** führte zum gewünschten Produkt **104**, dessen spektroskopische Eigenschaften mit denen des aus *A. ileboensis* isolierten Dioncophyllins F (**104**) übereinstimmten.



Schema 16. Darstellung von Dioncophyllin F (**104**) durch Suzuki-Kreuzkupplung von **113** und **112**.

5.4 Chiroptische Untersuchungen des isolierten und des synthetischen Materials

Für eingehende stereochemische Analysen wurde das synthetisierte Naphthylisochinolin **104** mittels HPLC an achiraler Phase in seine Atrop-Diastereomere getrennt. Hierfür wurde ein linearer Lösungsmittelgradient aus H₂O und MeOH an einer *Waters XSelect*[®] HSS PFP Säule verwendet. Die beiden Atrop-Diastereomere wurden erfolgreich in zwei basisliniengetrennten Peaks erhalten und ihre elektronischen CD-Spektren (ECD) wurden im 'stopped-flow'-Modus vermessen.

Zur Bestimmung der axialen Konfiguration wurden die ECD-Spektren der beiden Isomere mit dem des strukturell ähnlichen 5,1'-gekoppelten Dioncophyllins C (**22**) verglichen (Abbildung 41). Neben der Position der Methylgruppe im Naphthalin unterscheiden sich die beiden Vertreter **104** und **22** in ihrem Methylierungsmuster, jedoch ist dieser Einfluss auf das ECD-Spektrum sehr gering im Vergleich zu dem des Naphthalin-Chromophors. Die gute Übereinstimmung des CD-Spektrums des schneller eluierenden Isomers (Peak A) mit dem des Dioncophyllins C (**22**) ließen auf eine (*P*)-Konfiguration an der Achse für das schneller eluierende und auf eine (*M*)-Konfiguration für das langsamere Isomer schließen.

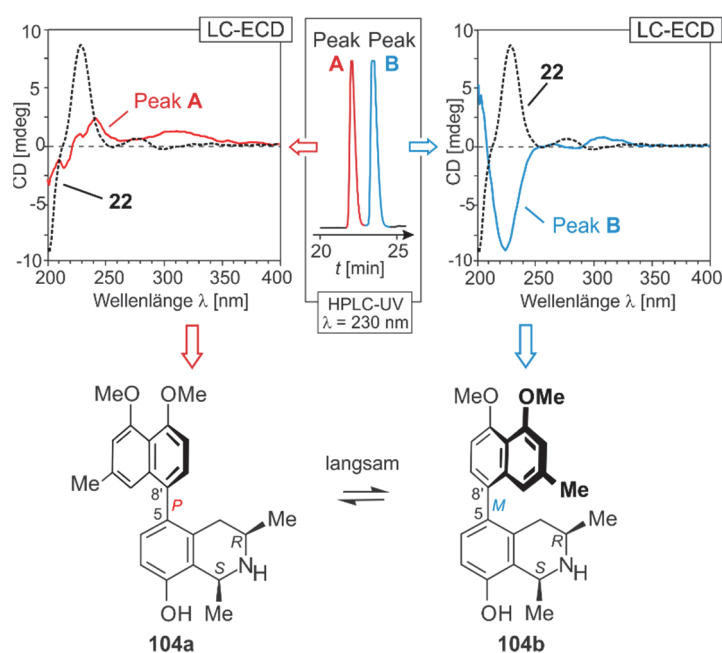


Abbildung 41. Zuordnung der absoluten axialen Konfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von **104** durch Vergleich ihrer experimentell erhaltenen ECD-Spektren mit dem vom literaturbekannten (*P*)-konfigurierten Dioncophyllin C (**22**).

Die ECD-Spektren von **104a** und **104b** zeigten unterschiedliche, aber nicht vollständig entgegengesetzte Kurvenformen. In den meisten Fällen sind die ECD-Kurven von Atrop-Diastereomeren entgegengesetzt,^[196] da das ECD-Verhalten weitestgehend durch den starken Biaryl-Chromophor, und somit durch die axiale Konfiguration, dominiert wird. Da beide

Isomere keine Enantiomere, sondern Diastereomere sind, ist es möglich, dass deren Stereozentren an C-1 und C-3 den Diederwinkel an der Biarylachse beeinflussen können, so dass die ECD-Spektren nicht spiegelbildlich sein müssen. ^[196,197]

Alle ECD-Kurven waren über mehrere Experimente reproduzierbar und die spektroskopischen Daten des (*P*)- und des (*M*)-konfigurierten Atrop-Diastereomers des isolierten und des synthetischen Naturstoffs **104** waren identisch. ^[57]

5.5 Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Dioncophyllin F (**104**)

Aufgrund der zum Teil sehr guten antiplasmodialen Aktivitäten der Dioncophyllaceae-Alkaloide war die Ermittlung der antiprotozoischen Effekte des synthetisch dargestellten **104** von großem Interesse (Tabelle 3).

Tabelle 3. Aktivitäten des synthetisch dargestellten Dioncophyllins F (**104**) gegen protozoische Erreger.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μ M] (SI) ^[a]					Zytotoxizität (L6) ^[g]
		<i>T. brucei</i> rhodesiense ^[b]	<i>T. cruzi</i> ^[c]	<i>L. donovani</i> ^[d]	<i>P. falciparum</i> NF54 ^[e]	<i>P. falciparum</i> K1 ^[f]	
1	104	0.585 (24.8)	14.6 (1.0)	106.7 (0.1)	0.090 (161)	0.045 (323)	14.5

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.0075 μ M. [c] Benznidazol: 2.317 μ M. [d] Miltefosin: 0.432 μ M. [e] Chloroquin: 0.009 μ M. [f] Chloroquin: 0.291 μ M. [g] Podophyllotoxin: 0.017 μ M.

Im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen *P. falciparum* zeigte das synthetisierte Alkaloid **104** sehr gute Aktivität. Zur Inhibition des Parasitenwachstums genügten bereits submikromolare Konzentrationen. Da **104** nur eine moderate Zytotoxizität zeigte, waren die guten antiplasmodialen Werte nicht auf eine generelle Toxizität zurückzuführen, was sich in den hohen Selektivitätsindices widerspiegelte. Gegen den Chloroquin-resistenten Stamm K1 (IC₅₀ = 45 nM) zeigte **104** einem um den Faktor 2 besseren IC₅₀-Wert als gegen den Chloroquin-sensitiven Stamm NF54 (IC₅₀ = 90 nM), mit einem Selektivitätsindex von über 300. Jedoch erreichte die Aktivität von **104** nicht die exzellenten Werte hochaktiver anderer Naphthylisochinoline, wie beispielsweise des Dioncophyllins C (**22**, IC₅₀ = 10 nM)^[44] oder des Dioncopeltins A (**8**, IC₅₀ = 55 nM).^[45]

Bei der Testung gegen den Erreger der Afrikanischen Schlafkrankheit, *T. brucei rhodesiense*, genügten zwar bereits submikromolare Konzentrationen zur Hemmung des Parasitenwachstums ($IC_{50} = 585 \mu\text{M}$), jedoch war diese Aktivität nicht vergleichbar mit der Wirksamkeit des in der Therapie eingesetzten Wirkstoffs Melarsoprol ($IC_{50} = 7.5 \mu\text{M}$). Nur eine schwache oder sogar keine Wirkung zeigte die Verwendung des Alkaloids **104** gegen *T. cruzi*, den Erreger der Chagas-Krankheit, und *L. donovani*, das Pathogen der viszeralen Leishmaniose.

Neben den Aktivitäten gegen protozoische Erreger wurde auch die antitumorale Wirksamkeit gegen verschiedene Zelllinien untersucht. Dabei zeigte Dioncophyllin F (**104**) nur eine geringe Inhibierung des Zellwachstums sowohl gegen die Medikament-sensitive CCRF-CEM-Leukämie-Zelllinie ($IC_{50} = 60.1 \mu\text{M}$, Abbildung 42, links) als auch gegen die humane Tumorzelllinie des Multiplen Myeloms INA-6 ($IC_{50} = 21.0 \mu\text{M}$, Abbildung 42, rechts). Trotz der schlechten antitumoralen Wirkung leistet Dioncophyllin F (**104**) damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Struktur-Aktivitäts-Beziehung der Naphthylisochinolin-Alkaloide.

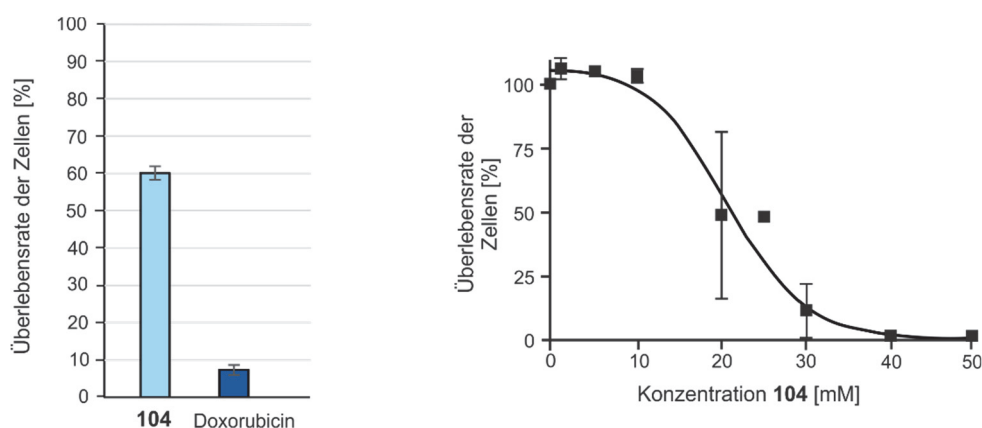


Abbildung 42. Antitumorale Aktivität von Dioncophyllin F (**104**).

6 Totalsynthese von 5,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts'

6.1 Naphthylisochinolin-Alkaloide mit einem seltenen 5,3'-Kupplungstyp

Seit der Entdeckung von Ancistrocladin (**14**), dem ersten gefundenen Naphthylisochinolin-Alkaloid, aus der indischen Spezies *Ancistrocladus heyneanus* im Jahr 1970 hat sich die Anzahl dieser faszinierenden Naturstoffe vervielfacht.^[198] Bei den anfänglichen Untersuchungen der beiden tropischen Pflanzenfamilien der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae konnten vorwiegend nur Hauptmetabolite isoliert werden. Die Strukturaufklärung dieser neuen Naturstoffe gelang anschließend durch Kombination von spektroskopischen und physikalischen Methoden sowie Derivatisierungen und Totalsynthesen. Durch die stetige Weiterentwicklung effizienterer Trennmethode und besserer Analysetechniken – und durch deren Kopplung miteinander - ist es möglich, auch Minderkomponente zu isolieren und zu charakterisieren, und dies in viel kürzerer Zeit.

Somit ist es nicht verwunderlich, dass mehr als 30 Jahre nach der Entdeckung des ersten Naphthylisochinolin-Alkaloids der erste Vertreter mit dem sehr seltenen 5,3'-Kupplungstyp identifiziert wurde. Mit dem 2003 aus *A. tanzaniensis* isolierten Ancistrotanzanin A (**13a**) wurde diese einzigartige Naturstoffklasse um einen *C,C*-Kupplungstyp erweitert (Abbildung 43).^[183]

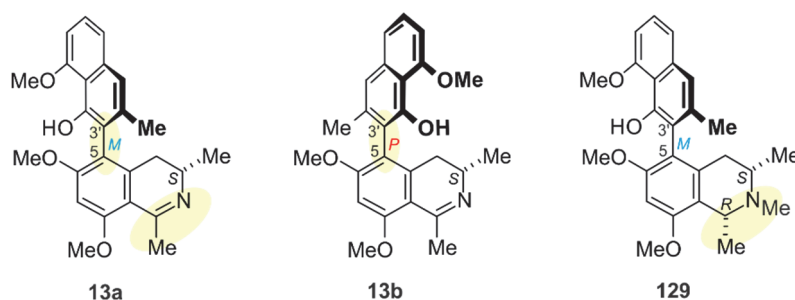


Abbildung 43. Die einzigen Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide mit einer 5,3'-Verknüpfung: Ancistrotanzanin A (**13a**), Ancistrotectorin D (**13b**) und Ancistrotectorin C (**129**).

Erst zehn Jahre nach der Beschreibung des ersten Vertreters dieses Typs wurden noch zwei weitere Alkaloide aus *A. tectorius* isoliert (Abbildung 43).^[55] Bei Ancistrotectorin C (**13b**) handelte es sich um das (*P*)-konfigurierte Atrop-Diastereomer von Ancistrotanzanin A (**13a**). Ancistrotectorin D (**129**) hingegen besaß die gleiche (*M*)-Konfiguration an der Achse wie **13a**, lag jedoch als *cis*-konfiguriertes Tetrahydroisochinolin vor, das zudem eine Methylierung am Stickstoff aufwies.

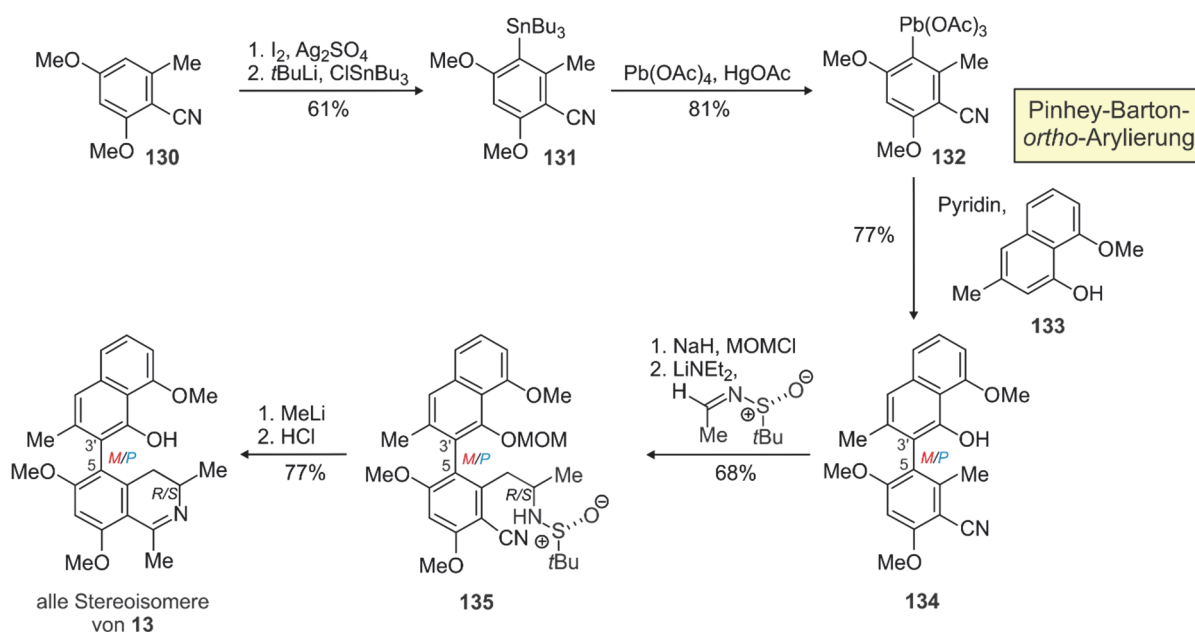
Bis heute wurden sämtliche in *C,C*- wie auch in *N,C*-verknüpften Vertretern gefundenen Kupplungstypen synthetisch erschlossen – bis auf den 5,3'-Typ. Gemeinsam mit den 7,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin, für die vor geraumer Zeit erfolgreich eine Totalsynthese entwickelt wurde,^[120,151] besitzen diese monomeren Alkaloide mit die höchste sterische Hinderung innerhalb dieser Naturstoffklasse. Daher schien es lohnenswert den ersten Zugang zu diesen Vertretern dieses seltenen Kupplungstyps zu schaffen.

6.2 Vorarbeiten – Gescheiterte Versuche einer Totalsynthese

Nachdem Morris mit der Pinhey-Barton-*ortho*-Arylierung bereits 7,3'-verknüpfte Naphthylisochinoline erfolgreich, jedoch nicht atropselektiv dargestellt hatte,^[117,133] wendete sich seine Gruppe der Synthese des 5,3'-gekuppelten Ancistrotaninins A zu (Schema 17).^[199]

Für die Pinhey-Barton-*ortho*-Arylierung wurde zuerst in drei Reaktionsschritten die entsprechende Arylbleitriacetat-Verbindung **132** aus dem Arylnitril **130** dargestellt (Schema 17). Die Verknüpfung der beiden Bausteine **132** und **133** unter basischen Bedingungen resultierte in der Bildung des gewünschten Biaryls **134**, jedoch in einem 1:1-Gemisch der beiden Atrop-Enantiomere. Jegliche Versuche, **134** an der freien Hydroxygruppe zu derivatisieren, um so eine Trennung des racemischen Gemischs durchzuführen, schlugen jedoch fehl. Dennoch wurde die Synthese fortgeführt in der Hoffnung, an einer anderen Stelle die Atrop-Isomere voneinander zu trennen. Wie in der Dioncophyllin-E-Synthese^[120] wurde der Isochinolin-Baustein nach der Methode von Davis^[116] aufgebaut (Kapitel 3.2). Durch die Anwendung der Sulfinimin-vermittelten Strategie wurde zwar die Isochinolin-Einheit nachträglich dargestellt, jedoch erfolgte kein selektiver Aufbau des Stereozentrums an C-3.

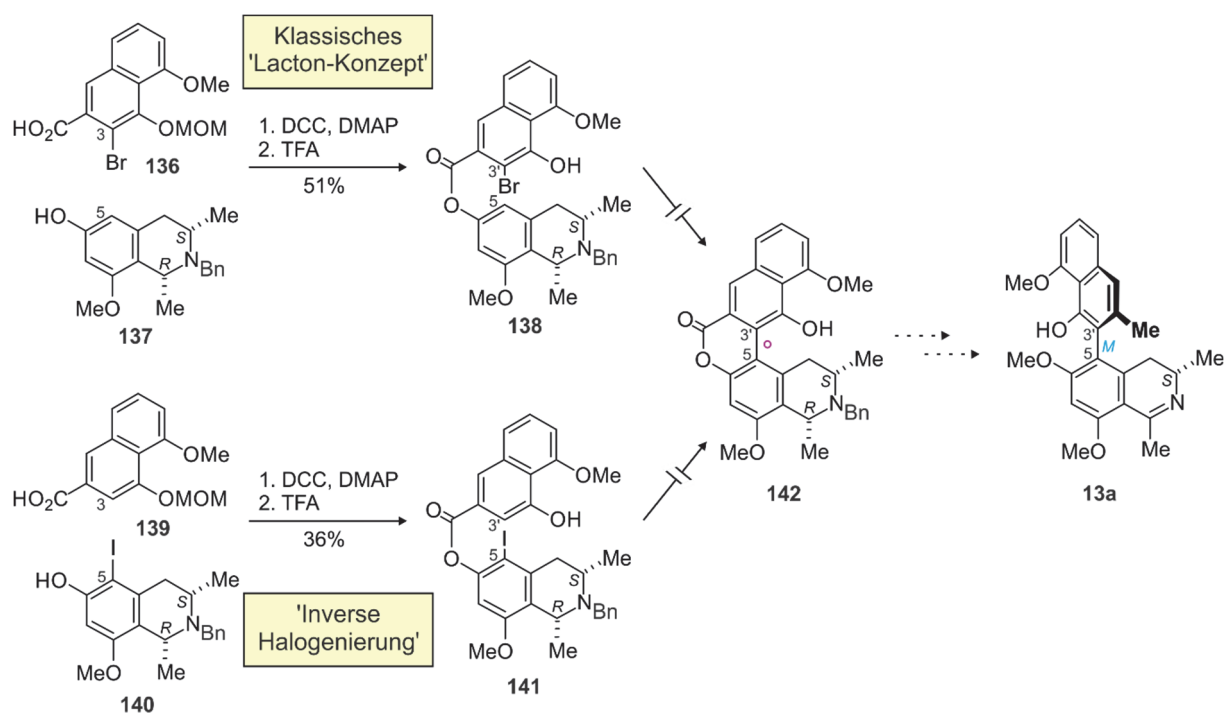
Mit Hilfe der Pinhey-Barton-*ortho*-Arylierung als Schlüsselschritt war es somit möglich, das Isomerengemisch des 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolins **13** in acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 20% darzustellen (Schema 17), jedoch ohne jegliche Stereoselektivität beim Aufbau der chiralen Biarylachse oder des Stereozentrums an C-3.^[199] Insgesamt lag am Ende der Synthese ein Gemisch von allen vier möglichen Stereoisomeren vor, die nicht chromatographisch trennbar waren.



Schema 17. Darstellung von 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolinen mit Hilfe der Pinney-Barton-*ortho*-Arylierung als Schlüsselschritt nach Morris.^[199]

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen unselektiven Darstellung 5,3'-verknüpfter Vertreter wurde in Vorarbeiten unseres Arbeitskreises versucht, mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts' einen asymmetrischen Zugang zu den Naphthylisochinolinen dieses Kupplungstyps zu entwickeln (Schema 18).^[200] Ein großer Vorteil bei der Verwendung dieser Methode ist vor allem die hohe Regio- und Stereoselektivität in Bezug auf die Biarylachse, mit der man die Naturstoffe darstellen kann. So sollte es möglich sein, mit ein und derselben Lacton-verbrückten Biarylvorstufe **142** atropselektiv beide Alkaloide **13a** und **13b** darzustellen.

Für die Darstellung von **13a** wurde sowohl das klassische 'Lacton-Konzept' als auch eine Variante der 'inversen Halogenierung' des 'Lacton-Konzepts' eingesetzt (Schema 18).^[200] Die normalerweise in sehr guten Ausbeuten ablaufende Veresterung lieferte bei beiden Strategien die Erster-verbrückten Verbindungen **138** und **141** in nur sehr geringen Ausbeuten. Zudem scheiterte die anschließende intramolekulare Kupplung zum Lacton **142** auch nach umfassender Evaluierung der Reaktionsparameter für beide Methoden.

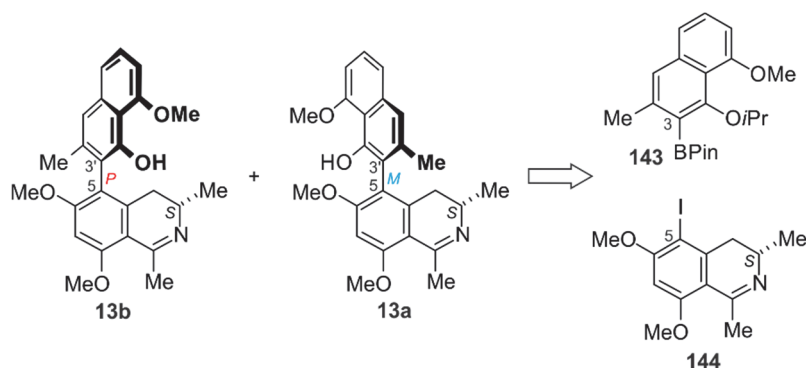


Schema 18. Gescheiterte Syntheseversuche zu Ancistrotaninan A (**13a**): Klassisches 'Lacton-Konzept' und die Methodik der 'inversen Halogenierung'.^[200]

6.3 Synthese 5,3'-gekuppelter Naphthylisochinoline mittels Suzuki-Reaktion als Schlüsselschritt

6.3.1 Retrosynthetische Betrachtung

Bereits in vielen Fällen wurden Naphthylisochinolin-Alkaloide mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und Kupplungspositionen mit Hilfe von intermolekularen Kreuzkupplungsreaktionen synthetisiert. Die Suzuki-Reaktion, als eine mögliche Methode zur Verknüpfung der Isochinolin- mit der Naphthalin-Hälfte, wurde bei einer Vielzahl von Naturstoffen bereits angewendet, bisher jedoch nur für Vertreter mit maximal drei Substituenten *ortho* zur Biarylachse. Bei den 5,3'-gekuppelten Alkaloiden liegt mit vier *ortho*-Substituenten ein höherer sterischer Anspruch in der Umgebung der Biarylachse vor, der die gewünschte intermolekulare Kupplung erschwert. Nichtsdestotrotz sollte die Darstellung des 5,3'-Kupplungstyps mit dieser Methode, die sich vor allem durch ihre hohe Konvergenz und Regioselektivität auszeichnet, evaluiert werden. Da bereits beide Atrop-Diastereomere **13a** und **13b** in Pflanzenmaterial entdeckt worden waren, würden bei einer unselektiven Synthese gleichzeitig zwei Naturstoffe entstehen, die dann lediglich chromatographisch voneinander getrennt werden müssten.

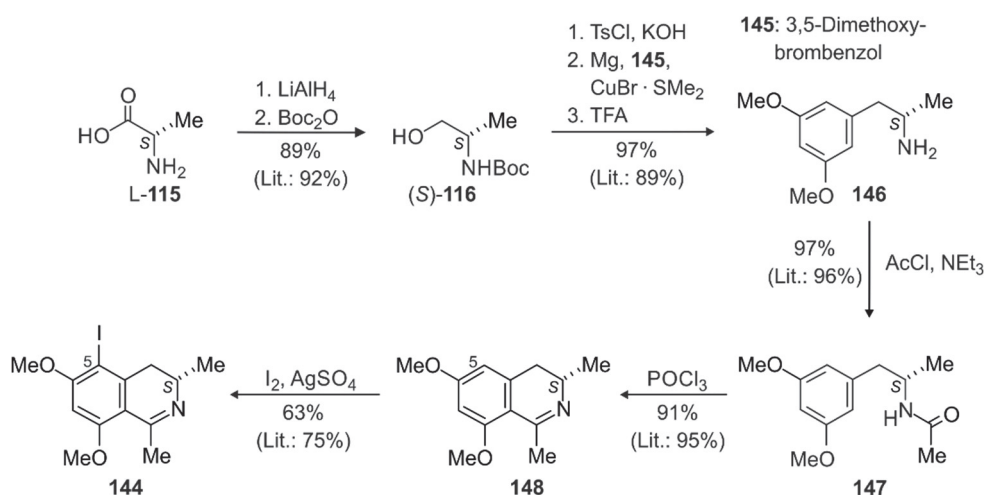


Schema 19. Retrosynthetische Analyse von 5,3'-gekuppelten Alkaloiden bei Anwendung einer Suzuki-Reaktion als Schlüsselschritt.

Da die Kupplung bereits durch die vier *ortho*-Substituenten erschwert sein würde, sollte die freie Hydroxyfunktion an C-4 im Naphthalin-Baustein mit einer Schutzgruppe versehen werden. Auch wenn es in der Literatur eine Vielzahl an schutzgruppenfreien Beispielen gibt,^[129] sollte so jegliche negative Beeinflussung der Kupplungsreaktion durch die funktionelle Gruppe verhindert werden. Zusätzlich sollte das Dihydroisochinolin mit Iod an C-5 substituiert werden, um im Gegensatz zu dem entsprechenden Bromisochinolin eine höhere Reaktivität zu erhalten.

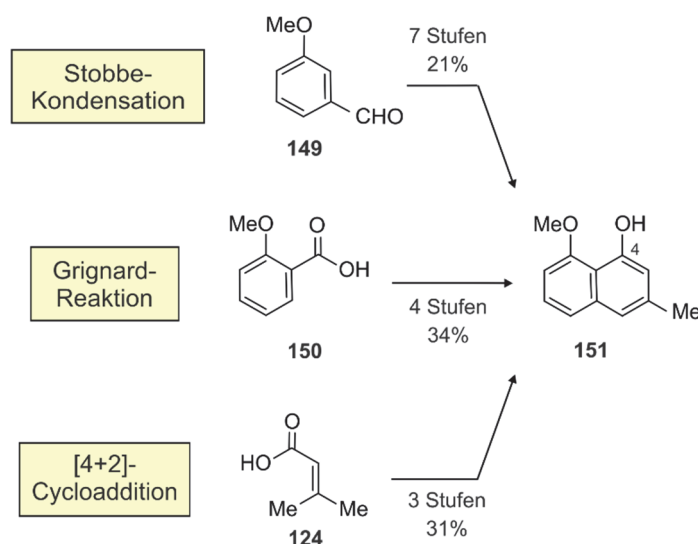
6.3.2 Synthese des Isochinolin-Bausteins **144** und der Naphthalin-Einheit **143**

Das iodierter Dihydroisochinolin **144** war bereits aus der Synthese der beiden 5,8'-gekuppelten Naphthylisochinoline Ancistrotaninan B und dessen Atrop-Diastereomer Ancistroalain A bekannt^[128] und wurde nach einer von B. Amslinger entwickelten Synthesevorschrift hergestellt.^[160] Ausgehend von L-Alanin (L-**115**) erhielt man in sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 74% das Isochinolin **148** über die in unserem Arbeitskreis etablierte Aziridin-Route.^[113,115] Nach der anschließenden selektiven Iodierung mit Iod von **148** an C-5 unter AgSO₄-Katalyse wurde das benötigte Dihydroisochinolin **144** erhalten.^[160]



Schema 20. Synthese des an C-5 iodierten Dihydroisochinolins **144**.

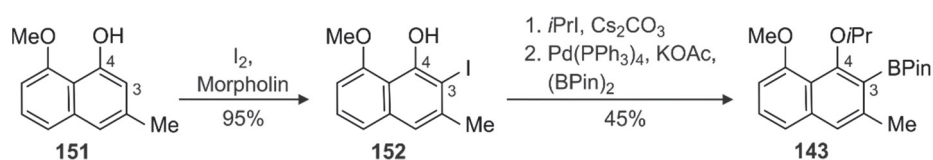
Um größere Mengen des bekannten Naphthols **151** zur Verfügung zu stellen, synthetisierte man das Naphthol **151** vergleichend durch Stobbe-Kondensation,^[124] Grignard-Reaktion^[185] und per [4+2]-Cycloaddition^[123] (Schema 21). Während erstere die meisten Reaktionsstufen benötigt und zudem die geringste Gesamtausbeute erbrachte, war es ohne Probleme möglich, die Synthese in einem sehr großen Maßstab durchzuführen. Sowohl die Diels-Alder-Route als auch der um eine Stufe längere Grignard-Weg endeten beide mit ähnlichen Gesamtausbeuten. Zusammenfassend bietet jedoch die Darstellung des Naphthols **151** durch die [4+2]-Cycloaddition im Vergleich zu den anderen beiden Möglichkeiten eine sehr kurze und zudem kostengünstigere Variante.



Schema 21. Vergleich der Synthesestrategien zur Darstellung des Naphthols **151**.

Für die anschließende Einführung des Boronsäureesters wurde die C-3-Position des Naphthols **151** in sehr guter Ausbeute von 95% selektiv mit Iod in Gegenwart von *N*-Morpholin

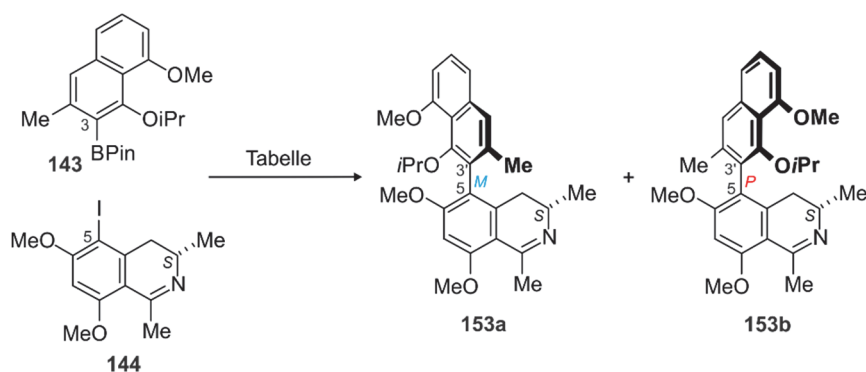
iodiert (Schema 22).^[160] Nach der Schützung der freien Hydroxyfunktion an C-4 erfolgte die Umsetzung mit Bis(pinacolato)diboran zum benötigten Boronsäureester **143**. Bereits hier zeigte sich, dass die Borylierung der C-3-Position durch die benachbarten Substituenten erschwert wurde und daher nur eine Ausbeute von 54% lieferte.



Schema 22. Darstellung des Boronsäureesters **143**.

6.3.3 Kupplungsversuche zu den Biarylen **153a** und **153b**

Für die Verknüpfung des Isochinolin- und des Naphthalin-Bausteins **144** und **143** wurden verschiedene in der Literatur erfolgreich eingesetzte Kupplungsbedingungen verwendet (Tabelle 4). Jedoch erhielt man auch bei weitreichender Variation der Reaktionsparameter nicht die gewünschten Kupplungsprodukte **153a** und **153b**. Der Grund lag wahrscheinlich in der hohen sterischen Hinderung durch die vier *ortho*-Substituenten. Neben der weiteren Variation der Kupplungsbedingungen könnte für zukünftige Arbeiten die Verwendung einer reaktiveren Organoboranverbindung vielversprechend sein.

Tabelle 4. Kupplungsversuche zu den Biarylen **153a** und **153b** mit Variation der Kupplungsparameter.

Eintrag	Katalysator	Ligand	Lösungsmittel	Base	Ausbeute 153 [%]
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	DMF	NaOAc	-
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	DMA	NaOAc	-
3	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	-	DMF	NaOAc	-
4	Pd(PPh ₃) ₄	-	DMF	NaOAc	-
6	Pd(PPh ₃) ₄	-	DMF	K ₃ PO ₄	-
7	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	Toluol	K ₃ PO ₄	-
8	Pd ₂ (dba) ₃	S-Phos	DMF	K ₃ PO ₄	-
9	Pd ₂ (dba) ₃	X-Phos	Toluol	K ₃ PO ₄	-
10	Pd ₂ (dba) ₃	X-Phos	DMF	K ₃ PO ₄	-
11	Pd(PPh ₃) ₄	-	H ₂ O/Toluol	Na ₂ CO ₃	-

6.4 Eine neue Variante des 'Lacton-Konzepts' für die Totalsynthese von 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden

6.4.1 Retrosynthetische Betrachtung zur Synthese 5,3'-verknüpfter Alkaloide

Bei genauerer Betrachtung der 5,3'-verknüpften Alkaloide fällt auf, dass die strukturelle Voraussetzung für das 'Lacton-Konzept', eine C₁-Einheit und Sauerstoffunktionalität *ortho* zur Biarylachse, bei diesen Vertretern der Naphthylisochinoline sogar zweimal zu finden ist (Abbildung 44). Zum einen ist die C₁-Einheit in der Naphthalin-Hälfte in Form der Methylgruppe an C-1 vertreten und die Sauerstofffunktion im Isochinolin-Baustein durch die Methoxygruppe an C-6 (Abbildung 44, blau). Daher entwickelte T. Büttner die beiden vorher beschriebenen Synthesestrategien, die jedoch scheiterten.

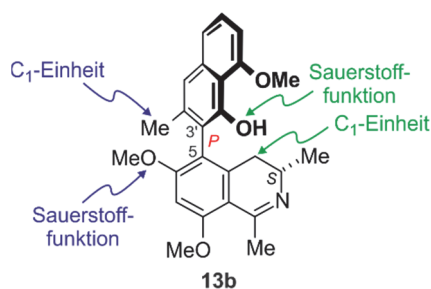
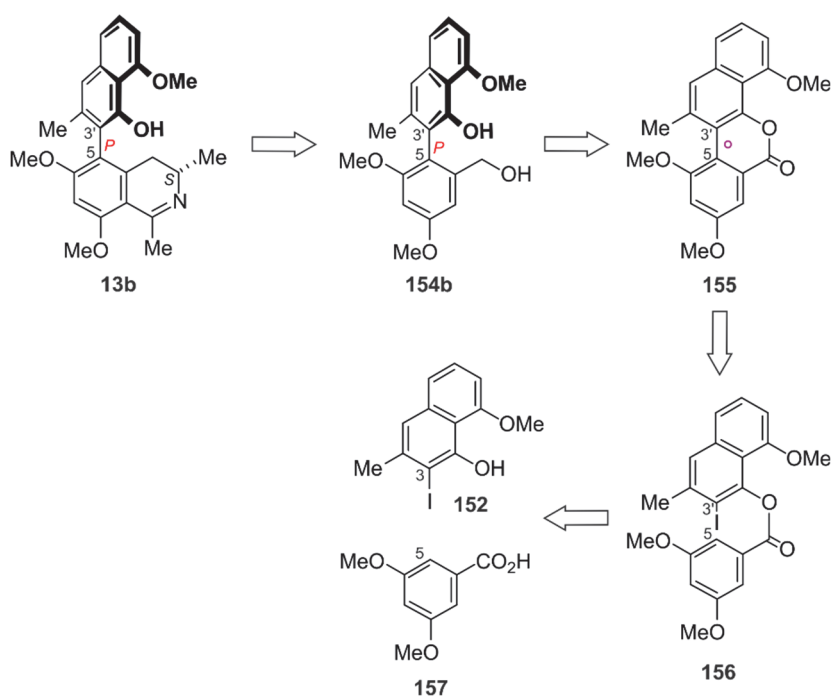


Abbildung 44. Gleich zweimal erfüllte strukturelle Voraussetzung für das 'Lacton-Konzept' im 5,3'-gekuppelten Alkaloid Ancistrotoxin C (**13b**): Sauerstofffunktion und C₁-Einheit *ortho* zur Biarylachse.

Zum anderen kann die freie Hydroxygruppe an C-3 im Naphthalin-Baustein die benötigte Sauerstofffunktionalität bereitstellen, während die C₁-Einheit in der Isochinolin-Hälfte versteckt ist (Abbildung 44, grün). Eine ähnliche Situation war bereits aus den Korupensamin-Synthesen bekannt, bei denen die C₁-Einheit in der Naphthalin-Hälfte verbaut wurde.

Folglich ergab sich eine weitere mögliche Synthesestrategie unter Verwendung des 'Lacton-Konzepts' (Schema 23). Im Gegensatz zu den beiden vorhergehenden Ansätzen, bei denen Isochinolin- und Naphthalin-Baustein bereits vor der Kupplung vollständig dargestellt wurden, müsste in dieser Variante die C₁-Einheit des Phenyl-naphthalins **154** in das spätere Isochinolin integriert werden. Durch diesen nachträglichen Aufbau würde sich die Synthese weitgehend linearisieren.

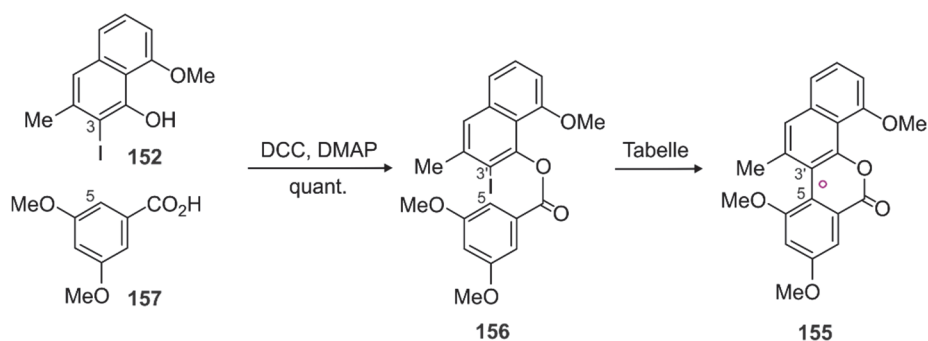


Schema 23. Retrosynthetische Analyse von 5,3'-verknüpften Naphthylisochinolininen am Beispiel von Ancistrotoxin C (**13b**) mit einer modifizierten Variante des 'Lacton-Konzepts'.

Im Unterschied zu vorherigen Naphthylisochinolin-Synthesen, bei denen der Naphthalin-Teil die Säurefunktion enthielt und der Isochinolin-Baustein den phenolischen Partner bildete, sollten die beiden Hälften **152** und **157** umgekehrt funktionalisiert werden. Der Ester **156** sollte demnach aus dem Naphthol **152** und der kommerziellen Benzoesäure **157** gebildet werden. Analog dem klassischen 'Lacton-Konzept' sollte sich das Halogen für die intramolekulare Kupplung im Naphthalin-Baustein befinden, aber entsprechend der inversen Halogenierungs-Strategie in der phenolischen Verbindung. In Anbetracht der bereits gescheiterten Kupplungsversuche sollte beim Aufbau der Biarylachse bei dieser Variante des 'Lacton-Konzepts' eine geringere sterische Hinderung vorliegen, was die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Verknüpfung steigern sollte. Durch die selektive Öffnung des Schlüsselintermediats **155** mit einem entsprechenden chiralen Reduktionsmittel wäre es dann möglich, das gewünschte Atrop-Enantiomer **154** darzustellen. Den Abschluss der Totalsynthese sollte der Aufbau der Isochinolin-Hälfte mit dem Stereozentrum an C-3 bilden.

6.4.2 Synthese 5,3'-verknüpfter Alkaloide mittels des 'Lacton-Konzepts'

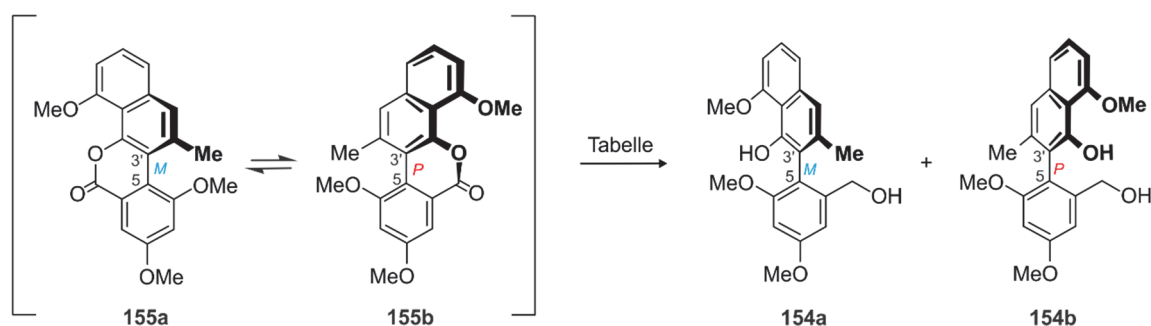
Das iodierter Naphthol **152** und die Benzoesäure **157** wurden mittels DMAP und DCC quantitativ zum Ester **156** umgesetzt (Tabelle 5). Für die anschließende intramolekulare Palladium-katalysierte Kupplung wurden verschiedene Reaktionsbedingungen evaluiert. Es zeigte sich, dass bei Verwendung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ das gewünschte konfigurativ labile Lacton **155** in einer sehr guten Ausbeute von 84% gebildet wurde (Tabelle 5, Eintrag 1). Die entsprechende hydrodehalogenierte Verbindung wurde nur in geringen Mengen als Nebenprodukt nachgewiesen.

Tabelle 5. Kupplungsversuche^[a] zum Lacton **155** mit Variation des Katalysators.

Eintrag	Katalysator	Reaktionszeit [h]	Ausbeute 155 [%]
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	2	84
2	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	24	50
3	Hermann-Beller-Katalysator	24	51
4	Pd(PPh ₃) ₄	18	80

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: NaOAc als Base, abs. DMF als Lösungsmittel und 150 °C als Reaktionstemperatur.

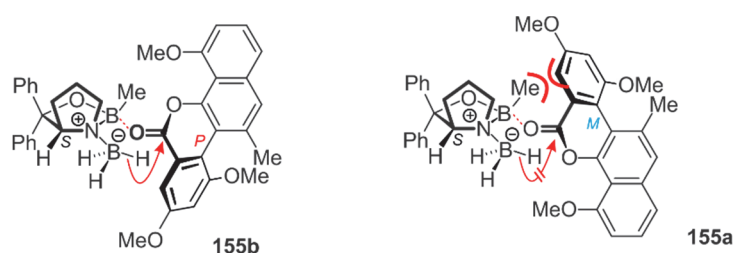
Setzte man anschließend für die Öffnung des konfigurativ labilen Lactons **155** ein achirales Reduktionsmittel wie LiAlH₄ ein, erhielt man ein 50:50-Verhältnis der beiden Atrop-Enantiomere (Tabelle 6, Eintrag 1). Wurden jedoch die zueinander enantiomeren Oxazaborolidin-Boran-Systeme verwendet, öffnete man das Lacton wahlweise zum (*P*)- bzw. (*M*)-konfiguriertem Diol **154** in einer sehr guten Ausbeute von 87%. Dabei wurden die besten Enantiomerenverhältnisse bei einer Reaktionstemperatur von -70 °C erzielt (Tabelle 6, Eintrag 2 und 7). Neben der Darstellung des gewünschten Produkts **154b** bzw. **154a** wurden auch signifikante Mengen des entsprechenden cyclischen Ethers durch Reduktion der Carbonylfunktion des Lactons gebildet.

Tabelle 6. Einfluss des Reduktionsmittels und der Reaktionstemperatur auf die Atropselektivität der Ringöffnung^[a] von **155**.

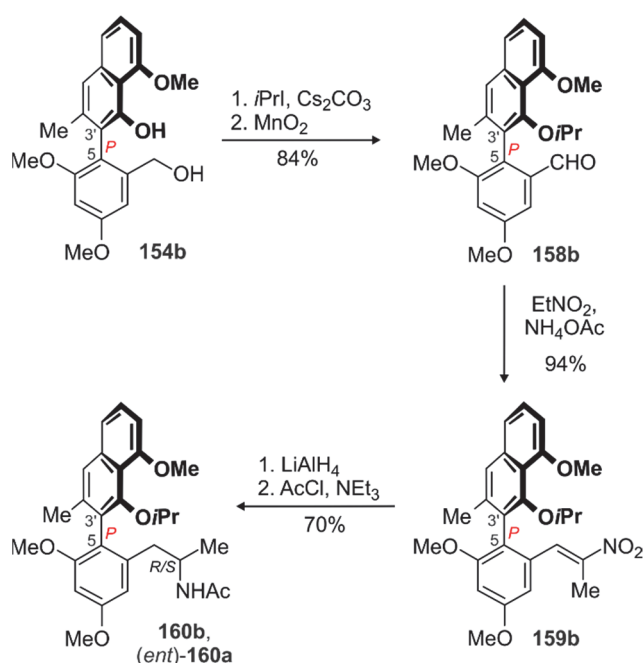
Eintrag	Reduktionsmittel	Reaktionstemperatur [°C]	Enantiomeren-Verhältnis (154b: 154a) ^[b]
1	LiAlH ₄	0	50:50
2	(<i>S</i>)-CBS/BH ₃	-70	91:9
3	(<i>S</i>)-CBS/BH ₃	-40	86:14
4	(<i>S</i>)-CBS/BH ₃	-20	86:14
5	(<i>S</i>)-CBS/BH ₃	0	86:14
6	(<i>S</i>)-CBS/BH ₃	RT	83:17
7	(<i>R</i>)-CBS/BH ₃	-70	9:91

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: abs. THF als Lösungsmittel, 2 h Rühren bei der angegebenen Temperatur, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. [b] Bestimmung mittels analytischer HPLC an chiraler Phase.

Die Bestimmung der Achsenkonfiguration von **154** konnte nicht anhand der NMR-spektroskopischen Daten durchgeführt werden, da es sich bei **154a** und **154b** um Enantiomere handelte. Eine Zuordnung mittels chiroptischer Methoden wie ECD war zwar denkbar, jedoch lagen keine Spektren vergleichbarer Verbindungen vor. Eine vorläufige Konfigurationszuordnung ergab sich aus Überlegungen zum Übergangszustand der Lactonöffnung (Abbildung 45). Demnach ist beim Einsatz von (*S*)-CBS/BH₃ der Angriff an dem (*P*)-konfigurierten Lacton-verbrückten Biaryl **155b** sterisch begünstigt, so dass das **154b** gebildet werden sollte. Eine eindeutige Zuordnung der Achsenkonfiguration sollte am Ende der Synthese durch Vergleich mit den chiroptischen Daten der Naturstoffe möglich sein.

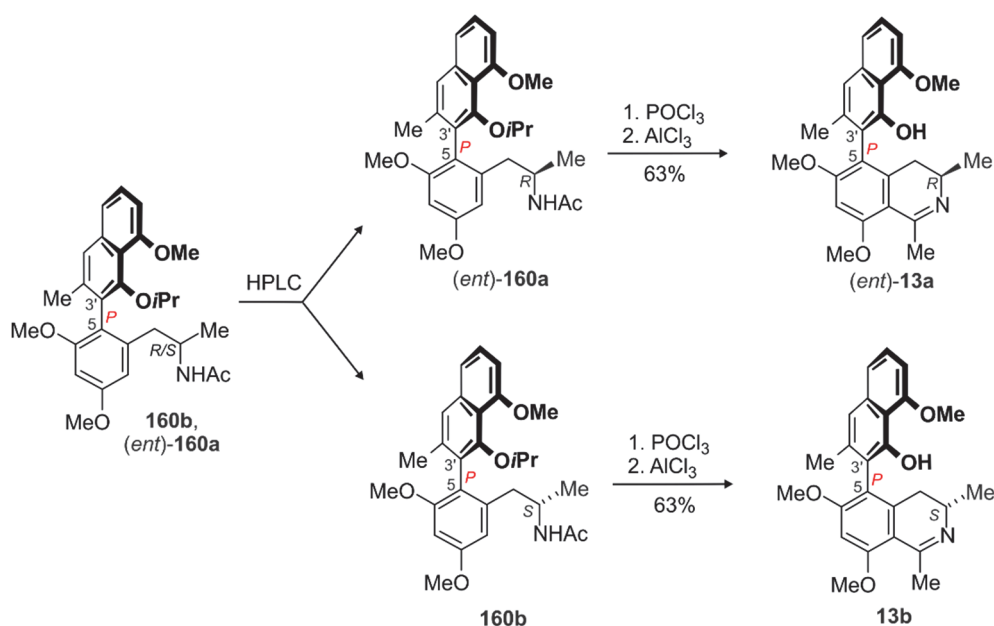
Abbildung 45. Übergangszustand der Öffnung des Lactons **155** mit (*S*)-CBS/BH₃.

Nach der atropselektiven Lactonöffnung sollte aus dem *ortho*-ständigen C₁-Fragment die Isochinolin-Hälfte aufgebaut werden. Hierfür wurde zunächst selektiv die Hydroxygruppe des Naphthols **154b** mit *i*PrI geschützt, um so die anschließende Oxidation des benzylichen Alkohols mit Braunstein zu ermöglichen (Schema 24). Die Umsetzung des Aldehyds **158b** mit Nitroethan und NH₄OAc lieferte das Nitrostyrol **159b** in sehr guten Ausbeuten (94%). Bei der anschließenden Reduktion mit LiAlH₄ erhielt man ein Gemisch der beiden Diastereomere, das sich chromatographisch nicht trennen ließ. Erst nach der (ohnehin erforderlichen) Acetylierung des Amins war es möglich, die beiden Diastereomere **160b** mittels HPLC an achiraler Phase zu trennen (Schema 25). Das 1:1-Verhältnis der beiden Produkte zeigte, dass bei der Reduktion des Nitrostyrols mit LiAlH₄ keine interne asymmetrische Induktion aufgetreten war.



Schema 24. Darstellung des Acetamids **160b** und *(ent)*-**160a**.

Da keine aussagekräftigen NOE-Wechselwirkungen zur Bestimmung der Konfiguration an C-3 gefunden wurden, bestimmte man die absolute Konfiguration des Stereozentrums nach der Cyclisierung des Acetamids **160** mit POCl₃ durch den Ruthenium-katalysierten oxidativen Abbau mit nachfolgender GC-MS-Analyse der derivatisierten Aminosäuren. Die anschließende Entschützung von zum Naphthylisochinolin **13** erfolgte mit AlCl₃ (Schema 25). Bei der Verwendung von BCl₃ zur Abspaltung der *O*-Isopropylgruppe war eine zusätzlich *O*-Demethylierung der Methoxygruppe an C-5' im Naphthalinbaustein beobachtet worden.



Schema 25. Synthese der Naphthylisochinoline **13b** und *(ent)*-**13a** nach der Trennung der Diastereomere **160b** und *(ent)*-**160a** mittels HPLC.

Für die Bestätigung der vorher bestimmten axialen Konfiguration wurde das ECD-Spektrum des totalsynthetisch hergestellten Ancistrosectorins C (**13b**) mit dem des aus *A. tectorius* isolierten Ancistrotanin A (**13a**) verglichen (Abbildung 46, links). Der spiegelbildliche Verlauf der beiden Kurven bestätigte die aus den mechanistischen Überlegungen angenommene (*P*)-Konfiguration der synthetisierten Verbindung beim Einsatz von (*S*)-CBS/BH₃ bei der Lactonöffnung. Zusätzlich wurde das Spektrum auch mit dem berechneten Spektrum von Ancistrosectorin C (**13b**) verglichen und zeigte eine sehr gute Übereinstimmung (Abbildung 46, rechts).

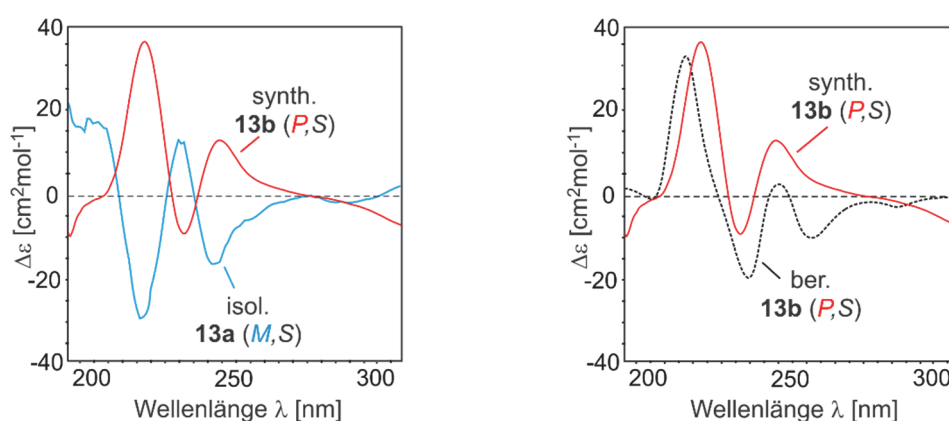
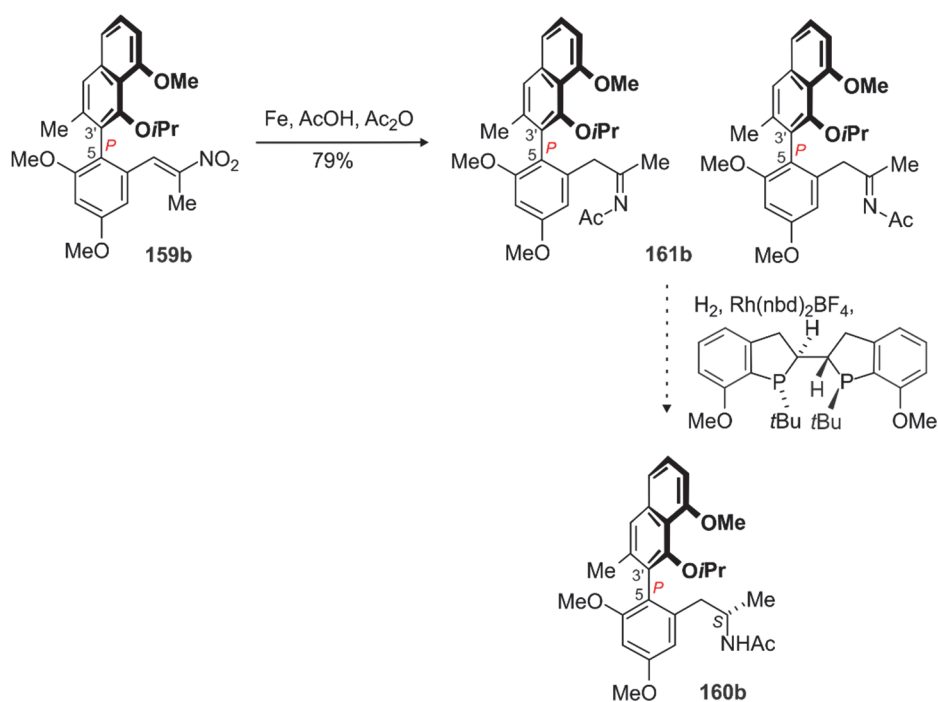


Abbildung 46. Vergleich des ECD-Spektrums des synthetisch hergestellten Ancistrosectorins C (**13b**) mit dem von Ancistrotanin A (**13a**, links) und der berechneten ECD-Kurve von Ancistrosectorin C (**13b**, rechts).

Somit war es möglich, mit Hilfe des 'Lacton-Konzepts' einen ersten synthetischen Zugang zu 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolinen zu ermöglichen. Ancistrotanin A (**13a**) und

Ancistrotoectorin C (**13b**) sowie deren Enantiomere wurden in zehn Stufen ausgehend vom Isochinolin-Baustein **144** und von der Naphthalin-Einheit **143** erhalten.

Für einen asymmetrischen Aufbau des Stereozentrums im Tetrahydroisochinolin standen einige der in Kapitel 3.1 dargestellte Methoden zur Wahl. Für den Aufbau des Heterocyclus bot sich vor allem eine selektive Hydrierung, wie sie die Gruppe um Tang^[118] für die Korupensamin-Synthese entwickelt hatte aufgrund der Ähnlichkeit der Vorstufen an. Daher wurde das Nitrostyrol **159b** unter den von Tang^[118] publizierten Bedingungen reduziert (Schema 26). Im Gegensatz zu der beschriebenen Reduktion, bei der ein Acetenamid als einziges Produkt erhalten worden war, isolierte man die beiden Imin-Verbindungen **161b**. Anhand der NMR-spektroskopischen Daten war es nicht möglich, die Konfiguration der beiden Stereoisomere zu zuordnen. Aufgrund der gleichen Masse und den fast identischen NMR-Spektren musste es sich um die E/Z-Isomere von **161b** handeln (Schema 26). Anschließend wurde mit dem von Tang *et al.*^[118] freundlicherweise bereitgestellten Katalysator die Hydrierung durchgeführt. Jedoch konnten die von ihm in der Korupensamin-Synthese eingesetzten Bedingungen (20 atm H₂, 0 °C) aus technischen Gründen nicht realisiert werden. In einigen Testansätzen zeigte sich, dass die beiden Imine **161b** zum Teil bereits vor der Hydrierung zersetzt waren. Weitere Untersuchungen zum selektiven Aufbau des Isochinolins wurden im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr durchgeführt. In künftigen Arbeiten sollte die Hydrierung in einem größeren Maßstab erfolgen, um eine mögliche Produktbildung besser verfolgen zu können. Zudem sollte untersucht werden, welchen Einfluss die einzelnen Stereoisomere von **161b** auf die Produktbildung der asymmetrischen Reduktion haben. Auch alternative Möglichkeiten zum nachträglichen Isochinolin-Aufbau sind denkbar wie beispielsweise die reduktive Aminierung mit einem chiralen Auxiliar^[113] oder die von Morris *et al.*^[117,133] angewendete Epoxidierung mit anschließender Mitsunobu-Reaktion (Kapitel 3.1).



Schema 26. Versuch der asymmetrischen Hydrierung nach Tang.

6.5 Biologische Untersuchungen an den 5,3'-gekuppelten Naphthylisochinolinen **13a** und (*ent*)-**13b**

6.5.1 Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten

Als aus *A. tanzaniensis* mit Ancistrotananzin A (**13a**) erstmals ein 5,3'-verknüpfter Vertreter isoliert wurde, war man vor allem auf die Ergebnisse der biologischen Testungen gespannt. Es zeigte sich, dass **13a** sehr gute antitrypanosomale ($IC_{50} = 4.19 \mu\text{M}$) sowie antileishmaniale Aktivitäten ($IC_{50} = 4.44 \mu\text{M}$) aufwies.^[183] Durch die hier entwickelte Totalsynthese war es nun möglich, auch diesen Strukturtyp synthetisch bereitzustellen. In diesem Fall wurden sogar alle vier Stereoisomere von **13** dargestellt, was hilfreiche Informationen zu der Struktur-Aktivitäts-Beziehung 5,3'-verknüpfter Alkaloide liefert. Die Ergebnisse der Tests der beiden Verbindungen **13b** und (*ent*)-**13a** waren beim Abschluss dieser Arbeit noch ausstehend, so dass an dieser Stelle nur die Testresultate von **13a** und (*ent*)-**13b** miteinander verglichen werden (Tabelle 7).

Tabelle 7. Aktivitäten der synthetisch dargestellten Naphthylisochinoline **13a** und (*ent*)-**13b** gegen protozoische Erreger.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μ M] (SI) ^[a]					Zyto- toxizität (L6) ^[g]
		<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^[b]	<i>T.</i> <i>cruzi</i> ^[c]	<i>L.</i> <i>donovani</i> ^[d]	<i>P. falciparum</i> NF54 ^[e]	<i>P. falciparum</i> K1 ^[f]	
1	13a	2.348 (16.1)	23.06 (1.6)	98.03 (0.4)	1.004 (37.8)	0.173 (212.2)	37.78
2	(<i>ent</i>)- 13b	1.647 (22.2)	12.16 (3.0)	103.2 (0.4)	1.598 (22.9)	0.293 (124.6)	36.52

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.013 μ M. [c] Benznidazol: 1.787 μ M. [d] Miltefosin: 0.515 μ M. [e] Chloroquin: 0.013 μ M. [f] Chloroquin: 0.438 μ M. [g] Podophyllotoxin: 0.019 μ M.

Bei genauerer Betrachtung der Testresultate fiel auf, dass die Ergebnisse des synthetisch dargestellten Naphthylisochinolin-Alkaloids **13a** z.T. nicht im Einklang mit denen des isolierten Naturstoffs **13a** standen.^[183] Die neu bestimmten IC₅₀-Werte konnten nicht die sehr gute antileishmaniale sowie antitrypanosomale Aktivität von damals bestätigen. Bei der Testung gegen *T. cruzi*, den Erreger der Chagas-Krankheit, war die Wirksamkeit um einen Faktor von mehr als 5 schlechter; gegen *L. donovani*, den Erreger der viszeralen Leishmaniose, sogar um einen Faktor von 22. Im Gegensatz dazu entsprachen die neuen Testergebnisse von **13a** gegen *T. brucei rhodesiense* und *P. falciparum*, bis auf kleine Abweichungen den früheren.

Dagegen lagen die IC₅₀-Werte der beiden Stereoisomere **13a** und (*ent*)-**13b** jeweils im selben Konzentrationsbereich. Das könnte darauf hinweisen, dass das Stereozentrum an C-3 kaum Einfluss auf die Wirksamkeit gegen protozoische Erreger hat. Zur Erhärtung dieser Annahme müssen jedoch die Testergebnisse von **13b** und (*ent*)-**13a**, die noch ausstehen, herangezogen werden.

Beide Verbindungen, **13a** und (*ent*)-**13b**, zeigten sehr gute antiplasmodiale Aktivitäten sowohl gegen den Chloroquin-sensitiven NF54-Stamm, mit Konzentrationen im niedrigeren mikromolaren Bereich, als auch gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm mit Konzentrationen im submikromolaren Bereich. Im Gegensatz dazu wurde keinerlei antileishmaniale Wirksamkeit für **13a** und (*ent*)-**13b** nachgewiesen. Während die Aktivität gegen den Erreger der Afrikanische Schlafkrankheit, *T. brucei rhodesiense* im niedrigeren

mikromolaren Konzentrationsbereich lag, wurde nur eine geringe Parasiten-Inhibierung für *T. cruzi* verzeichnet.

6.5.2 Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit

Neben der Untersuchung der antiinfektiven Wirksamkeit der 5,3'-gekuppelten Verbindungen gegen protozoische Erreger wurden auch erste Tests zu dem antitumoralen Potenzial dieser synthetischen Naphthylisochinoline durchgeführt. Unser Kooperationspartner S. Awale aus Japan bestimmte die selektive Zytotoxizität gegen die humane Pankreaskarzinom-Zelllinie PANC-1, zum einen in nährstoffarmen Medium (NDM) und zum anderen in normalen nährstoffreichen Dulbecco-modifiziertem Eagle-Medium (DMEM). Sowohl **13a** als auch (*ent*)-**13b** zeigten eine konzentrationsabhängige Zytotoxizität im niedrigeren mikromolaren Konzentrationsbereich für beide Testungen.

Tabelle 8: Zytotoxizität von **13a** und (*ent*)-**13b** gegen die humane Pankreaskarzinom-Zelllinie PANC-1 in nährstoffarmem Medium (NDM) und in normalem nährstoffreichem Dulbecco-modifiziertem Eagle-Medium (DMEM).

Eintrag	Verbindung	PC ₅₀ -Wert [μ M]	
		NDM ^[a]	DMEM ^[b]
1	13a	6.800	6.687
2	(<i>ent</i>)- 13b	5.867	8.539

[a] Arctigenin: 0.4750 μ M. [b] Arctigenin: 293.5 μ M.

7 Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91)

7.1 Vielfalt der cyclischen Naphthylisochinolin-Alkaloide

Die ungemeine Vielfalt der Naphthylisochinolin-Alkaloide aus *C,C*- und *N,C*-gekuppelten sowie monomeren und dimeren Vertretern wurde durch die Entdeckung von verschiedensten cyclischen Verbindungen nochmals vergrößert (Abbildung 47).

Erstmals wurde 1991 ein pentacyclisches Naphthylisochinolin entdeckt.^[201] Dieses Dioncolacton (**63**) besitzt eine vom Dioncopeltin A (**8**) abgeleitete Lactonstruktur. Bis zu seiner Isolierung aus *T. peltatum* waren solchen cyclischen Strukturen nur als synthetische Intermediate aus der Naphthylisochinolin-Synthese mit Hilfe des Lacton-Konzepts bekannt.^[149] Die Entstehung ist formal durch die Oxidation der Methylgruppe an C-2' und anschließende Veresterung mit der Hydroxy-Funktion an C-8 zum Lacton denkbar. Bis dato ist Dioncolacton (**63**) das einzige pentacyclische Naphthylisochinolin-Alkaloid mit solch einer Lactonstruktur geblieben.^[201]

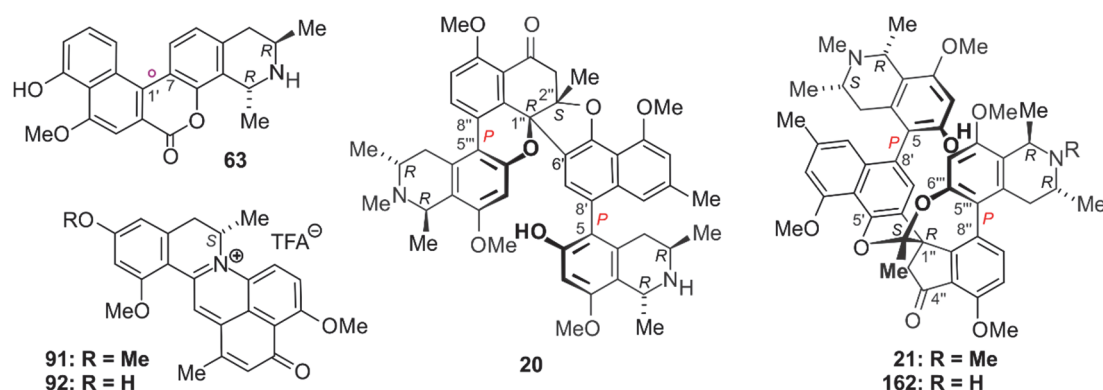
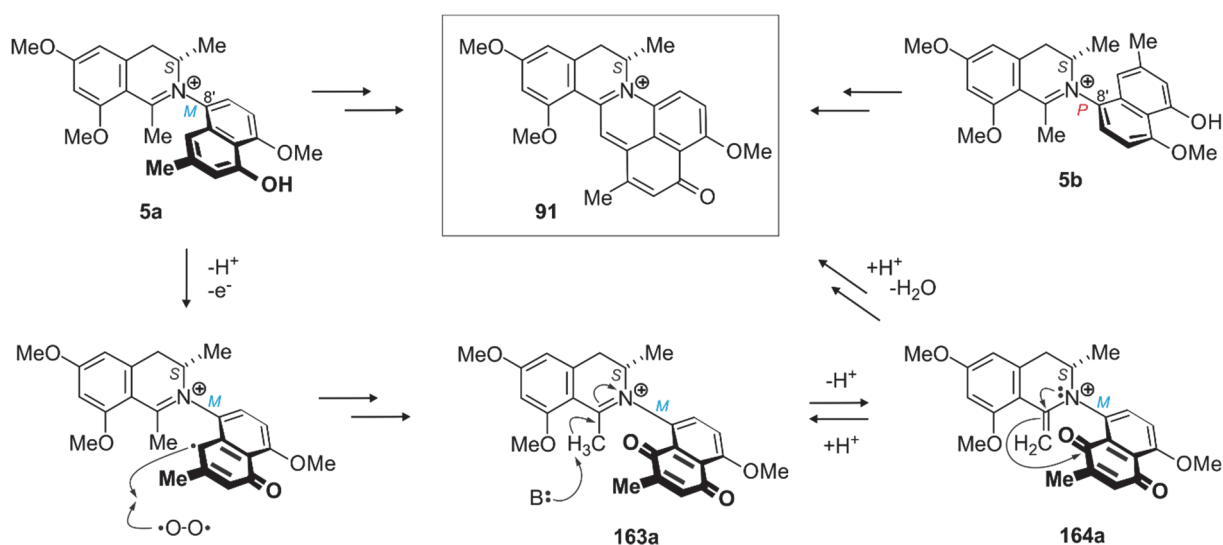


Abbildung 47. Vielfalt der nachträglich oxidativ cyclisierten Naphthylisochinolin-Alkaloide: das pentacyclische Dioncolacton (**63**), die *N,C*-verknüpften Ancistrocyclinone A (**91**) und B (**92**), die kürzlich entdeckten dimeren Alkaloide Cyclombandakamin A₁ (**20**) die Spirombandakamine A₁ (**21**) und A₂ (**162**).

In jüngsten Isolierungsarbeiten^[94] wurden Minderalkaloide mit einer cyclischen dimeren Struktur entdeckt. Von diesen Cyclombandakaminen, die bislang insgesamt 9 derartige Heterocyclen zählen, wurden die ersten zwei Vertreter aus einer unbeschriebenen *Ancistrocladus* Art aus dem Gebiet um die Stadt Mbandaka in der Demokratische Republik Kongo isoliert. Weitere Arbeiten zeigten jedoch, dass *A. ealaensis* eine weitaus reichere Quelle an solchen cyclischen Naturstoffen ist.^[51] Es ist denkbar, dass die Cyclombandakamine durch Oxidation der noch 'offenkettigen' Mbandakamine^[93] gebildet wurden. Diese Vermutung wurde durch das Vorkommen von Cyclombandakaminen zusammen mit Mbandakaminen in beiden Pflanzenarten, sowohl in der unbeschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Species als auch in *A. ealaensis*, bestärkt.

Ebenfalls durch weitere Oxidation der Cyclombandakamine lässt sich die Entstehung der kürzlich entdeckten Spirombandakamine A₁ (**21**) und A₂ (**162**) erklären.^[95] Auch diese einzigartigen Sekundärmetabolite wurden aus der noch unbeschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art isoliert, in der auch schon die ersten Mbandakamine und Cyclombandakamine gefunden wurden.^[93,94]

Aus *A. tectorius*, einer als reichhaltige Quelle für strukturell vielfältige Naphthylisochinolin-Alkaloide bekannten *Ancistrocladus*-Art, wurden bereits mehr als 60 monomere und dimere Vertreter mit allen bisher identifizierten Kupplungstypen (5,1', 5,3', 5,8', 7,1', 7,6', 7,8', N,6', N,8')^[50,54,55,175–181] isoliert. Erst kürzlich wurden in dieser Pflanze die bisher einzigen pentacyclischen N,C-verknüpften Naphthylisochinoline, die Ancistrocyclinone A (**91**) und B (**92**), entdeckt.^[59] Da neben Ancistrocladinium A (**4**) auch deren mono- und bisphenolische Derivate **5** und **75** in *A. tectorius* zu finden waren, ist eine Biosynthese ausgehend von **5** bzw. **75** denkbar. So könnte beispielsweise das (*M*)-konfigurierte 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5a**) zu dem entsprechenden chinoiden Naphthylisochinolin **163a** oxidiert werden (Schema 27). Das in Tautomerie stehende Enamin **164a** könnte anschließend durch eine Aldol-ähnliche Kondensation zum Ancistrocyclinon A (**91**) reagieren. Da während der Cyclisierung die Axialchiralität im Molekül verloren geht, müsste das (*P*)-konfigurierte Atropdiastereomer **5b** zum gleichen Produkt **91** führen. In Analogie dazu würde auch die Bildung von Ancistrocyclinon B (**92**) aus dem bisphenolischen Ancistrocladinium-A-Derivat **75a** und seinem Atropdiastereomer **75b** stattfinden.



Schema 27. Vorgeschlagener Biosyntheseweg zur Bildung von Ancistrocyclinon A (**91**) ausgehend von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5a**) und seinem (*P*)-konfigurierten Atropdiastereomer **5b**.^[59]

Um den postulierten Biosyntheseweg zu bestätigen, wollte man durch biomimetische Synthese Ancistrocyclinon A (**91**) aus 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) darstellen und gleichzeitig genügend Material dieser neuartigen Verbindung für biologische Testungen zur Verfügung stellen.

7.2 Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (**91**)

7.2.1 Isolierung von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**)

Für die biomimetischen Untersuchungen musste zunächst genügend Material an 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) bereitgestellt werden. Hierfür wurde **5** sowohl aus *A. tectorius*^[84,185] als auch aus *A. cochinchinensis*^[83,84] isoliert. Neben **5** wurden auch Ancistrocladinium A (**4**) und 6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**75**), sowie aus *A. tectorius* zusätzlich noch Ancistrocladinium B (**7**) isoliert.^[83,84]

Zur Herstellung des Extrakts wurde luftgetrocknetes Pflanzenmaterial zerkleinert und bei Raumtemperatur mit Methanol gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Pflanzenrückstands wurde der methanolische Extrakt eingengt und über eine C₁₈-Spritzenvorsäule von *Waters* und ein PTFE-Spritzenaufsatz-Filter (Porengröße 0.2 µm) vorgereinigt. Mittels präparativer HPLC an einer RP₁₈-Säule wurde 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) isoliert.

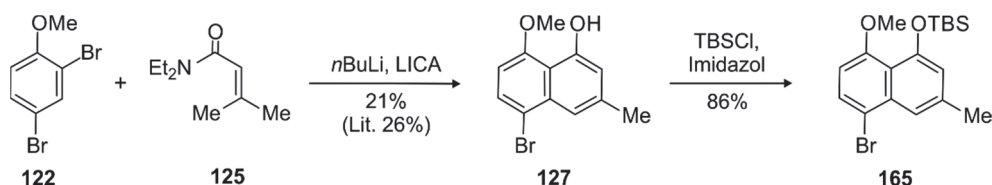
Auch eine Anreicherung der *N,C*-verknüpften Alkaloide mittels Ionenaustauscher-Chromatographie (Amberlist[®]) wurde untersucht.^[202,203] Es zeigte sich jedoch, dass nur unwesentliche Mengen an *C,C*-verknüpften Alkaloiden abgetrennt worden waren. Der zeitliche und finanzielle Faktor stand somit in keinem Verhältnis zum Ergebnis, weshalb auf diese Art der Vorreinigung verzichtet wurde.

7.2.2 Totalsynthese von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**)

Für die Bereitstellung von genügend Material an **5** bot die Totalsynthese eine Alternative zur Isolierung aus Pflanzenmaterial. Eine Strategie zur Darstellung von Ancistrocladinium A (**4**) war bereits von B. Amslinger etabliert worden.^[160] Dabei wurde die Hydroxyfunktion der späteren C-4'-Position im Naphthalin-Baustein während der Synthese durch eine MOM-Gruppe geschützt. Zwar bietet diese Schutzgruppe den Vorteil, dass die Abspaltung mit der Cyclisierung in einem Schritt ausgeführt werden kann, jedoch sollte der Einsatz von

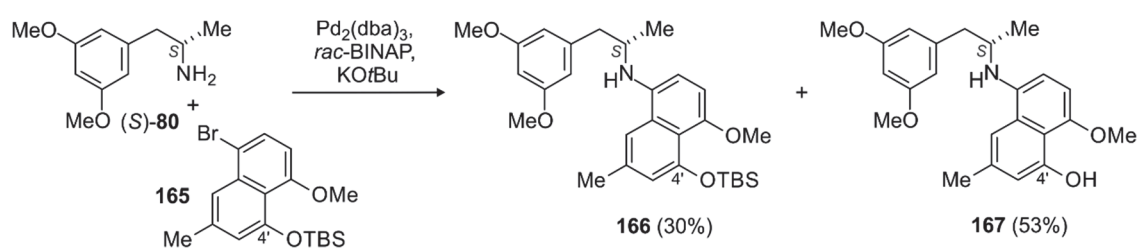
(Chlormethyl)methylether vermieden werden, da er als gefährlicher krebserzeugender Stoff eingestuft ist.^[204] Aus diesem Grund wurde eine Synthesestrategie entwickelt, bei der eine andere Schutzgruppe eingesetzt werden sollte.

Für die Synthese von 4'-*O*-Demethylancistroclinium A (**5**) wurde der erforderliche Naphthalin-Baustein **165** durch eine Diels-Alder-Reaktion von **122** und **125** mit anschließender TBS-Schätzung der freien Hydroxyfunktion von **127** erhalten (Schema 28).



Schema 28. Darstellung des 4-TBS-geschützten Bromnaphthalin-Derivats **165**.

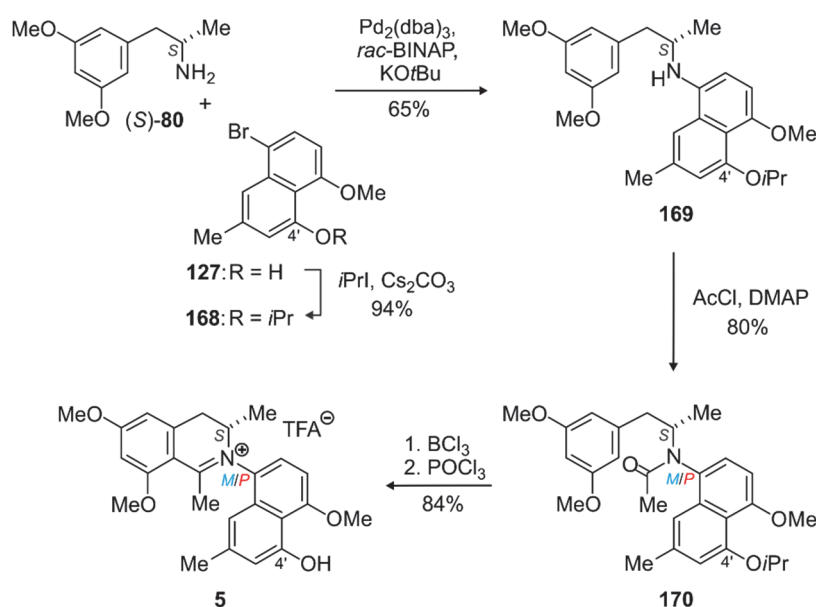
Die Umsetzung des Amins (*S*)-**80** mit dem Bromnaphthalin **165** unter Buchwald-Hartwig-Bedingungen lieferte neben dem erwarteten Produkt **166** auch das TBS-entschützte sekundäre Amin **167** (Schema 29). Abgesehen von der Entstehung von zwei Produkten, die aber durch Schätzung bzw. Entschätzung ineinander überführt werden könnten, verlief die *N*-Arylierung in sehr guten Ausbeuten (83%). Für die anschließende Acetylierung müsste jedoch das Hauptprodukt **167** aufgrund seiner freien Hydroxy-Funktion möglicherweise vorher wieder geschützt werden. Beide gebildeten Produkte **166** und **167** waren zudem sehr instabil und zersetzten sich bereits nach kurzer Zeit in Lösung, weswegen nach einer Alternative gesucht wurde.



Schema 29. Kreuzkupplung des Amins (*S*)-**80** mit dem Bromnaphthalin **165**. **168**

Durch den Austausch der TBS-Schutzgruppe durch eine Isopropylfunktion wurde zwar die vorher erzielte Ausbeute der Buchwald-Hartwig-Kupplung nicht erreicht (65% statt 83%, Schema 30), aber **169** war in Lösung bedeutend stabiler als **166** und **167** und konnte zudem ohne zusätzliche Schätzung acetyliert werden. Nach der Umsetzung mit Acetylchlorid in Gegenwart von DMAP wurde ein Gemisch der beiden konfigurativen stabilen Atrop-Diastereomere **170** gebildet, die säulenchromatographisch an Kieselgel in einem Verhältnis von

bis zu 9:1 getrennt erhalten werden konnten. Die weiteren Syntheseschritte wurden sowohl mit dem Atrop-Diastereomergemisch als auch mit den reinen Verbindungen durchgeführt. Die Isopropylfunktion des entstandenen Acetamids **170** wurde mit BCl_3 entfernt und gab die Hydroxyfunktion frei. Nach anschließender Cyclisierung wurde das Alkaloid **5** quantitativ in einem 3:2-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere zugunsten des (*M*)-konfigurierten Produkts **5a** erhalten (Schema 30). Aufgrund der cancerogenen Wirkung von (Chlormethyl)methylether sowie wegen der besseren Gesamtausbeute für die Darstellung von **5** (44% statt 23%) wurde die um einen Schritt längere Totalsynthese die der bereits veröffentlichten^[160] vorgezogen.



Schema 30. Synthese von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**).

Da es bis dato nur chiroptische Untersuchungen zu dem *M*-konfiguriertem Alkaloid **5a** gab,^[83] wurden die beiden Atrop-Diastereomere **5a** und **5b** im analytischen Maßstab mittels HPLC aufgetrennt und online durch Kopplung mit ECD-Spektroskopie analysiert (Abbildung 48). Somit wurde erstmals ein ECD-Spektrum des reinen Minderalkaloids **5b** erhalten. Die nahezu spiegelbildlichen ECD-Spektren von **5a** und **5b** wurden mit dem veröffentlichten Spektrum des (*M*)-konfigurierten Alkaloids **5b** verglichen und anhand dessen die Konfiguration an der Achse bestimmt.

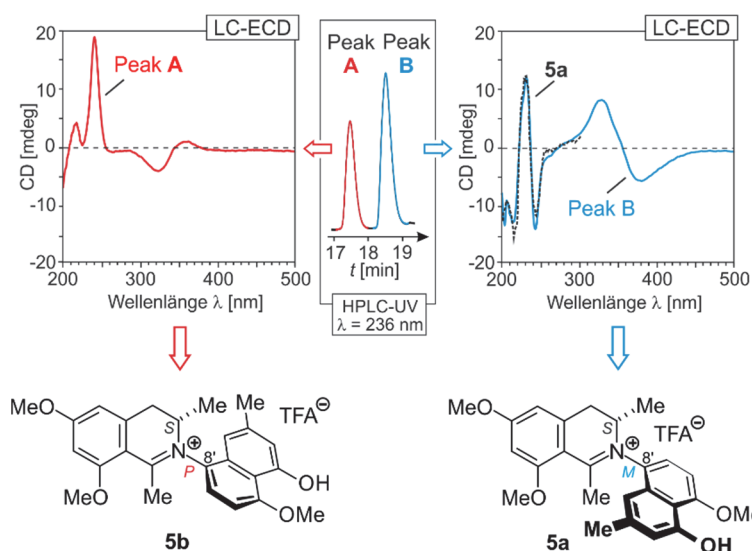


Abbildung 48. Zuordnung der absoluten axialen Konfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von **5** durch Vergleich ihrer experimentell erhaltenen ECD-Spektren mit dem des literaturbekannten (*M*)-konfigurierten 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5a**).

7.2.3 Nachweis der chinoiden Intermediate **163a** und **163b**

Eine aus der Isolierung erhaltene Fraktion von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) verunreinigt mit Ancistrocladinium A (**4**) wurde einem Langzeitexperiment unterworfen. Hierzu wurde eine Fraktion aus **4** und **5** gelöst in einem MeCN-H₂O-TFA-Gemisch über einen längeren Zeitraum (> 4 Monate) Sonnenlicht und Luftsauerstoff ausgesetzt. Bereits äußerlich veränderte sich im Laufe der Zeit die Farbe der Lösung von gelb über orange nach rot. Eine Untersuchung der Reaktionslösung ergab neben dem Vorhandensein des eingesetzten 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) und Ancistrocladinium A (**4**) auch die Anwesenheit von Ancistrocyclinon A (**91**). Die genauere Analyse zeigte neben der Bildung von **91** die eines weiteren Produktes (Abbildung 49).

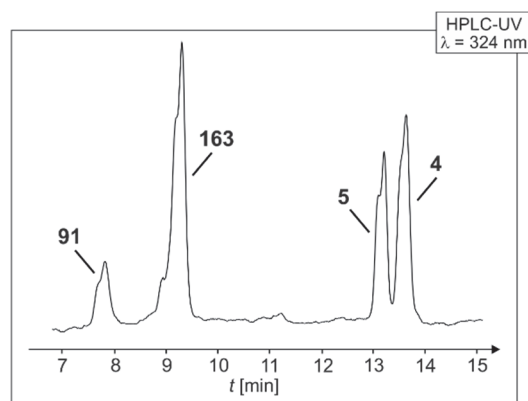


Abbildung 49. Chromatogramm des Langzeitexperiments mit den beiden eingesetzten Edukten **4** und **5** und den beiden gebildeten *N,C*-gekuppelten Verbindungen Ancistrocyclinon A (**91**) und dem chinoiden Intermediat **163**.

Nach der Isolierung des unbekanntes Produkts wurde ein gelbes Öl erhalten, dessen exakte Masse sowie die Anzahl der Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum zu der Summenformel $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ führte. Das Spektrum zeigte einen doppelten Satz an Signalen in einem Verhältnis von ca. 1:9, mit identischen Kopplungsmustern und -konstanten außer denen von H-4, was somit wie bei **5** das Vorhandensein von Atrop-Diastereomeren andeutete. Wie für 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) und Ancistrocyclinon A (**91**) wies das ^1H -NMR-Spektrum auf ein dreifach *O*-methyliertes Naphthylisochinolin hin. Jedoch ungewöhnlich für *N,C*-verknüpfte Vertreter zeigte das ^1H -NMR-Spektrum nur fünf Protonen im Tieffeldverschobenen, aromatischen Bereich. Hingegen konnte aufgrund zweier Signale bei 186.8 ppm und 184.8 ppm bzw. bei 187.0 ppm und 184.7 ppm auf das Vorhandensein zweier Carbonyl-Gruppen geschlossen werden (Abbildung 50a und b). Dies wurde durch die entsprechende Bande der Carbonyl-Schwingung im IR-Spektrum bei 1660 cm^{-1} bestätigt. Diese ersten Informationen ließen bereits erahnen, dass es sich um das chinoide Intermediat **163** des postulierten Biosynthesewegs handeln könnte. Für die sichere Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR Signale wurden NOESY-, HSQC- und HMBC- Spektren aufgenommen, anhand derer die vermuteten Strukturen **163a** und **163b** eindeutig bestätigt wurden (Abbildung 50).

Die anschließende Bestimmung der absoluten Konfiguration an der Biarylachse ergab ausgehend von den NOESY-Wechselwirkungen zwischen H-4_{eq} und 7'-H sowie zwischen 3-CH₃ und 7'-H für das Haupt-Atrop-Diastereomer **163a** eine (*M*)-Konfiguration (Abbildung 50c). Für das (*P*)-konfigurierte Minder-Atrop-Diastereomer **163b** wurden die entsprechenden long-range-Wechselwirkungen zwischen H-4_{ax} und H-7' sowie zwischen 3-H und H-7' nachgewiesen (Abbildung 50d).

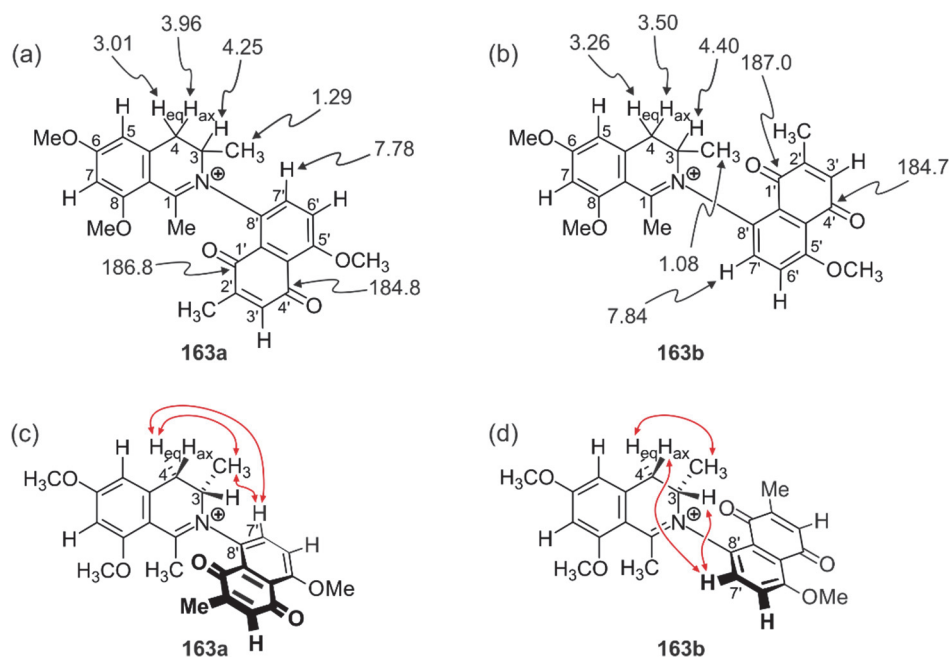


Abbildung 50. Ausgewählte NMR-Daten: ^1H - und ^{13}C -Daten (δ in ppm) des Haupt- (a) und Minder-Diastereomers (b) **163a** und **163b** sowie NOESY-Wechselwirkungen für des Haupt- (c) und Minder-Diastereomers (d) **163a** und **163b** zur Bestimmung der Konfiguration an der Achse.

Zusätzlich sollte durch Vergleich der ECD-Spektren der beiden chinoiden Verbindungen **163a** und **163b** mit dem des strukturell ähnlichen *N*,8'-gekuppelten 4'-*O*-Demethylancistrocladiniums A **5a** und dem seines Atrop-Diastereomers **5b** die absolute Konfiguration abgesichert werden. Hierzu wurden die beiden Atrop-Diastereomere **163a** und **163b** im analytischen Maßstab mittels HPLC aufgetrennt und online durch Kopplung mit ECD-Spektroskopie analysiert (Abbildung 51). Der anschließende Vergleich mit den Spektren der beiden Atrop-Diastereomere von **5** bestätigte die aus den NOE-Wechselwirkungen abgeleitete Konfiguration an der Achse.

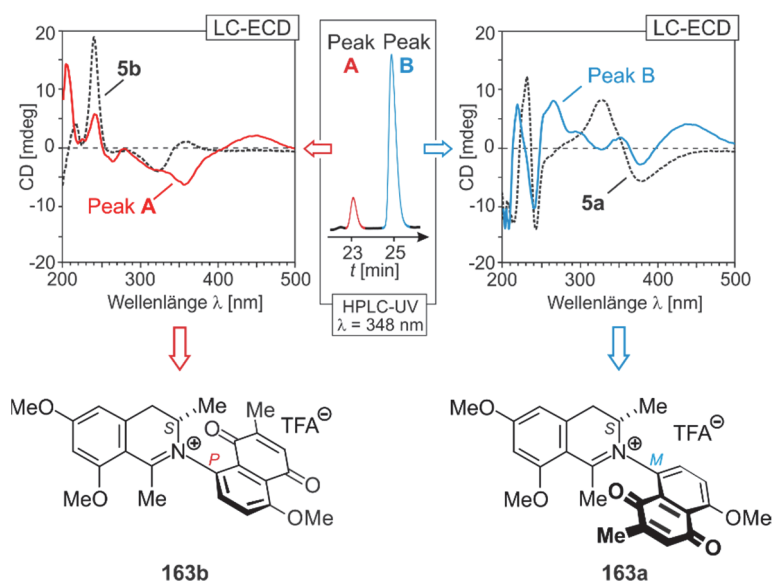


Abbildung 51. Zuordnung der absoluten axialen Konfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von **163** durch Vergleich ihrer experimentell erhaltenen ECD-Spektren mit dem des literaturbekannten 4'-O-Demethylancistrocladiniums A (**5a**) und dem seines Atrop-Diastereomers **5b**.

7.2.4 Untersuchungen zur biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (**91**)

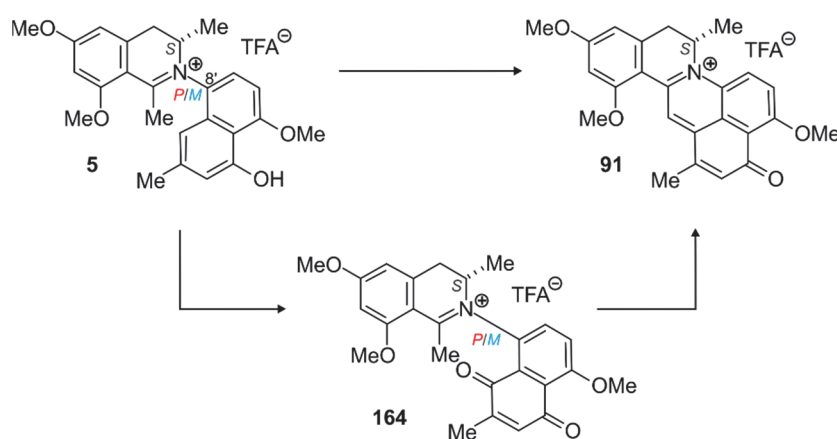
Für die gezielte Synthese von Ancistrocyclinon A (**91**) ausgehend von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**5**) sollte im nächsten Schritt der Einsatz verschiedener Oxidationsmittel evaluiert werden. Die Reaktionsverläufe wurden im analytischen Maßstab mittels HPLC untersucht. Durch Coelution mit dem Edukt **5** und den beiden möglichen Produkten **91** und **163** wurde das Ergebnis der Reaktion interpretiert.

Aus den Ergebnissen des Langzeitexperiments schloss man, dass vermutlich bereits durch Luftsauerstoff als Oxidationsmittel eine Bildung von **91** und **163** begünstigt wird. Jedoch zeigte das Durchleiten des Gases über mehr als 4 h im Licht keine Veränderung der Reaktionslösung (Tabelle 9, Eintrag 1). Vermutlich spielen für die erfolgreiche Oxidation mit Sauerstoff sowohl der zeitliche Faktor als auch die Bedingungen der Reaktionslösung - die Wahl des pH-Werts und des Solvens - eine wesentliche Rolle.

Aus der Literatur war bekannt, dass durch die Umsetzung des C,C-gekuppelten Ancistrocladiniums mit Fremy's Salz (Kaliumnitrosodisulfonat) das entsprechende chinoiden Alkaloid Ancistrocladinon A gebildet wird.^[180] Aufgrund dessen wurden viele Hoffnungen in eine mögliche selektive Oxidation zum chinoiden Intermediat **163** oder zum cyclischen Produkt **91** gesetzt. Entgegen den Erwartungen wurde jedoch keine Umsetzung des Edukts **5** verzeichnet (Tabelle 9, Eintrag 2).

Für die oxidative Dimerisierung monomerer Naphthylisochinoline hatten sich Silber(I)-oxid sowie Bleitetraacetat bewährt.^[47,205] Beide wurden getrennt voneinander mit der Vorstufe **5** umgesetzt und auf ihre oxidierende Wirkung hin untersucht. Während bei der Verwendung von Silber(I)-oxid keine Veränderung der Reaktionslösung zu verzeichnen war (Tabelle 9, Eintrag 3), zeigte die Umsetzung mit Bleitetraacetat die Bildung des cyclischen Produkts **91** (Tabelle 9, Eintrag 4).

Tabelle 9. Versuche zur Oxidation von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**5**) zu Ancistrocyclinon A (**91**).



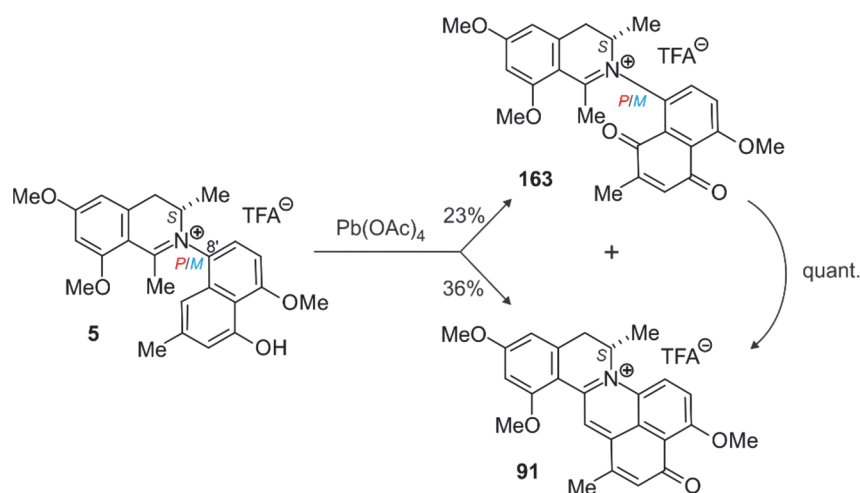
Eintrag	Oxidationsmittel ^[a]	Produktbildung
1	O ₂	-
2	K ₂ NO(SO ₃) ₂	-
3	Ag ₂ O	-
4	Pb(OAc) ₄	+
5	H ₂ O ₂	-
6	CAN (NH ₄) ₂ [Ce(NO ₃) ₆]	+
7	MnO ₂	-
8	K ₂ Cr ₂ O ₄	-
9	K ₃ [Fe(CN) ₆]	-
10	KClO ₄	-

[a] Verwendung von >10 eq Oxidationsmittel.

Auch beim Einsatz weiterer Oxidationsmittel wie MnO₂, H₂O₂, Ag₂O, K₂Cr₂O₄, K₃[Fe(CN)₆] und KClO₄ wurde keine Reaktion von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**5**) beobachtet und nur unumgesetztes Edukt **5** identifiziert. Hingegen zeigte sich bei der Zugabe von Cer(IV)-ammoniumnitrat, dass das Edukt **5** teilweise verbraucht wurde und es gab

Anzeichen, dass sich sowohl das chinoides Intermediat **163** als auch das cyclische Produkt **91** gebildet hatte.

Aufgrund der Ergebnisse wurde die Reaktion mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ genauer untersucht (Tabelle 9, Eintrag 4). Hierzu wurde **5** mit 5 eq $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ als Oxidationsmittel versetzt und die Reaktion nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur abgebrochen. Neben Ancistrocyclinon A (**91**) wurde auch das chinoides Naphthylisochinolin **163** als Gemisch seiner beiden Atrop-Diastereomeren mittels präparativer HPLC isoliert (Schema 31).



Schema 31. Oxidation von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (**5**) zu Ancistrocyclinon A (**91**) und dem chinoiden Intermediat **163** mittels $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.

Zur Untersuchung der Stabilität des chinoiden Intermediats **163**, wurde ein 9:1-Gemisch der beiden Atrop-Diastereomere **163a** und **163b** gelöst in Methanol 2 h lang erhitzt. Im Gegensatz zu den Ancistrotoectochinonen, die konfiguratив instabil sind, wurde keine Isomerisierung beobachtet (Tabelle 10). Stattdessen zeigte sich, dass die Cyclisierung zu **91** begünstigt wurde, so dass nach 2 h Erhitzen quantitativ Ancistrocyclinon A (**91**) gebildet wurde. Das Verhältnis der Atrop-Diastereomere des Chinons **163** verschob sich beim Erhitzen minimal zu Gunsten des (*M*)-konfigurierten Diastereomers **163a** (Tabelle 10).

Tabelle 10: Veränderung des Atrop-Diastereomerenverhältnisses von **163** beim Erhitzen.

Eintrag	T [min]	163a/163b	163/91
1	0	89/11	100/0
2	30	91/9	78/22
3	60	93/7	32/68
4	90	100/0 ^[a]	5/95
5	120	-	0/100

[a] Nicht mehr detektierbar.

Sowohl durch das Langzeitexperiment als auch durch die gezielte Oxidation mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ konnte der postulierte Biosyntheseweg für Ancistrocyclinon A (**91**) mit **5** als Vorstufe und **163** als chinoidem Intermediat belegt werden.^[59]

7.3 Biologische Untersuchungen zu Ancistrocyclinon A (**91**)

7.3.1 Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten

Die *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide sind zwar nur eine kleine Naturstoffunterklasse, jedoch zeigen seine wenigen Vertreter sehr gute Wirksamkeiten gegen Erreger von Infektionskrankheiten.^[83,84] Aufgrund dessen sollten auch die pentacyclischen Verbindungen **91** und **92** durch unseren externen Kooperationspartner (Prof. R. Brun, Schweizerisches Tropeninstitut, Basel) untersucht werden.^[59] Da es sich bei beiden Sekundärmetaboliten um Minderkomponenten handelt, konnte für beide Verbindungen durch Isolierung nicht genügend Substanz für Testungen zur Verfügung gestellt werden. Im Falle von Ancistrocyclinon A (**91**) wurden zusätzliche Mengen durch die erfolgreiche biomimetische Synthese erhalten. Da jedoch nicht genügend Material an 6,4'-*O*-Didemethylanisticstrocladinium A (**5**) verfügbar war, konnte Ancistrocyclinon B (**92**) nicht synthetisch hergestellt werden.

Im Vergleich zu seiner Vorstufe, 4'-*O*-Demethylanisticstrocladinium A (**5**),^[83] erreichte die pentacyclische Verbindung **91** nicht annähernd dessen exzellente IC_{50} -Werte (Tabelle 11). Während **5** das Parasitenwachstum bereits mit Konzentrationen im submikromolaren Bereich hemmte,^[83] setzte die Inhibierung durch Ancistrocyclinon A (**91**) erst im mikromolaren Bereich ein. Sowohl **91**, wie auch seine Vorstufe **5**, zeigten allerdings gegen *P. falciparum* sehr gute Aktivitäten im submikromolaren Bereich. Vor allem gegen die Chloroquin-resistenten Stämme

von *P. falciparum* erreichten beide Alkaloide, **5** ($IC_{50} = 0.5 \mu M$) und **91** ($IC_{50} = 0.576 \mu M$), annähernd die Wirksamkeit des eingesetzten Standards Chloroquin ($IC_{50} = 0.416 \mu M$).

Tabelle 11. Aktivitäten von Ancistrocyclinon A (**91**) und dessen biosynthetischer Vorstufe **5** gegen protozoische Erreger.^[59]

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM] (SI) ^[a]					Zyto- toxizität (L6) ^[g]
		<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^[b]	<i>T.</i> <i>cruzi</i> ^[c]	<i>L.</i> <i>donovani</i> ^[d]	<i>P. falciparum</i> NF54 ^[e] K1 ^[f]		
1	91	4.68 (8.7)	5.32 (7.7)	21.1 (1.9)	0.310 (131.3)	0.576 (70.7)	40.8
2	5 ^[83]	0.3 (180)	0.03 (1797)	0.1 (539)	-	0.5 (108)	53.9

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: $0.038 \mu M$. [c] Benznidazol: $5.687 \mu M$. [d] Miltefosin: $1.018 \mu M$. [e] Chloroquin: $0.006 \mu M$. [f] Chloroquin: $0.416 \mu M$. [g] Podophyllotoxin: $0.010 \mu M$.

7.3.2 Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit könnte man auf den ersten Blick eine Zugehörigkeit der Ancistrocyclinone A (**91**) und B (**92**) zu den Berberin-Alkaloiden wie Berberin (**171**) vermuten (Abbildung 52). Jedoch im Gegensatz zu den biosynthetisch aus Acetat-Einheiten gebildeten Naphthylisochinolin-Alkaloiden werden die Berberine aus aromatischen Aminosäuren gebildet.^[206,207]

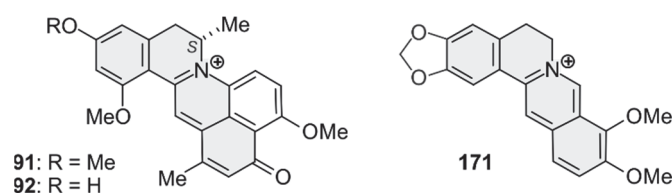


Abbildung 52. Strukturelle Ähnlichkeit der Ancistrocyclinone A (**91**) und B (**92**) zu den Berberin-Alkaloiden, wie Berberin (**171**).

Berberin weist eine Reihe von therapeutischen Wirkungen auf, darunter beispielsweise entzündungshemmende^[208] und antiseptische Aktivität,^[209] und wurde schon für zahlreiche Erkrankungen des Körpers eingesetzt.^[210] Aufgrund des großen pharmakologischen Potenzials

ist dieser Naturstoff immer wieder Gegenstand aktueller Forschung und wurde bereits auf seine Wirksamkeit gegen Diabetes mellitus,^[211] Alzheimersche Krankheit,^[212,213] Herzrhythmusstörungen^[214,215] und verschiedene Krebsarten^[216–222] untersucht. Die antitumorale Aktivität des Alkaloids konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden und führte zu zahlreichen Untersuchungen zum Wirkmechanismus^[216,223–226]

Somit schien auch die Untersuchung von Ancistrocyclinon A (**91**) auf seine möglichen antitumoralen Aktivitäten lohnenswert. In diesem Zusammenhang sollten auch seine biosynthetische Vorstufene 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) sowie das chinoide Intermediat **163** getestet werden.^[59]

4'-*O*-Demethylanicrocladinium A (**5**) zeigte eine starke Inhibierung des Wachstums der Medikament-sensitiven CCRF-CEM-Tumor-Zelllinie bereits im niedrigen mikromolaren Konzentrationsbereich ($IC_{50} = 1.497 \mu\text{M}$). Im Gegensatz dazu wurde das Wachstum der multi-resistenten Leukämie-Sublinie CEM/ADR5000 nur um weniger als 20% gehemmt (Abbildung 53a).

Tabelle 12. Zytotoxizität von **5**, **163** und **91** gegen CCRF-CEM- und CEM/ADR5000-Leukämie-Zellen.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM]	
		CCRF-CEM ^[a]	CEM/ADR500 ^[b]
1	5	1.497 ± 0.096	> 100
2	163	18.78 ± 3.935	57.39 ± 4.499
3	91	16.21 ± 5.076	25.32 ± 0.712

[a] Doxorubicin: $0.017 \mu\text{M} \pm 0.002 \mu\text{M}$. [b] Doxorubicin: $30.07 \mu\text{M} \pm 11.81 \mu\text{M}$.

Im Vergleich war die antitumorale Aktivität gegenüber der CCRF-CEM-Tumor-Zelllinie von Ancistrocyclinon A (**91**) und dem chinoiden Naphthylisochinolin **163** deutlich niedriger als die von **5** (Tabelle 12). Bei der Verwendung von **91** wurde eine 11-fach höhere Konzentration benötigt, um den gleichen Effekt zu erreichen wie bei **5**, beim Einsatz von **163** sogar eine um den Faktor 13 höhere Konzentration. Die Untersuchungen zeigten, dass Ancistrocyclinon A (**91**) sowohl die Medikament-sensitiven wie auch die multiresistenten Leukämie-Zellen mit vergleichbarer Wirksamkeit inhibierte (Abbildung 53c). Die IC₅₀-Werte von **91** und **163** gegen die Medikament-sensitiven CCRF-CEM-Zellen lagen in ähnlichen Konzentrationsbereichen, jedoch war die Zytotoxizität gegenüber den multiresistenten CEM/ADR5000-Leukämie-Zellen von **163** um die Hälfte niedriger als die von **91**.

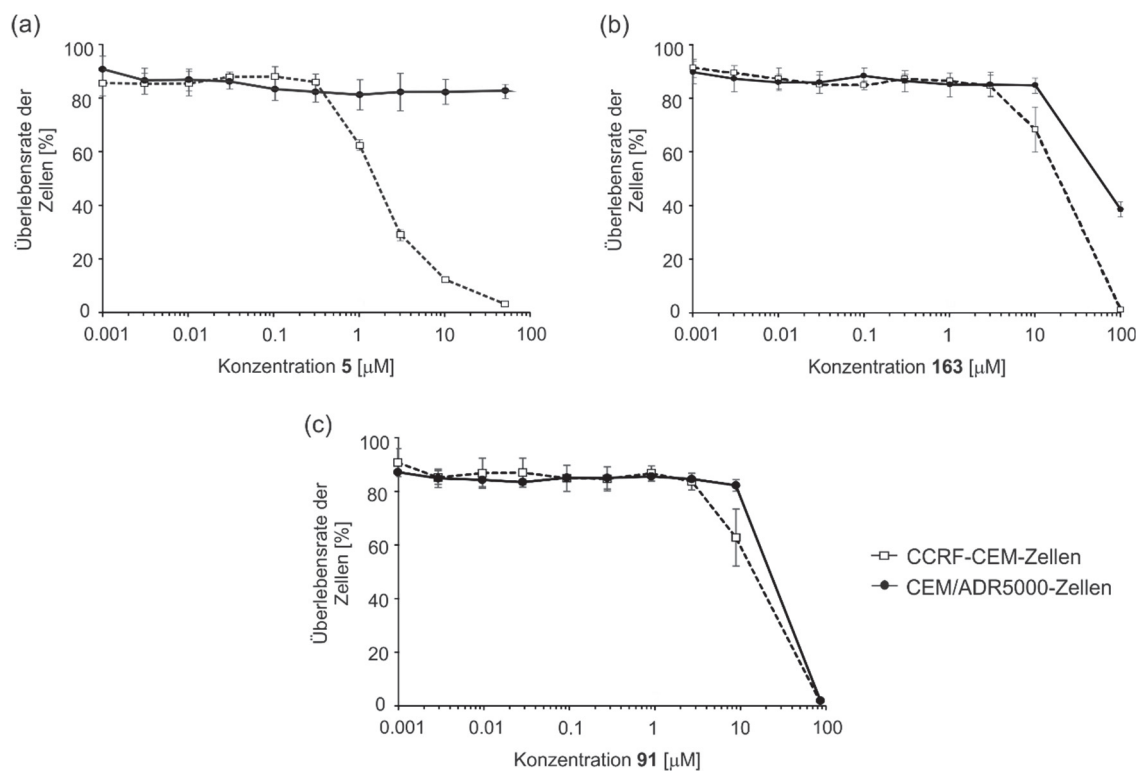


Abbildung 53. Antitumorale Aktivität von **5**, **163** und **91** gegen CCRF-CEM- und CEM/ADR5000-Leukämie-Zellen.

Auch wenn Ancistrocyclinon A (**91**) nicht die erwartete antitumorale Wirkung erzielte, konnten durch die gemeinsame Testung mit dessen biosynthetischen Vorstufen **5** und **163** Beiträge zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung *N,C*-gekoppelter Naphthylisochinoline geleistet werden.

8 Phytochemische Analyse von steril kultivierten Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum* sowie Synthese von biosynthetischen Naphthylisochinolin-Präkursoren für enzymatische Studien

8.1 Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden

Wie bereits in Kapitel 2 beschrieben, sind Naphthylisochinoline, wie Dioncophyllin A (**6**), aus einer Isochinolin- und einer Naphthalin-Einheit aufgebaut und gehören infolge dessen zu der Gruppe der Isochinolin-Alkaloide.^[227–229] Die Strukturvielfalt unter den mehr als 2500^[230] bekannten Vertretern dieser Naturstoffklasse reicht von einfachen 1-Alkylisochinolininen wie Anhalonidin (**172**) bis zu komplexen Benzylisochinolininen wie dem Nervengift Tubocurarin (**173**), den Analgetika Morphin (**174**) und Codein (**175**) oder auch dem Farbstoff Berberin (**171**) (Abbildung 54).

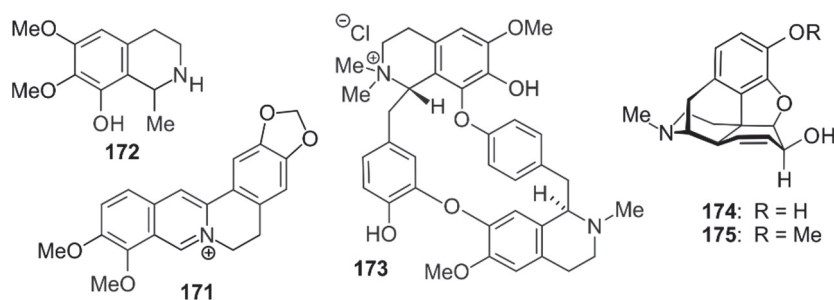
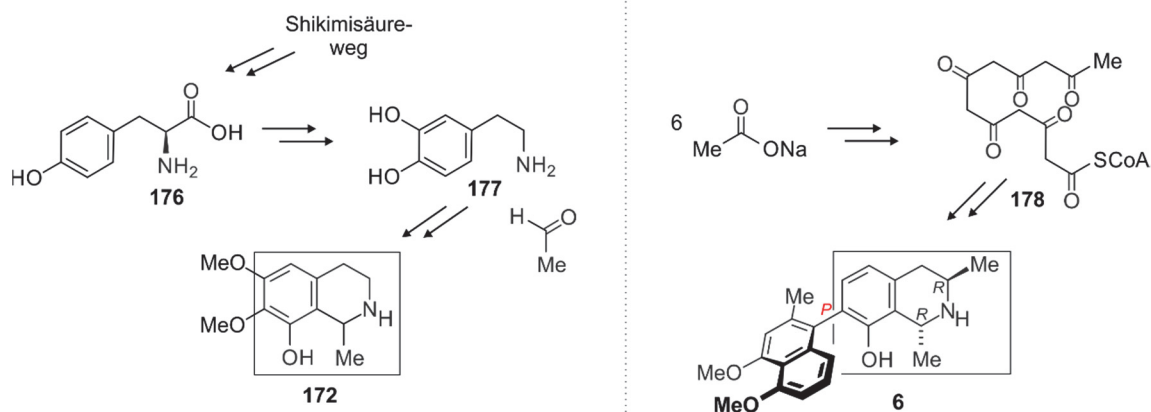


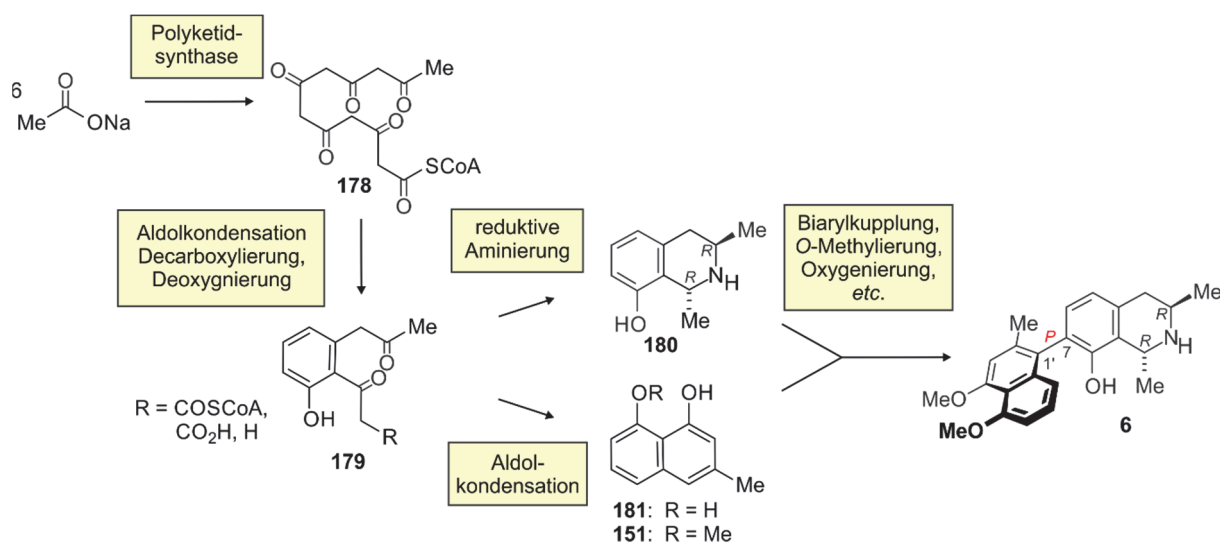
Abbildung 54. Strukturelle Vielfalt der Isochinolin-Alkaloide.

Ihre strukturelle Diversität wird durch die Biosynthese ausgehend von aromatischen Aminosäuren wie L-Tyrosin (**176**) erlangt. Hierfür wird **176** aus dem Shikimisäure-Weg bereitgestellt und zu Dopamin (**177**) umgesetzt und reagiert anschließend in einer Pictet-Spengler-Kondensation mit dem entsprechenden Aldehyd oder α -Ketosäure, gefolgt von einer Reihe von weiteren Transformationen zu dem gewünschten Isochinolin-Alkaloid (Schema 32, links). Durch die Variation des Aldehyds und die der anschließenden Biosyntheseschritte werden die unterschiedlichsten Strukturen ermöglicht.



Schema 32. Gegenüberstellung der Biosynthese von Isochinolin-Alkaloiden wie Anhalonidin (**172**) ausgehend von Tyrosin (links) und der polyketidischen Herkunft der Naphthylisochinolin-Alkaloide am Beispiel vom Dioncophyllin A (**6**) (rechts).

Aufgrund dieser strukturellen Gemeinsamkeit der Naphthylisochinoline und der Isochinolin-Alkaloide könnte man fälschlicherweise eine gleiche Biosynthese, ausgehend von Aminosäuren schlussfolgern.^[230–232] Jedoch lassen sich die Strukturen der mehr als 250 Vertreter der Naphthylisochinoline mit ihrem einzigartigen Oxygenierungsmuster nicht mit der 'normalen' Isochinolin-Biogenese in Einklang bringen. Vielmehr lässt sich die ungewöhnliche Methylgruppe an C-3, die Sauerstofffunktion an C-8 und in der Naphthalin-Einheit durch eine Biosynthese über den sogenannten Polyketidweg erklären (Schema 32, rechts). Der acetogenine Ursprung der Naphthylisochinoline wurde experimentell, durch Fütterungsexperimente mit [¹³C₂]-markierten Acetat-Einheiten an Sterilkulturen von *A. heyneanus*,^[233] *A. abbreviatus*^[234] und *T. peltatum*,^[235] bewiesen.^[236] Es zeigte sich dabei, dass das markierte Acetat in beide Hälften, in den Naphthalin- wie auch den Isochinolin-Baustein inkorporiert wurde. Die Ergebnisse ließen den Schluß zu, dass beide dieselbe Vorstufe besaßen, ein enzymgebundenes β -Polyketid (**178**), aufgebaut aus sechs Acetat-Einheiten (Schema 33). Aus diesem offenkettigen Hexaketid **178** entsteht nach Aldolkondensation und Aromatisierung die monocyclische Diketo-Verbindung **179**. Während für die Bildung der Naphthaline eine weitere Aldolkondensation erfolgt, wird die Isochinolin-Einheit **180** durch einen Ringschluss unter Stickstoff-Einbau erzeugt. Anschließend werden beide Hälften in einer phenol-oxidativen Kupplung zum Naphthylisochinolin verknüpft und durch weitere biosynthetische Schritte wie *O*-Methylierung oder Deoxygenierung zum entsprechenden Alkaloid modifiziert. Der Aufbau dieser Sekundärstoffe ist aufgrund seiner Komplexität noch weitgehend unerforscht.^[153,237]



Schema 33. Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide über Polyketid-Vorstufen.

8.2 Biotechnologische Herstellung von Naphthylisochinolinen – Alternative zur chemischen Synthese und Isolierung aus Pflanzen

Die ausschließlich in den Pflanzenfamilien der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae vorkommenden Naphthylisochinolin-Alkaloide haben zum Teil sehr vielversprechende pharmakologische Wirksamkeiten. Für weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf einen therapeutischen Einsatz werden jedoch immer wieder größere Mengen auch der Minderalkaloide benötigt. Das macht die Gewinnung von ausreichend Substanz durch Isolierung aus der Pflanze durch die geringe natürliche Verfügbarkeit sehr problematisch. Auf der einen Seite ist die Isolierung zumeist sehr zeitaufwendig und man erhält nur sehr Mengen, auf der anderen Seite ist der natürliche Lebensraum dieser tropischen Lianen, die zudem nur langsam wachsen und schwer zu kultivieren sind, bedroht.

Die ausschließlich in den Pflanzenfamilien der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae vorkommenden Naphthylisochinolin-Alkaloide haben zum Teil sehr vielversprechende pharmakologische Wirksamkeiten. Für weiterführende Untersuchungen im Hinblick auf einen therapeutischen Einsatz werden jedoch immer wieder größere Mengen auch der Minderalkaloide benötigt. Das macht die Gewinnung von ausreichend Substanz durch Isolierung aus der Pflanze durch die geringe natürliche Verfügbarkeit sehr problematisch. Auf der einen Seite ist die Isolierung zumeist sehr zeitaufwendig und man erhält nur sehr Mengen, auf der anderen Seite ist der natürliche Lebensraum dieser tropischen Lianen, die zudem nur langsam wachsen und schwer zu kultivieren sind, bedroht.

Die Gewinnung dieser Sekundärmetabolite in größeren Mengen durch chemische Synthese ist hingegen auch keine effiziente Alternative. Aufgrund der stereogenen Zentren und Achsen handelt es sich um komplexe Strukturen, die nur in zahlreichen chemischen Reaktionsschritten unter hohem zeitlichem wie auch finanziellem Aufwand hergestellt werden können.

Im Gegensatz zu diesen beiden Möglichkeiten der Gewinnung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden könnte die biotechnologische Herstellung eine weitaus effizientere und kostengünstigere Alternative darstellen. Bei dieser neuen Technologie aus dem Bereich der Pflanzenbiologie werden biochemische Prozesse durch kostengünstige Genom- und Transkriptom-Untersuchungen aufgeklärt und anschließend für die synthetische Biologie sowohl in pflanzlichen als auch in mikrobiellen Systemen genutzt.^[238] Bevor allerdings ein solches Verfahren etabliert werden kann, ist die Aufklärung dieser vielschichtigen Biosynthese, bei der zahlreiche Enzyme, wie Polyketidsynthasen, Methylierungstransferasen und Kupplungsenzyme beteiligt sind, von essentieller Bedeutung. In diesem Zusammenhang befasst sich der Arbeitskreis von K. Fester (Universität Leipzig) mit der Aufklärung der Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden auf der DNA- und Proteinebene mit dem Ziel, die Ergebnisse auf die biotechnologische Produktion dieser Naturstoffe zu übertragen.^[239]

8.3 Phytochemische Analyse der steril kultivierten Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum*

Von den drei Arten der Familie der Dioncophyllaceae *Habropetalum dawei*,^[63] *Dioncophyllum thollinii*^[63] und *Triphyophyllum peltatum*^[240] ist letztere die am weitesten verbreitete und die phytochemisch am meisten untersuchte Art. Neben Dioncophyllin A (**6**)^[103] als Hauptmetabolit bildet die Pflanze noch eine Reihe weiterer 7,1'-verknüpfter Dioncophyllaceae-Alkaloide wie Dioncopeltin A (**8**),^[201] 5'-O-Methyldioncophyllin A (**65**)^[241] und Habropetalin A (**182**)^[242] (Abbildung 55). Aber auch Naphthylisochinoline mit einem 7,6'-Kupplungstyp wie Dioncophyllin B (**108**)^[243] oder mit einer 5,1'-Verknüpfung der Biarylachse wie Dioncophyllin C (**22**)^[244] wurden bereits aus *T. peltatum* isoliert.

Für die Untersuchung des biogenetischen Ursprungs der Naphthylisochinolin-Alkaloide wurden Fütterungsexperimente mit [¹³C₂]-markierten Acetat-Einheiten an Kalluskulturen von *T. peltatum* durchgeführt. Auf dem Weg zur Etablierung von sterilen Pflanzen von *Triphyophyllum* fand man, dass unter bestimmten Bedingungen in großen Mengen Naphthochinone wie Plumbagin (**183**) und Droseron (**184**) gebildet wurden (Abbildung 55).^[235]

Es zeigte sich, dass durch jegliche Form von abiotischem oder biotischem Stress die Biosynthese von Naphthylisochinolinen inhibiert wird. Der für den Isochinolinbaustein benötigte Einbau von Stickstoff wird blockiert und zugleich die Bildung von Naphthochinonen begünstigt.^[124,245] Somit war es auch nicht verwunderlich, dass neben den beiden ubiquitär vorkommenden Naphthoquinonen **183** und **184** weitere monomere wie auch dimere Vertreter dieser Substanzklasse sowie auch Binaphthaline entdeckt wurden (Abbildung 55).^[246]

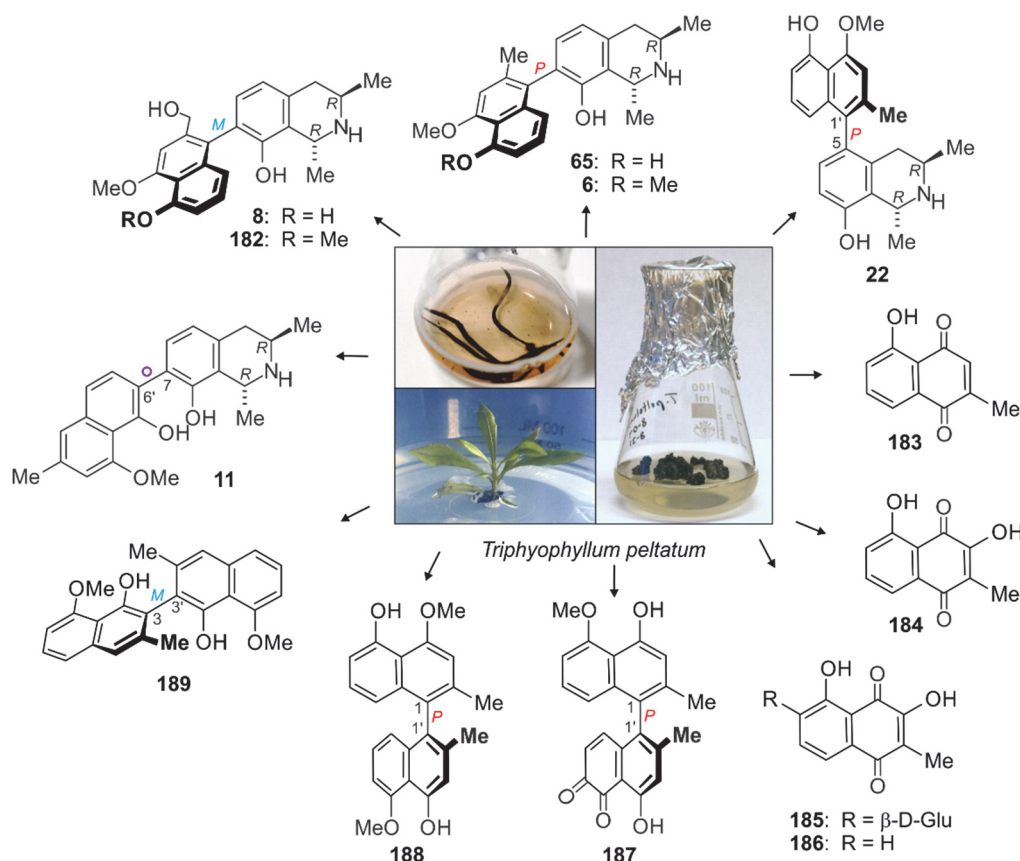


Abbildung 55. Verschiedene Naturstoffe isoliert aus *T. peltatum*: Naphthylisochinoline, Naphthochinone sowie Binaphthalene (Fotos AK Fester und AK Bringmann).

Da *T. peltatum* durch die ausführlichen Arbeiten unseres Arbeitskreises gut untersucht ist, werden die Kalluskulturen dieser Pflanzenfamilie von Seitens des Arbeitskreises von K. Fester (Universität Leipzig) genutzt, um die Biosynthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden auf der DNA- und der Proteinebene zu erforschen. In vorangegangenen Arbeiten hatte sich bereits gezeigt, dass die Biogenese sehr sensibel auf Veränderungen reagiert, sollten drei verschiedene Proben an Kallusmaterial auf die Bildung von Naphthylisochinolinen untersucht werden. Zum einem unterschieden sich die Proben in dem Medium, auf dem sie kultiviert wurden: So wurden verschiedene Mengen an 1-Naphthylethylsäure (NAA), einem synthetischen Phytohormon, welches vorwiegend wachstumsfördernd auf die Pflanzenzelle wirkt, zugegeben. Bereits im

Erscheinungsbild der Kalluskulturen sah man farbliche Unterschiede. Dies wies daraufhin, dass sich diese Veränderungen möglicherweise bereits auf das Metabolitenspektrum auswirkten.

Zur Untersuchung dieser Frage wurde das getrocknete und gemahlene Kallusmaterial dreimal mit einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Dichlormethan im Verhältnis 1:1 extrahiert. Die Analyse der Rohextrakte mittels analytischer HPLC zeigte trotz der unterschiedlichen Kultivierung und des ungleichen Erscheinungsbildes eine annähernd gleiche phytochemische Zusammensetzung für alle drei Proben. Das Sekundärmetabolit-Spektrum der Kallusproben wurde in allen Fällen von Naphthylisochinolin-Alkaloiden dominiert. So wurden durch LC-MS-Messungen, Vergleich von UV-Spektren und Co-elution mit Referenzsubstanz eindeutig neben Dioncophyllin A (**6**) als Hauptmetabolit auch das co-eluierende 5'-*O*-Methyldioncophyllin A (**65**) sowie Habropetalin A (**182**), Dioncopeltin A (**8**), Plumbagin (**183**) und Droseron (**184**) identifiziert. Daher eigneten sich diese Kallus-Kulturen für weiterführende

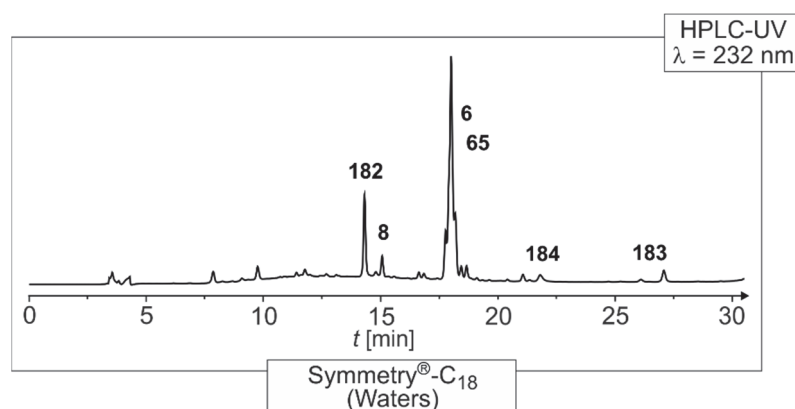


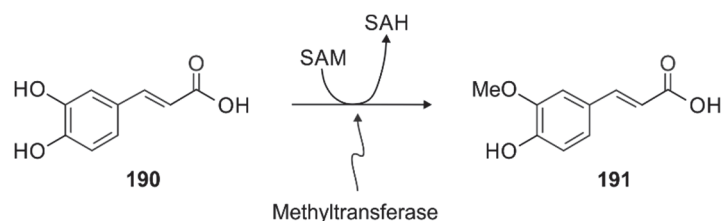
Abbildung 56. Chromatogramm des Rohextraktes aus Kalluskulturen von *T. peltatum* mit den bekannten Substanzen Habropetalin A (**182**), Dioncopeltin A (**8**), dem Hauptmetabolit Dioncophyllin A (**6**) und dem co-eluierenden 5'-*O*-Methyldioncophyllin A (**65**) sowie den Naphthochinonen Droseron (**184**) und Plumbagin (**183**).

8.4 Synthese von Präkursoren für enzymatische Studien zur Charakterisierung von Kupplungsenzymen und *O*-Methyltransferasen aus *T. peltatum*

8.4.1 Synthese von 4,5-Dihydroxy-2-methylnaphthalin (**182**) zur Untersuchung von *O*-Methyltransferasen

O-Methyltransferasen wurden nicht nur immunologisch in Proteinextrakten aus Kalluskulturen von *T. peltatum* nachgewiesen, sondern es gelang auch, eine kurze DNA Sequenz zu amplifizieren und anschließend in *Escherichia coli* zu exprimieren.^[247] Erste Untersuchungen dieser Proteine mit Kaffeesäure (**190**) als Substrat und *S*-Adenosylmethionin (SAM) als Methyl donor zeigten eine entsprechende regioselektive Umsetzung von **190** zu

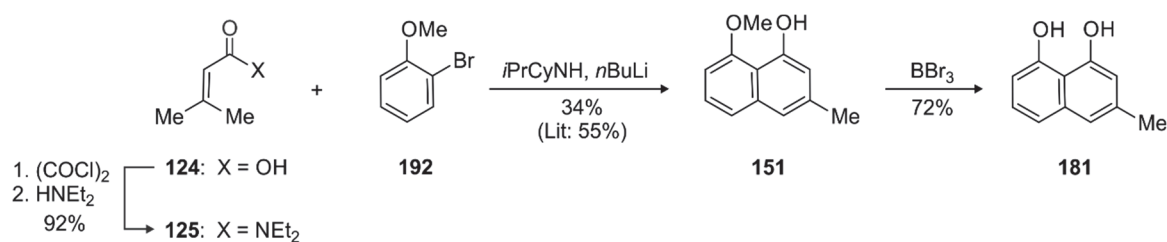
seinem einfach *O*-methylierten Derivat Ferulasäure (**191**) und lieferten somit den Nachweis der Enzymaktivität.^[247]



Schema 34: Regioselektive *O*-Methylierung von Kaffeesäure (**190**) zu Ferulasäure (**191**) katalysiert durch Enzyme aus *T. peltatum*.

Nun lag der Fokus neben der Isolierung und Expression weiterer DNA-Sequenzen für *O*-Methylierungstransferasen vor allem in der Untersuchung der Rolle dieser rekombinanten Enzyme in der Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide in *T. peltatum*. Hierzu sollte die Aktivität an relevanten Substraten, wie beispielsweise an 4,5-Dihydroxy-2-methylnaphthalin (**181**), getestet werden. Obwohl **181** bislang nicht in Dioncophyllaceae- und Ancistrocladaceae-Pflanzen gefunden worden war, war dessen Bildung während der Biosynthese naheliegend. Aber aufgrund der Instabilität der Substanz war es wahrscheinlich, dass **181** sofort durch *O*-Methylierung 'versiegelt' wird oder oxidativ, beispielsweise durch oxidative Kupplungen zu Naphthylisochinolin-Alkaloiden oder durch Oxygenierung zu Naphthochinonen, weiterreagieren würde. Somit war 4,5-Dihydroxy-2-methylnaphthalin (**181**), das zuvor schon durch Isolierung aus *Diospyros mollis*^[248] sowie einer biomimetischen Aldolkondensation des entsprechenden Diketons^[112] erhalten worden war, ein sehr interessantes Substrat zur Untersuchung der bereits exprimierten rekombinanten Methyltransferasen.

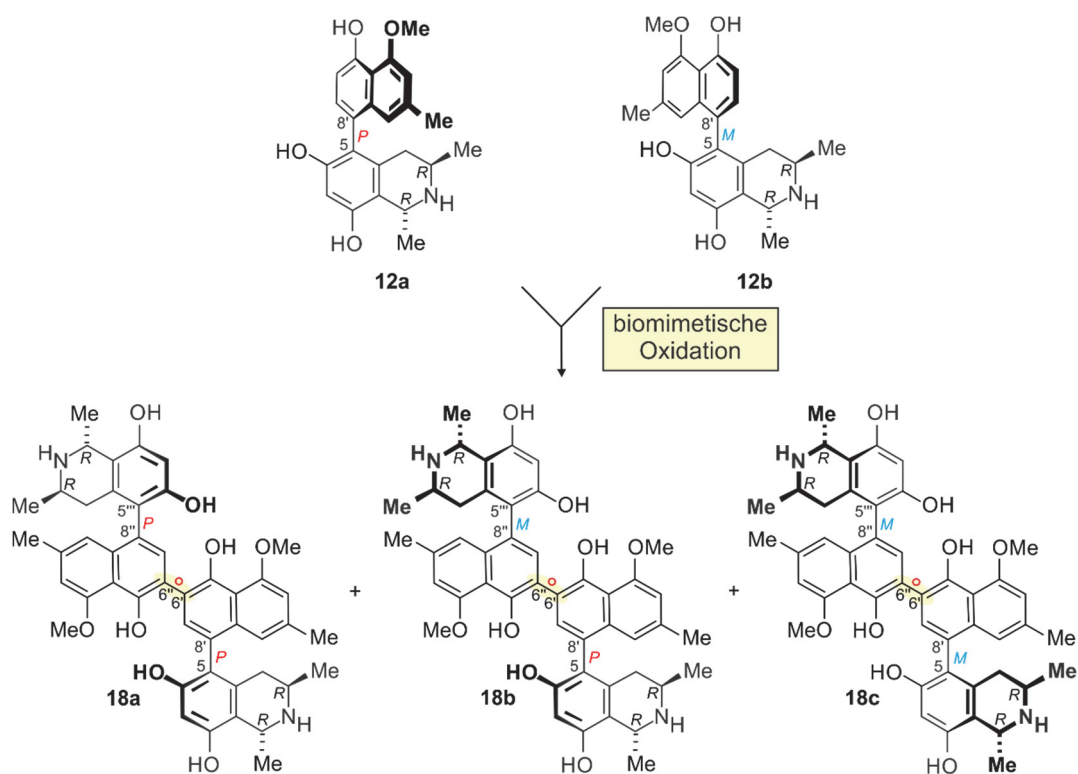
Für die Enzymstudien wurde eine Synthese von **181** ausgehend vom literaturbekanntem Naphthol **151**,^[123,124] das als Ausgangssubstanz in der Naphthylisochinolin-Synthese Anwendung findet, etabliert. Zunächst stellte man das Naphthol durch die Umsetzung von 2-Bromanisol (**192**) mit *N,N*-Diethyl-3,3-dimethylacrylsäureamid (**125**), welches in zwei Stufen aus der entsprechenden Carbonsäure **124** erhalten wurde, durch eine Diels-Alder-Reaktion dar (Schema 35).^[123,124] Nach anschließender Demethylierung von **151** mit BBr_3 stand das gewünschte Dihydroxynaphthalin **181** für Methylierungsversuche mit den rekombinanten Enzymen zur Verfügung. Ergebnisse dieser Untersuchungen lagen beim Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor.



Schema 35. Synthese des Dihydroxynaphthalins **181** aus **125** und **192**.

8.4.2 Synthese von Isochinolin- und Naphthol-Vorstufen als Substrate für Umsetzungen mit Kupplungsenzymen

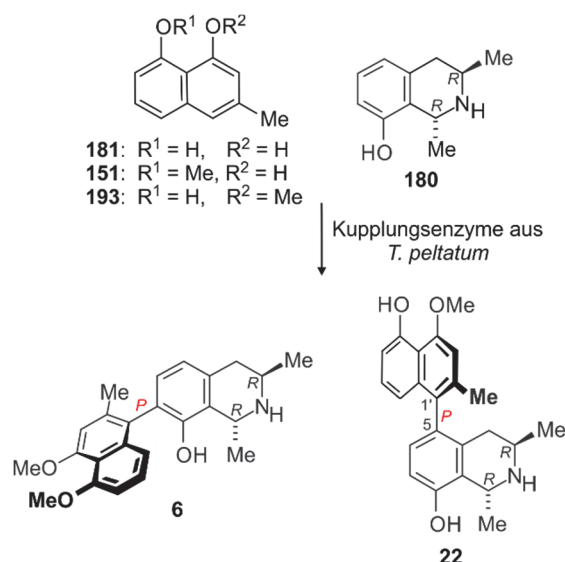
Viel interessanter für die Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide, aber auch hochkomplex, sind im Gegensatz zu den Methyltransferasen die beteiligten Kupplungsenzyme. Bereits Ende der 90er Jahre konnte erstmals präparativ die oxidative Dimerisierung von monomeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit Hilfe von Enzymen beobachtet werden.^[153,237] Peroxidase-aktive Fraktionen wurden aus Blattmaterial von *T. peltatum* und drei *Ancistrocladus*-Arten isoliert, weitgehend gereinigt und biochemisch charakterisiert. Die so gewonnenen Enzyme katalysierten selektiv die Dimerisierung der Korupensamine A (**12a**) und B (**12b**) zu den Michellaminen A (**18a**), B (**18b**) und C (**18c**). Die Enzyme besaßen eine hohe Substratspezifität, wie sich bei der Verwendung von anderen Naphthylisochinolininen wie dem Dioncophyllin C (**22**) oder den Ancistroguinein A und B, welche nur kleine Strukturunterschiede zeigte, denn in diesen Fällen wurde keine Umsetzung beobachtet.



Schema 36. Oxidative Kupplung der Korupensamine A (**12a**) und B (**12b**) zu ihre natürlichen Dimeren, Michellamin A (**18a**), B (**18b**) und C (**18c**).

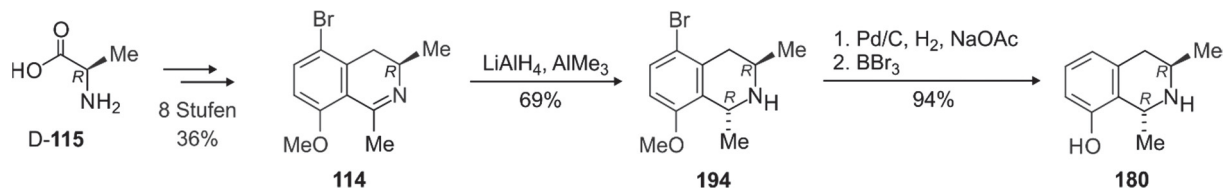
In *T. peltatum* wird vor allem Dioncophyllin A (**6**) als Hauptmetabolit gebildet. Entsprechend müssen in dieser Pflanze Enzyme, die selektiv Isochinolin- und Naphthalin-Bausteine zu **6** phenol-oxidativ kuppeln, vorhanden sein. Für die nähere Charakterisierung solcher Kupplungsenzyme sollten als mögliche Vorstufen der monomeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin A (**6**) oder Dioncophyllin C (**22**) für enzymatische Studien dargestellt werden.

Als Isochinolin-Präkursor von Dioncophyllaceae-artigen Alkaloiden war aus Fütterungsexperimenten bekannt, dass das entsprechende Dihydroisochinolin zwar eine Vorstufe für Dioncophyllin A (**6**) ist, jedoch nicht das unmittelbare Kupplungssubstrat. Es zeigte sich in den Untersuchungen, dass das Tetrahydroisochinolin **180** die späteste Vorstufe vor der Kupplung ist.^[249]



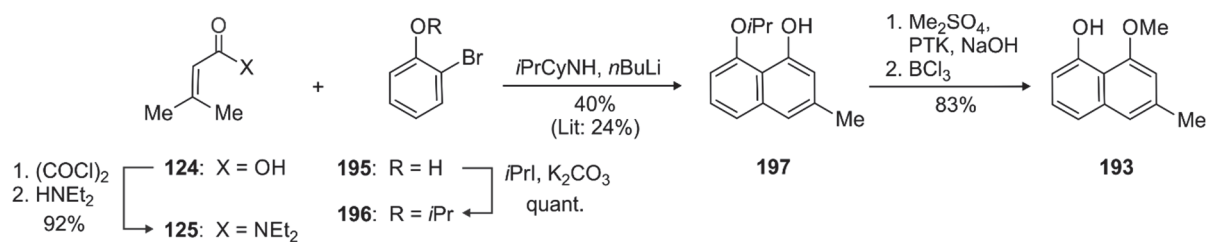
Schema 37. Mögliche Naphthalin- und Isochinolin-Vorstufen in der Biosynthese der Dioncophylline A (**6**) und C (**22**).

Wie bereits in der Dioncophyllin-F-Synthese beschrieben (Kapitel 5.3), wurde das Dihydroisochinolin **114** ausgehend aus D-Alanin (D-**115**) über die 'Aziridin-Route' in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 36% dargestellt. Nach dessen *trans*-selektiver Reduktion mit LiAlH_4 und AlMe_3 wurde das Bromatom hydrogenolytisch entfernt und die Methoxygruppe mit BBr_3 zum freien Alkohol entschützt.



Schema 38. Darstellung des Isochinolin-Präkursors **180**.

Für den Naphthalin-Baustein kommen drei mögliche Vorstufen in Frage: **151**, **181** oder **195**. Im Gegensatz zu **151** und **181** ist **195** als potenzielle Vorstufe unwahrscheinlich, da für die phenol-oxidative Kupplung keine freie Hydroxyfunktion *para* zur Kupplungsposition vorhanden wäre. Dennoch wurden alle drei Naphthol-Bausteine synthetisch durch eine [4+2]-Cycloaddition dargestellt (Schema 35 und Schema 39).



Schema 39. Darstellung der möglichen Naphthalin-Vorstufe **195**.

Durch vergleichende Testungen aller dieser Präkusoren an den Enzymen sollte Informationen über die Substratspezifität der Enzyme, aber auch darüber, was die tatsächliche Kupplungsvorstufe ist, erlangt werden. Durch genaue Analyse der Kupplungsprodukte (z.B. durch Prüfung ob es sich um die selektive Bildung von Atrop-Isomeren oder Regioisomeren handelt) wird man weiterhin versuchen, Auskunft über die Produktspezifität zu erhalten. Diese Untersuchungen sind noch in Bearbeitung.

9 Direkte Synthese von allen vier Stereoisomeren des *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids Ancistrocladinium A (**4**) in isomerenreiner Form

9.1 Biologisch aktive Verbindungen und ihre Chiralität

Die Mehrheit der gegenwärtig neu eingeführten Arzneimittel sind chiral und es wird prognostiziert, dass bis zum Jahr 2020 fast 95% der Wirkstoffe chiral sein werden.^[250] Bei den meisten heutzutage auf dem Markt eingeführten Therapeutika handelt es sich um einzelne Enantiomere einer Verbindung.^[251] Im Gegensatz dazu dominierte in der pharmazeutischen Industrie noch vor 20 Jahren die Verwendung von racemischen Gemischen. So wurden früher durch Vernachlässigung jeglicher stereochemischer Aspekte oft Racemate oder sogar Gemische von mehreren Stereoisomeren als eine Verbindung angesehen.^[252] Zwar haben Enantiomere, abgesehen von ihrer Wechselwirkung mit polarisiertem Licht, identische physikochemische Eigenschaften, jedoch können sie zum Teil unterschiedliche biologische Merkmale besitzen, so verbreitet beispielsweise (*S*)-Carvon (**200a**) einen minzartigen Duft, während das (*R*)-konfigurierte Enantiomer (**198b**) einen Kümmelgeruch besitzt (Abbildung 57). (*R*)-Asparagin (**199b**) hat im Gegensatz zu seinem Enantiomer **199a**, welches bitter schmeckt, einen süßlichen Geschmack (Abbildung 57).

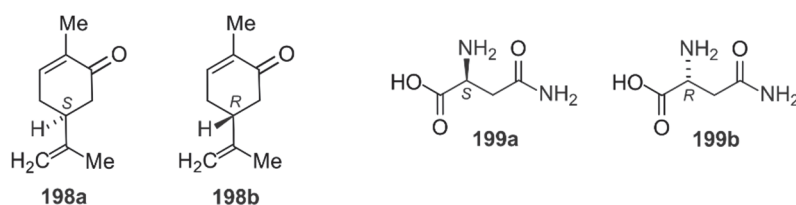


Abbildung 57. Die beiden Enantiomere des Carvons (**198**) und Asparagins (**199**).

Jedoch ist auch die unterschiedliche Pharmakologie und Pharmakokinetik einzelner Stereoisomere nicht zu unterschätzen.^[253] Bei der Verwendung von racemischen Wirkstoffen werden die beiden Enantiomere aufgrund von stereospezifischen Wechselwirkungen mit biologischen Systemen wie beispielsweise Enzymen getrennt verteilt, metabolisiert und ausgeschieden - und können folglich unterschiedliche pharmakologische Wirkungen erzeugen.^[253–255] Somit ist es möglich, dass ein Isomer die gewünschte Aktivität aufweisen kann, während das andere weniger aktiv oder sogar inaktiv ist, im schlimmsten Fall sogar unerwünschte oder toxische Wirkung hervorrufen kann.^[253–255]

Das bekannteste Beispiel für eine unterschiedliche Wirkung von Enantiomeren derselben Verbindung war der Einsatz von racemischem Thalidomid (**200**) gegen Morgenübelkeit in den

ersten Schwangerschaftsmonaten, welches als Contergan-Skandal weltweit Schlagzeilen machte.^[256,257] Während das (*R*)-Enantiomer von Thalidomid (**200b**) die gewünschte beruhigende Wirkung hervorruft, werden durch den Einsatz des (*S*)-konfigurierte Enantiomers **200a** teratogene Schäden verursacht (Abbildung 58), wodurch zahlreiche ungeborene Leben geschädigt wurden. Jedoch hätte auch die enantiomerenreine Verwendung von (*R*)-Thalidomid (**200b**) diesen Vorfall nicht verhindert, da sich die Enantiomere im Körper ineinander umwandeln.^[258,259]

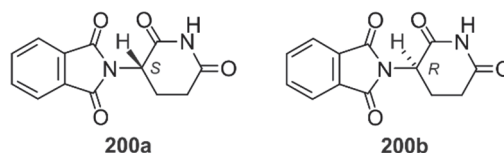


Abbildung 58. Die beiden Enantiomere des Thalidomids: (*S*)-Thalidomid (**200a**), dem eine teratogene Wirkung zugeschrieben wird, und das sedativ-wirkende (*R*)-Thalidomid (**200b**).

Immer mehr gewinnt die Verwendung des wirksameren Enantiomers (Eutomer) eines Wirkstoffs gegenüber dem Racemat an Bedeutung. Einige früher als racemische Gemische zugelassene Arzneimittel wurden mit der Zeit durch den Einsatz des alleinigen aktiven Enantiomers abgelöst, da zumeist das andere Enantiomer eine geringere bis keine Aktivität zeigte oder sogar Nebenwirkungen hervorrief.^[251,260] Bei dem 1969 auf dem Markt eingeführten nicht-steroidalen Antirheumatikum Ibuprofen (**201**) handelt es sich um ein racemisches Gemisch einer Arylpropionsäure, welches zur Behandlung von Entzündungen, Schmerzen und Fieber eingesetzt wird (Abbildung 59).^[261] Trotz der Verwendung beider Stereoisomere wird nur dem (*S*)-Enantiomer **201a** eine entzündungshemmende Eigenschaft zugesprochen.^[251] Durch die Isomerisierung des inaktiven (*R*)-Enantiomers **201b** zum (*S*)-Enantiomer **201a** wird zwar laufend das Eutomer nachgeliefert und dadurch dessen effektive Menge erhöht, jedoch verläuft diese Umwandlung nur langsam.^[262–264] Beim Einsatz von nur (*S*)-Ibuprofen (**201a**) muss daher eine geringere Gesamtdosis eingesetzt werden als bei der Verwendung des racemischen Gemischs. Folglich wird auch die Toxizität, die entweder durch das (*R*)-Enantiomer **201b** hervorgerufen wird oder von nicht-stereospezifischen Mechanismen herrührt, herabgesetzt.^[251] Dementsprechend wird bei der Verwendung von enantiomerenreinem **201a** eine schnellere Wirkung bei zusätzlich geringerer Arzneistoffmenge erzielt. Aufgrund dieser Vorteile wurde eine Zulassung von Dexibuprofen (**201a**) in Deutschland genehmigt und der Arzneistoff wird gegenwärtig als Deltaran und Dolomagon auf dem Markt geführt.

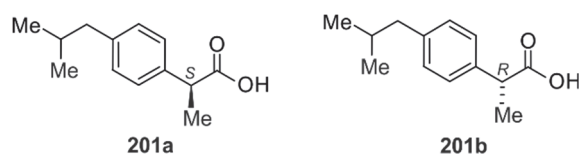


Abbildung 59. (*S*)-Ibuprofen (**201a**), auch Dexibuprofen genannt, und das *R*-konfigurierte Enantiomer **201b**.

Viele weitere Beispiele werden in der Literatur beschrieben, die den Einfluss der Konfiguration auf die biologische Wirkung zeigen. Hierzu gehören auch die Naphthylisochinolin Alkaloide mit ihrer großen strukturellen Diversität. Mit bis zu drei stereogenen Elementen für monomere und bis zu sieben für dimere Verbindungen ist eine große Anzahl an möglichen Stereoisomeren denkbar. Leider gibt es bislang kein Beispiel, bei dem alle Stereoisomere isoliert oder synthetisiert und dann auf ihre biologische Aktivität bezüglich eines Erregers untersucht wurden.

Drei Stereoisomere von 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin, die gegen den Erreger der Malaria getestet wurden, sind in Abbildung 60 dargestellt. Die beiden isolierten Alkaloide Korupensamin E (**202a**)^[265] und Ancistrolikokin B (**203**)^[266] unterscheiden sich in der Konfiguration ihrer Methylgruppe an C-1. Das (*1S*)-konfigurierte **203** zeigt eine bessere Aktivität ($IC_{50} = 1.37 \mu M$) gegen *P. falciparum* als **202a** ($IC_{50} = 5.08 \mu M$). Bedeutend auffälliger ist der Aktivitätsgewinn durch die Änderung der Achsenkonfiguration: Im Vergleich zum (*M*)-konfigurierten Korupensamin E (**202a**) zeigt das *P*-konfigurierte *epi*-Korupensamin E (**202b**, $IC_{50} = 0.09 \mu M$)^[121] eine um den Faktor 56 stärkere Wirkung gegen *P. falciparum*.

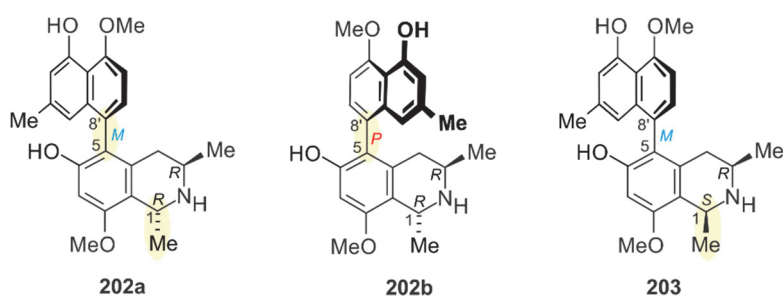
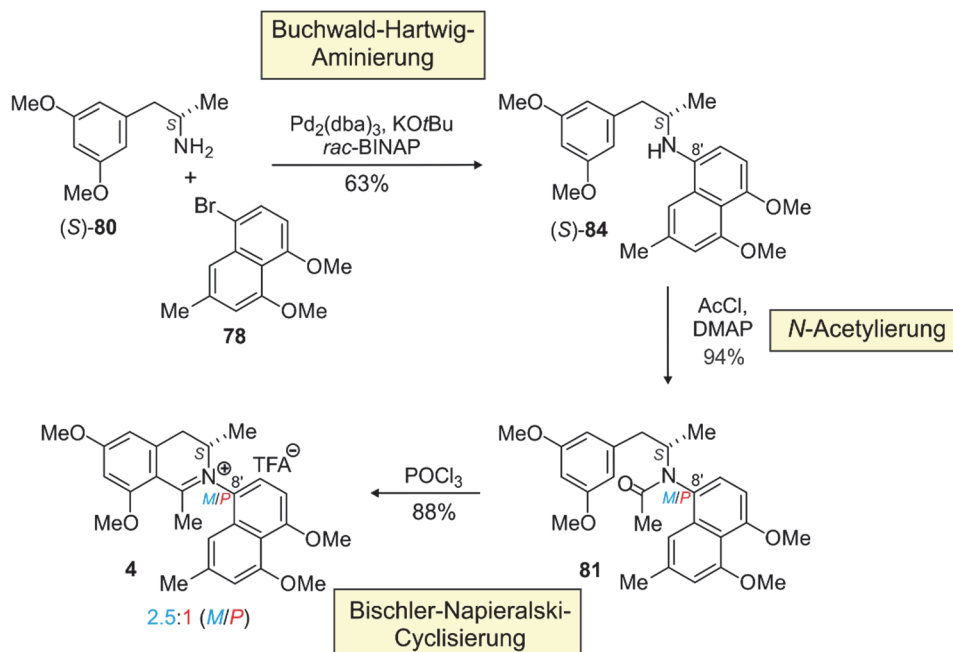


Abbildung 60. Das 5,8'-verknüpfte Naphthylisochinolin-Alkaloid Korupensamin E (**202a**) und die beiden Stereoisomere 5-*epi*-Korupensamin E (**202b**) und Ancistrolikokin B (**203**).

Für Naphthylisochinolin-Alkaloide ist der Einfluss der stereogenen Elemente auf die biologische Aktivität von großem Interesse, jedoch aufgrund fehlender Stereoisomere nur sehr schlecht untersucht. Dabei besteht das Problem, dass einige Substanzen noch nicht in der Pflanze identifiziert oder eventuell auch gar nicht biosynthetisch gebildet werden. Auf der anderen Seite ist eine synthetische Darstellung dieser Verbindungen zumeist sehr aufwendig.

9.2 Vorarbeiten zur atrop-selektiven Darstellung des *N*,8'-gekuppelten Alkaloids *Ancistrocladinium A* (**4**)

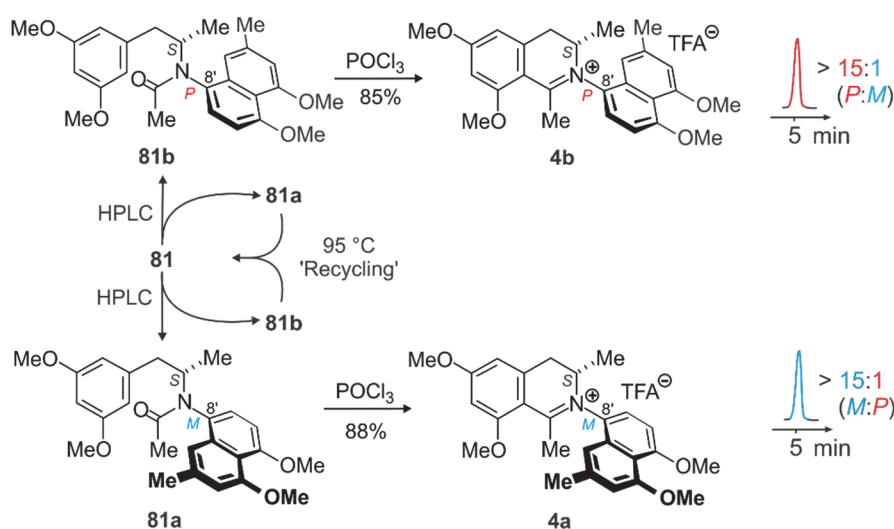
Im Gegensatz zu den *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden, deren Achse selektiv über das Lacton-Konzept aufgebaut werden kann (Kapitel 3.2), werden die *N,C*-gekuppelten Vertreter viel schneller durch eine sehr kurze und hochkonvergente - jedoch bislang atrop-unselektive - Synthesesequenz dargestellt (Schema 40, Kapitel 3.4).



Schema 40. Totalsynthese von Ancistrocladinium A (**4**).

Ausgehend von der von T. Gulder entwickelten Methode zur Darstellung von *N,C*-verknüpften Naphthyldihydroisochinolininen (Schema 40) wurden viele Versuche unternommen, diese Synthesestrategie im Hinblick auf ihre Atropselektivität zu steigern. Hierzu wurde der Einfluss von chiralen Lewis-Säuren, chiralen Anionen oder chiralen Chlorphosphiten während der Bischler-Napieralski-Cyclisierung auf die Atropselektivität untersucht, jedoch zeigte sich keine nennenswerte Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses für die Bildung von **4**.^[267,268] Bei genauerer Betrachtung des Acetamids **81** stellte sich heraus, dass bereits diese Zwischenstufe aus zwei stabilen Atrop-Diastereomeren besteht. Daraufhin versuchte man durch die Verwendung von chiralen DMAP-Analoga oder chiralen Acetylierungsreagenzien die Entstehung des Atrop-Diastereomergemischs zu beeinflussen.^[160] Jedoch zeigten auch diese Untersuchungen auf der Stufe der Acetamide **81** keinen Erfolg.

Durch die HPLC-chromatographische Trennung der beiden Diastereomere des Acetamids **81** gelang es B. Amslinger erstmals, stereochemische Untersuchungen durchzuführen und deren Konfiguration eindeutig zu bestimmen.^[160] In ersten Stabilitätsuntersuchungen wurde beobachtet, dass die Diastereomere **81a** und **81b** bei Raumtemperatur konfiguratив stabil waren, da keine Umwandlung über 600 min von **81a** in **81b** (oder umgekehrt) auftrat. Aufgrund der konfiguratив stabilen *N,C*-Achse wurden die atropisomerenreinen Acetamide **81a** und **81b** getrennt voneinander bei 80 °C cyclisiert (Schema 41). In beiden Fällen wurde das Produkt **4a** bzw. **4b** in einem Diastereomeren-Verhältnis von über 15:1, unter Beibehaltung der Achsenkonfiguration erhalten.^[160]



Schema 41. Spezifische Darstellung von **4a** und **4b** aus den entsprechenden Acetamiden **81a** bzw. **81b**.

Aufgrund der sehr kurzen und hochkonvergenten Strategie zur Darstellung des Ancistrocladiniums A (**4**) bot es sich an, anhand seiner stereoisomeren Formen den Einfluss der stereogenen Elemente auf die biologische Aktivität zu untersuchen. Von den vier möglichen Stereoisomeren sind nur die beiden (*3S*)-konfigurierten Formen in der Natur bekannt, von denen bisher immer das (*M*)-konfigurierte in der Pflanze dominierend auftrat. In Extrakten der Zweige von *A. tectorius* entdeckte man ein 4:1-Verhältnis,^[84] während aus den Blättern einer botanisch noch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art sogar ein 10:1-Verhältnis isoliert wurde.^[185] Daher sollten erstmals alle vier möglichen Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (**4**) in Atropisomeren-reiner Form für biologische Tests dargestellt werden.

9.3 Synthese aller vier Stereoisomere des *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids *Ancistrocladinium A* (**4**) in Atropisomeren-reiner Form

Basierend auf der Arbeit von B. Amslinger wurde zunächst die konfigurative Stabilität der *N,C*-Achse der Acetamide **81** bezüglich der Temperatur eingehender untersucht. Dafür wurden die Atrop-Diastereomere von **81** erstmals säulenchromatographisch an Kieselgel bis zu einem Verhältnis von 5:95 bzw 95:5 (*P:M*) getrennt. Anschließend setzte man das Atrop-Diastereomeren-Gemisch mit dem 5:95-Verhältnis (*P:M*) verschiedenen Temperaturen aus, um deren konfigurative Stabilität für die Cyclisierung besser einschätzen zu können (Abbildung 61). Es wurde ermittelt, dass sich bei 90 °C das Diastereomerenverhältnis sehr schnell drastisch änderte, so dass nach zwei Stunden bereits ein Verhältnis von 25:75 (*P:M*) und nach fünf Stunden sogar von 38:62 (*P:M*) vorlag. Bei Temperaturen tiefer als 90 °C verlief die Umwandlung in das Minderdiastereomer bedeutend langsamer. Die Reaktionszeit nahm bei Verringerung der Reaktionstemperatur stark zu, so dass bei 60 °C Reaktionszeiten von bis zu zwölf Stunden beobachtet wurden,^[267] während bei 90 °C nur eine Stunde Erhitzen für eine vollständige Cyclisierung zum Naturstoff **4** reichten. Daher wurde 80 °C als optimale Cyclisierungstemperatur bestimmt. Damit zeigte sich auch, dass die Reaktionstemperatur bei der von B. Amslinger^[160] entwickelten Methode einen starken Einfluss auf die Diastereoselektivität der Cyclisierung hat.

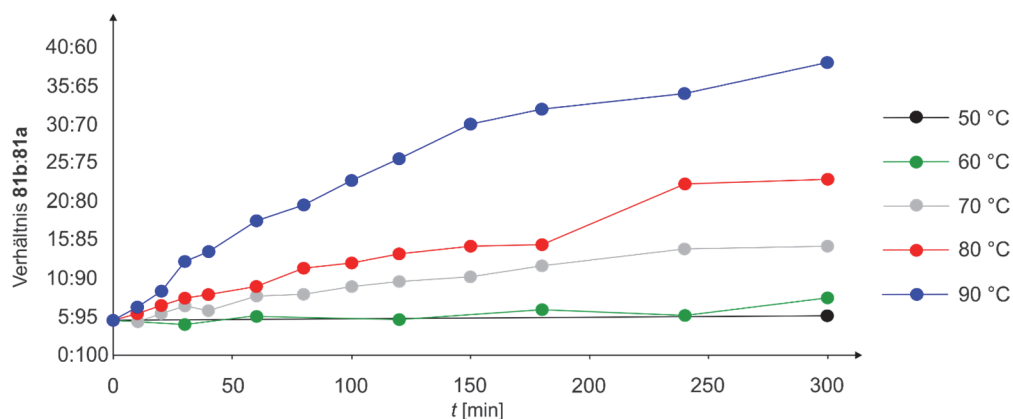
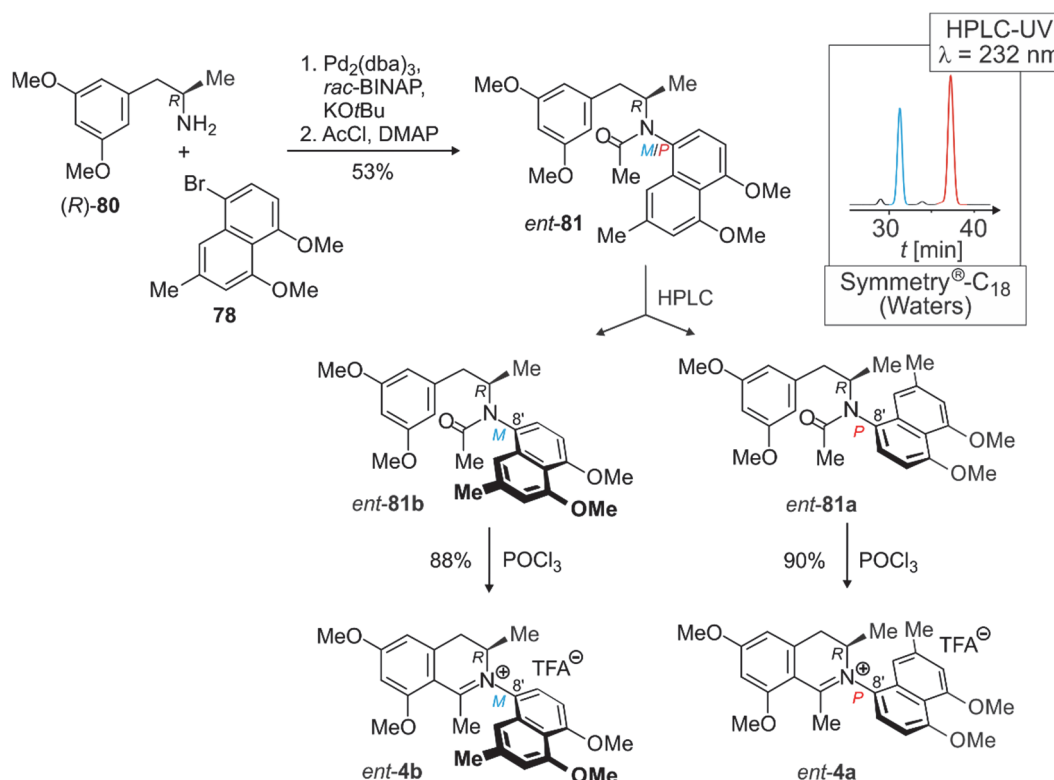


Abbildung 61. Untersuchung der konfigurativen Stabilität der atrop-diastereomeren Acetamide **81a** und **81b** bei verschiedenen Temperaturen.

Anschließend wurden die bereits säulenchromatographisch getrennten Acetamide weiter mittels präparativer HPLC an achiraler Phase aufgereinigt, so dass **81a** und **81b** in reiner Form isoliert werden konnten. Die separate Cyclisierung der beiden Acetamide **81a** und **81b** unter Bischler-Napieralski-Bedingungen lieferte unter Beibehaltung der Achsenkonfiguration, wie bereits schon von B. Amslinger durchgeführt,^[160] die beiden natürlichen Atrop-Diastereomere **4a** und **4b** in einem Diastereomeren-Verhältnis von sogar über 30:1 (Schema 41). Zudem

wurden auch erstmals analog die unnatürlichen (3*R*)-konfigurierten Naturstoffe in atropisomerenreiner Form dargestellt (Schema 42).^[161]



Schema 42. Synthese der (3*R*)-konfigurierten unnatürlichen Ancistrocladinium-A-Isomere *ent-4a* und *ent-4b*.

Bei der Durchführung dieser Synthese zeigte sich jedoch, dass bereits durch kleinste Abweichungen beispielsweise von der Reaktionstemperatur oder der Reinheit der Acetamide nicht die angegebenen Diastereomerenverhältnisse erreicht werden können.

9.4 Untersuchungen zur biologischen Aktivität von 4 und dessen Stereoisomeren gegen Erreger von Infektionskrankheiten

Bereits im Vorfeld hatte sich gezeigt, dass das aus den Blättern einer botanisch noch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art isolierte Ancistrocladinium A, welches in einem 10:1-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere **4a** und **4b** vorlag, eine beachtliche antileishmaniale Aktivität gegen *L. donovani* (IC₅₀ = 1.35 μM) besaß.^[84] Ermutigt durch diese sehr guten Ergebnisse wurden die nun durch die atropselektive Synthese verfügbaren reinen stereoisomeren Formen selektiv auf ihre Wirksamkeit gegen verschiedene protozoische Erreger getestet (Tabelle 13).^[161]

Unter den reinen Verbindungen zeigte das Hauptisomer **4a** des Naturstoffs die beste antileishmaniale Wirksamkeit, mit einem IC_{50} -Wert im submikromolaren Konzentrationsbereich ($IC_{50} = 81$ nM). Dieses Isomer **4a** inhibierte den Erreger der viszeralen Leishmaniose, *L. donovani*, mehr als doppelt so gut wie der Standard Miltefosin ($IC_{50} = 174$ nM). Aufgrund der vergleichbar geringen Zytotoxizität ($IC_{50} = 36.4$ μ M) erreichte der Naturstoff **4a** einen sehr hohen Selektivitätsindex von mehr als 450. Das ebenfalls natürliche - aber nur als Minderalkaloid vorkommende - **4b** wies zwar eine deutlich geringere Zytotoxizität auf, zeigte dagegen eine um den Faktor 5 schwächere Wirksamkeit gegen *L. donovani* ($IC_{50} = 401$ nM). Ganz unerwartet erreichten die unnatürlichen Enantiomere mit (*R*)-Konfiguration an C-3 auch sehr gute Aktivitäten im submikromolaren Bereich. Interessanterweise zeigte hierbei *ent-4a*, das Enantiomer der natürlichen Hauptverbindung **4a**, d.h. mit umgekehrter Konfiguration an beiden stereogenen Elementen, die bessere Wirkung ($IC_{50} = 233$ nM). Alle vier Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (**4**) mit ihren hohen antileishmanialen Aktivitäten im submikromolaren Bereich und ihren hohen Selektivitätsindizes > 100 erfüllen in dieser Hinsicht die Kriterien für eine Leitstruktur.^[269]

Der Trend, dass das natürliche (*M,S*)-Isomer **4a** und sein unnatürliches (*P,R*)-Enantiomer *ent-4a* die höchsten Aktivitäten aufwiesen, wurde auch bei den Testungen gegen die anderen Erreger beobachtet.

Wie auch schon gegen *L. donovani* erreichten alle vier Stereoisomere sehr gute antitrypanosomale Aktivitäten gegen *T. brucei rhodesiense* im submikromolaren Bereich mit zugleich hohen Selektivitätsindizes von über 400. Zwar zeigten die Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (**4**) gute bis moderate Wirksamkeit gegen *T. cruzi* im niedrigeren mikro- bis submikromolaren Konzentrationsbereich, jedoch sind diese nicht mit der ausgezeichneten Aktivität des phenolischen Analogons 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5a**, $IC_{50} = 30$ nM, SI = 1797) vergleichbar. Allgemein besaßen alle vier Stereoisomere gute bis exzellente Aktivitäten gegen protozoische Erreger im mikro- bis submikromolaren Bereich. Allerdings erreichten die Stereoisomere von **4** nicht die hervorragenden antiplasmodialen Aktivitäten einiger *C,C*-verknüpfter monomerer sowie dimerer Vertreter (Kapitel 2).

Tabelle 13. Aktivitäten der vier Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (**4**) gegen protozoische Erreger.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μ M] (SI) ^[a]					Zytotoxizität (L6) ^[g]
		<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^[b]	<i>T.</i> <i>cruzi</i> ^[c]	<i>L.</i> <i>donovani</i> ^[d]	<i>P. falciparum</i> NF54 ^[e]	K1 ^[f]	
1	4a	0.098	0.99	0.081	0.582	0.484	36.4
	(<i>M,S</i>)	(372)	(37)	(452)	(63)	(75)	
2	4b	0.611	4.49	0.401	2.35	3.11	113.7
	(<i>P,S</i>)	(186)	(23)	(284)	(48)	(37)	
3	<i>ent-4a</i>	0.067	4.23	0.233	0.503	0.52	29.3
	(<i>P,R</i>)	(439)	(7)	(126)	(58)	(56)	
4	<i>ent-4b</i>	0.165	9.91	0.588	1.05	1.50	72.4
	(<i>M,R</i>)	(439)	(7)	(123)	(69)	(48)	

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.010 μ M. [c] Benznidazol: 3.21 μ M. [d] Miltefosin: 0.174 μ M. [e] Chloroquin: 0.006 μ M. [f] Chloroquin: 0.364 μ M. [g] Podophyllotoxin: 0.012 μ M.

Wegen der erstmaligen Verfügbarkeit der Acetamide, ebenfalls in stereoisomerenreiner Form, wurden auch diese untersucht. Sie waren zwar deutlich weniger aktiv als die Alkaloide, zeigten aber eine ähnliche Tendenz in der Aktivitätsrangfolge der Isomere.

Tabelle 14. Aktivitäten der vier Acetamid-Vorstufen **81** gegen protozoische Erreger.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μ M] (SI) ^[a]					Zytotoxizität (L6) ^[g]
		<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^[b]	<i>T.</i> <i>cruzi</i> ^[c]	<i>L.</i> <i>donovani</i> ^[d]	<i>P. falciparum</i> NF54 ^[e]	K1 ^[f]	
1	81a	16.56	21.11	7.70	7.83	4.18	37.4
	(<i>M,S</i>)	(2.3)	(1.8)	(4.8)	(4.8)	(8.7)	
2	81b	22.45	42.14	17.52	10.3	8.02	95.5
	(<i>P,S</i>)	(4.3)	(2.4)	(5.4)	(9.3)	(11.9)	
3	<i>ent-81a</i>	27.99	6.83	7.85	1.72	1.27	33.4
	(<i>P,R</i>)	(1.2)	(5.1)	(3.28)	(19.5)	(25.6)	
4	<i>ent-81b</i>	36.99	29.0	9.10	18.57	13.46	111.8
	(<i>M,R</i>)	(3.0)	(4.25)	(12.3)	(6.0)	(6.5)	

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.010 μ M. [c] Benznidazol: 3.21 μ M. [d] Miltefosin: 0.174 μ M. [e] Chloroquin: 0.006 μ M. [f] Chloroquin: 0.364 μ M. [g] Podophyllotoxin: 0.012 μ M.

10 Synthese strukturell vereinfachter *N,C*-gekuppelter Aryl- und Naphthyldihydroisochinoline zur Erweiterung früherer SAR-Studien

10.1 *Naturstoffe als Leitstruktur motive in der Medizinalchemie*

Die Strategien zur Entdeckung neuer Leitstrukturen haben über die letzten Jahrzehnte einen Wandel erlebt. Eine Vielzahl von neuen Methoden, darunter die Chemogenomik, die chemische Biologie, das virtuelle Screening, wie auch der strukturbasierte und computergestützte Entwurf, stehen heute neben altbewährten Strategien wie dem High-Throughput-Screening, rationalen Ansätzen oder kombinatorischen Bibliotheken Wissenschaftlern zur Verfügung, um biologisch aktive Substanzen zu identifizieren.^[270] Dennoch waren etwa die Hälfte der zwischen 1940 und 2016 neu zugelassenen Arzneimittel im Bereich Krebstherapie Naturstoffe oder waren zumindest von ihnen abgeleitet.^[108] In anderen Bereichen wie den Infektionskrankheiten ist der Einfluss von Wirkstoffen natürlichen Ursprungs noch bedeutend größer.^[108] Das veranschaulicht die Bedeutung und Notwendigkeit von Naturstoffen mit ihren komplexen chemischen Strukturen und ihrem bemerkenswerten pharmakologischen Potenzial als Leitstruktur zur Entdeckung und Entwicklung neuer Wirkstoffe.^[106–109]

Durch Derivatisierung wird versucht, solche Leitstrukturen in Hinblick auf Wirkstärke, Selektivität, biologische Verfügbarkeit, Toxizität und Abbaubarkeit zu optimieren. Ein sehr bekanntes Beispiel ist das von Bayer vertriebene Aspirin[®], welches durch Veresterung der Hydroxyfunktion der aus Weidenrinde isolierten Salicylsäure (**204**) entstand (Abbildung 62).^[271] Durch diese Derivatisierung zu **205** wurden der bittere Geschmack und die Nebenwirkungen gemindert.

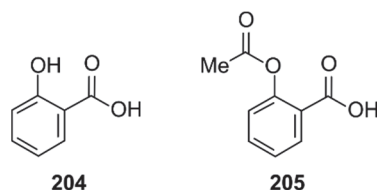


Abbildung 62. Salicylsäure (**204**) und die von Bayer als Aspirin vermarktete Acetylsalicylsäure (**205**).

Die Natur bietet eine Unmenge an Wirkstoffen, die die Kommunikation mit der Umwelt ermöglichen oder als Abwehrstoffe eingesetzt werden können. So wehren sich beispielsweise einige Pflanzen, Frösche, Schlangen und Spinnen mit Hilfe von Giftstoffen gegen ihre Feinde. Die aus Lianen der tropischen Pflanzenfamilie der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae isolierten Naphthylisochinolin-Alkaloide zeigten großes Potenzial als Leitstrukturen, aufgrund

ihrer hohen antiinfektiven Wirksamkeit.^[49] Aufgrund dessen schien es aussichtsreich, durch die ausgedehnte Synthese von Derivaten ausführliche SAR-Studien durchzuführen.

10.2 Vorarbeiten zur Synthese von N,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Derivaten für SAR-Studien

Die Gruppe der N,C-verknüpften Naphthylisochinoline rückt vor allen wegen deren hoher Wirksamkeit sowohl gegen protozoische Erreger wie Leishmanien oder Trypanosomen, aber auch wegen der erst vor kurzem entdeckten hohen antitumoralen Aktivitäten in den Fokus neuerer Untersuchungen. Aufgrund ihrer unzureichenden natürlichen Verfügbarkeit wurden diese Alkaloide vor allem von unserer Gruppe totalsynthetisch erschlossen (Kapitel 3.4).^[115,157,161,163] Die hohe Konvergenz der Strategien zur Synthese der N,C-verknüpften Naphthylisochinoline, bei der beide Molekülhälften getrennt voneinander synthetisiert und erst in einem möglichst späten Schritt miteinander verknüpft werden, ermöglicht es, schnell eine große strukturelle Bandbreite an verschiedenen modifizierten Derivaten z.B. für biologische oder medizinische Studien bereitzustellen. So wurden ausgehend vom Ancisheynin (**74**) als Leitstruktur für Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) von T. Gulder und C. Albert in unserer Arbeitsgruppe mehr als 150 strukturell vereinfachte Isochinolinium-Salze dargestellt und gegen protozoische Erreger getestet (Abbildung 63).^[267,272–274] Neben den monomeren Naphthylisochinolin-Derivaten wurden auch dimere N,C-verknüpfte Verbindungen synthetisiert. Diese zeigten zum Teil bessere Aktivitäten gegen protozoische Erreger, aber vor allem wiesen sie hervorragende antibakterielle Wirkungen, die die monomeren Vertreter nicht hatten, auf (Abbildung 63).

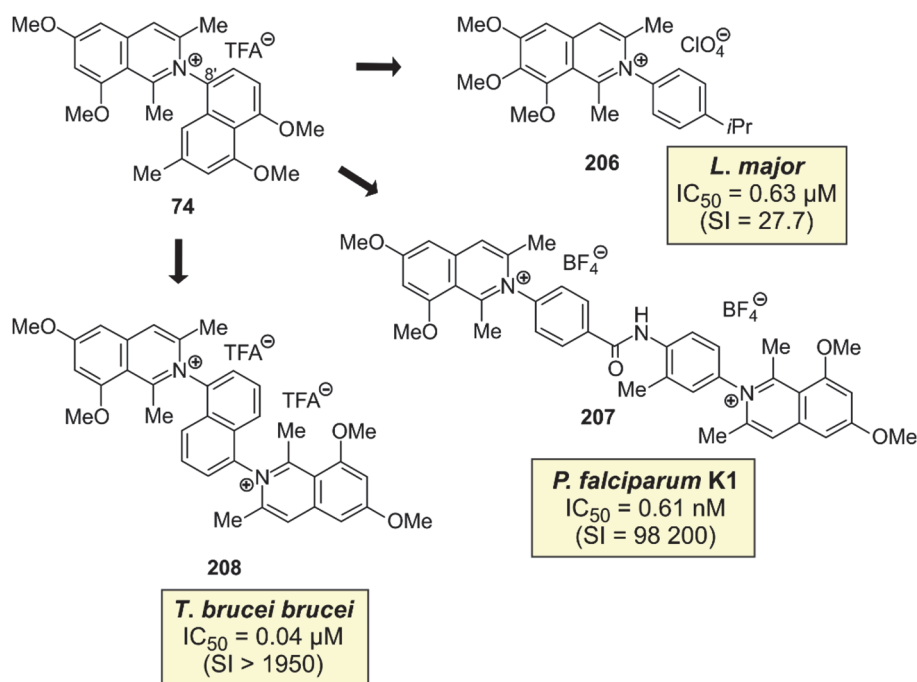


Abbildung 63. Die aktivsten *N,C*-verknüpften Arylisochinolinium-Salze der SAR-Studie gegen verschiedene Erreger.^[274]

Da sowohl die monomeren als auch die dimeren Derivate zwar hohe Aktivitäten, aber z.T. auch hohe Zytotoxizitäten aufwiesen, wurden in neueren Synthesearbeiten abgewandelte Naphthyl- und Aryldihydroisochinolin-Verbindungen dargestellt. Denn Ancistrocladinium A (**4a**) sowie Ancistrocladinium B (**7**), die sich durch gute antileishmaniale Wirkungen auszeichnen,^[84] besitzen keine vollständig dehydrierte Isochinolin-Hälfte, im Gegensatz zu allen bisher hergestellten Derivaten.

Aus diesem Grund wurden in ersten Synthesearbeiten von B. Amslinger Aryldihydroisochinoline mit verschiedenen Arylbausteinen dargestellt (Abbildung 64, **E**).^[160] Dabei wurden z.T. deutlich verbesserte Aktivitätswerte erzielt, jedoch nahm ebenfalls die Zytotoxizität zu. Eine Aktivitätssteigerung wurde vor allem beim Einbau von lipophilen, schwach elektronenschiebenden Substituenten in *ortho*- oder *para*-Position im Arylbaustein beobachtet. Hingegen bewirkten elektronenschiebende Substituenten eine Verringerung der Aktivität sowie der Zytotoxizität.^[160] Durch Variation des Substituenten an C-1 im Isochinolin-Baustein wurde zwar ein Einfluss beobachtet, jedoch konnten aufgrund der wenigen Verbindungen keine genauen Rückschlüsse gezogen werden (Abbildung 64, **C**).

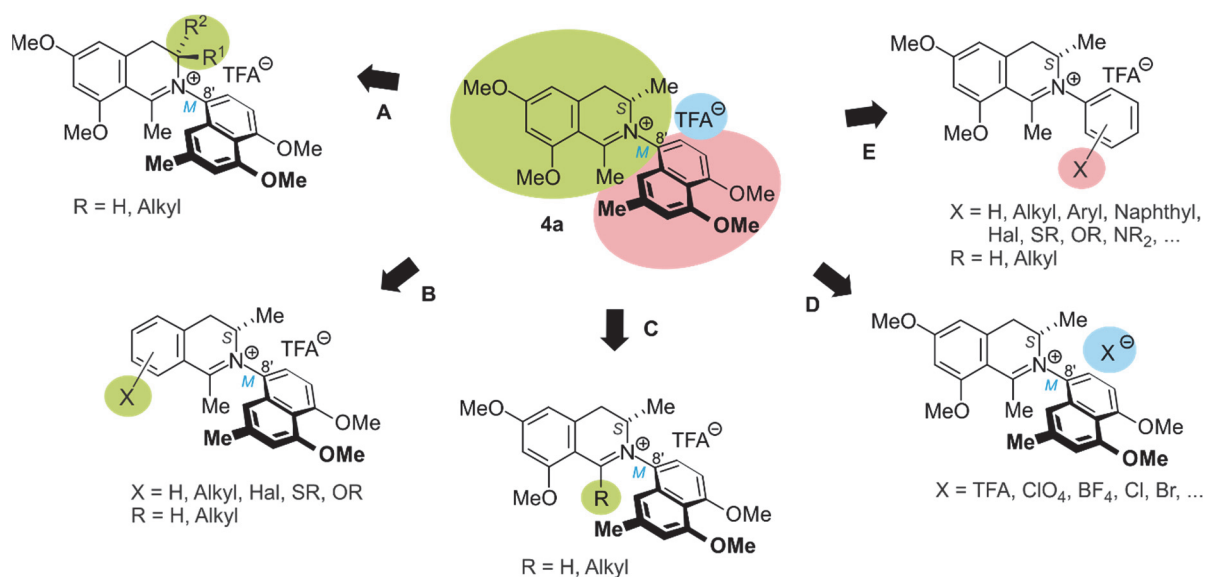


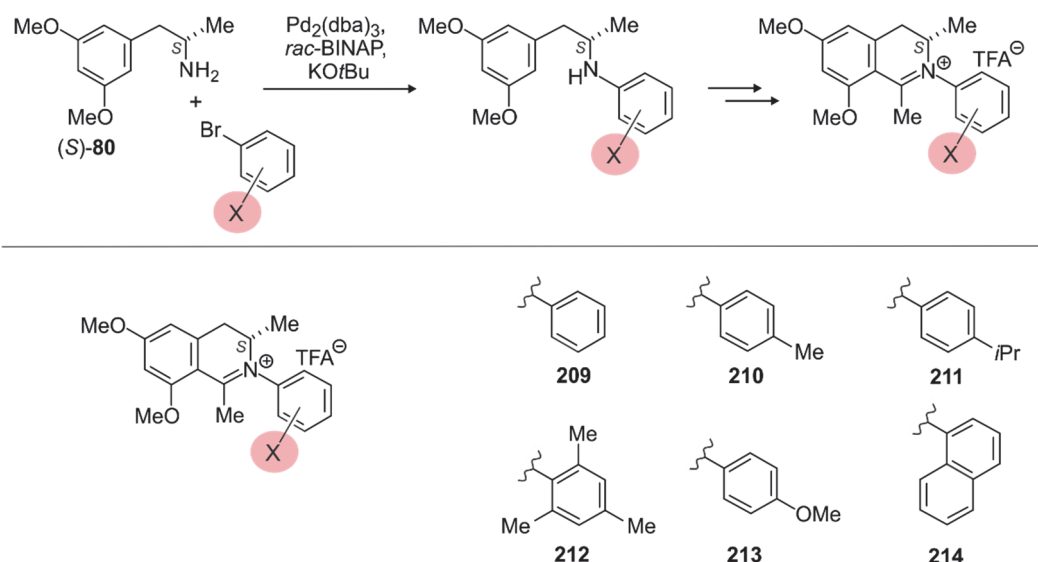
Abbildung 64. Modifikationsmöglichkeiten für die Darstellung neuer Naphthyldihydroisochinolinium-Derivate abgeleitet vom *N,8'*-gekoppelten Alkaloid Ancistrocladinium A (**4a**).

Insgesamt waren bereits neun strukturell vereinfachte monomere sowie fünf dimere Dihydroisochinolinium-Derivate synthetisiert worden,^[160,275] die z.T. Aktivitätswerte im submikromolaren Konzentrationsbereich zeigten, jedoch gleichzeitig eine Toxizitätssteigerung aufwiesen. Da bisher nur wenige Derivate hergestellt und nur zwei Modifikationsmöglichkeiten untersucht worden waren (Abbildung 64, C und E), schien es lohnenswert, weitere Derivate zu erzeugen.

10.3 Synthese und Bioaktivitäten *N,C*-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Derivate

Die *In-vitro*-Testergebnisse der Verbindungen, die in diesem Kapitel diskutiert werden, sind zur besseren Übersicht im Anhang A, Tabelle 34 aufgelistet.

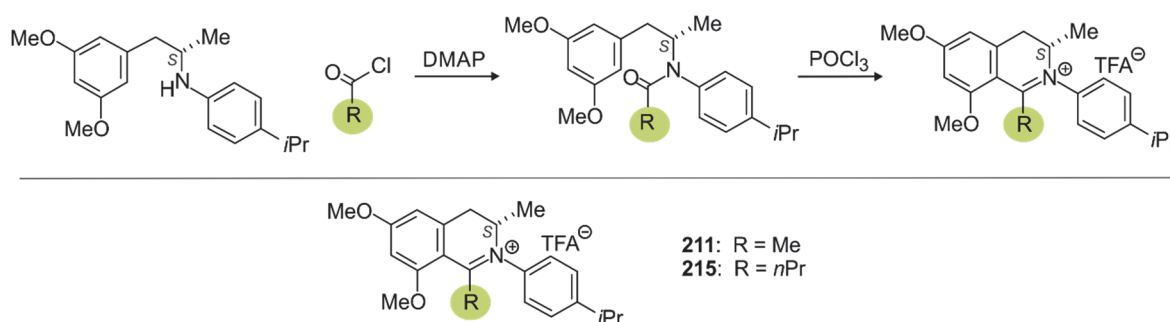
Zu der bereits bekannten Serie an Aryldihydroisochinolinium-Derivaten^[160] wurden weitere Verbindungen mit verschiedenen Arylbausteinen dargestellt, sowie auch vereinfachte Naphthyldihydroisochinoline (Abbildung 64, E). Dafür wurden die entsprechenden kommerziell erhältlichen Aryl- oder Naphthylbromide mit dem primären Amin in einer Buchwald-Hartwig-Aminierung umgesetzt (Schema 43). Da bereits aus den früheren Untersuchungen bekannt war, dass vorwiegend lipophile, schwach elektronenschiebende Substituenten im Arylbaustein zu einer Aktivitätssteigerung führten,^[160] wurden entsprechende Aryl-Reste mit Methyl- oder Isopropylgruppen eingeführt.



Schema 43. Allgemeine Synthesestrategie zur Darstellung strukturell vereinfachter Aryl- und Naphthyl-dihydroisochinolinium-Salze.

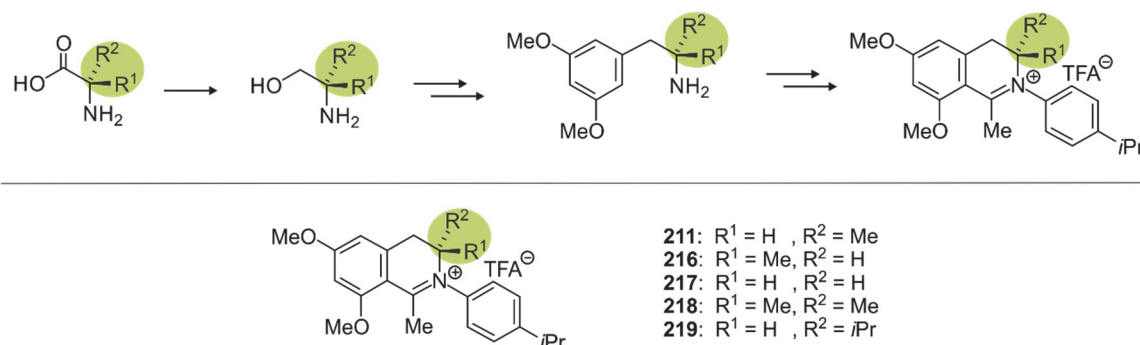
Die synthetisierten Derivate unterschieden sich z.T. sehr deutlich in ihren Aktivitäten (Tabelle 34). Die Aryldihydroisochinolin-Verbindung **212** mit einem Mesityl-Rest zeigte beispielsweise exzellente IC_{50} -Werte im mikromolaren bis submikromolaren Konzentrationsbereich gegen die protozoischen Erreger. Ebenfalls erzielte **212** durch eine vergleichsweise niedrige Zytotoxizität entsprechend hohe Selektivitätsindizes.

Weiterhin wurde begonnen, die Dihydroisochinolin-Einheit durch Veränderungen an C-1, an C-3 oder am Oxygenierungsmuster zu modifizieren (Abbildung 64, A-C). Um die C-1-Position in den Derivaten zu variieren (Abbildung 64, C), wurde im vorletzten Schritt der Synthese das sekundäre Amin mit verschiedenen kommerziellen Säurechloriden umgesetzt (Schema 44). Diese Acylierung lieferte zumeist sehr gute Ausbeuten. Der Verlauf der anschließenden Cyclisierung unter Bischler-Napieralski-Bedingungen war abhängig von der Größe des Restes. Ein längerer Substituent an C-1 war zwar mit einer Aktivitätssteigerung verbunden, aber auch mit einer gleichzeitigen Zunahme der Zytotoxizität.



Schema 44. Allgemeine Synthesestrategie zur Darstellung strukturell vereinfachter Aryldihydroisochinolinium-Derivate mit veränderter C-1-Position.

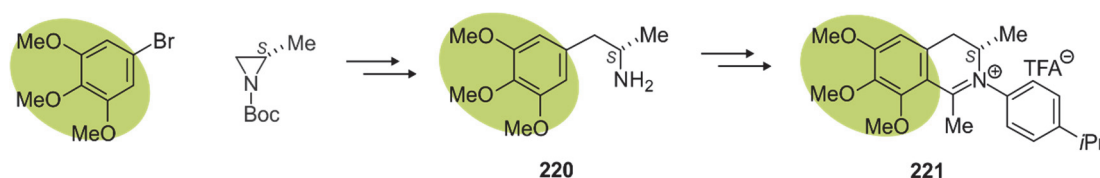
Für die Änderung der C-3-Position musste bereits anderes primäres Amin eingesetzt werden (Abbildung 64, **A**). Dieses wurde aus der entsprechenden Aminosäure oder aus dem entsprechenden Aminoalkohol über die 'Aziridin-Route' synthetisiert (Schema 45).



Schema 45. Allgemeine Strategie zur Darstellung strukturell vereinfachter Aryldihydroisochinolin-Derivate mit veränderter C-3-Position.

Bei der Veränderung der Konfiguration der Methylgruppe an der C-3-Position von (*S*) nach (*R*) wurden gleiche oder sogar bessere Aktivitäten erhalten. Die Zytotoxizität hingegen stieg für das (*R*)-konfigurierte Derivat **216** um einen Faktor von 22 im Vergleich zum Enantiomer **211**. Mit zwei Methylgruppen an C-3 wurde für **218** mit IC₅₀-Werten im submikromolaren Konzentrationsbereich eine deutliche Steigerung der Aktivität erhalten. Da der IC₅₀-Wert gegen die L6-Mauszellen niedriger war als die Aktivität gegen die protozoischen Erreger, war **218** zugleich auch hochtoxisch. Saßen hingegen zwei Wasserstoffatome an C-3 wie bei **217**, wurde ein Aktivitätsverlust verzeichnet, ebenso nahm auch die Zytotoxizität deutlich ab. In der Serie der C-3-veränderten Aryldihydroisochinolinium-Derivate zeigte **217** die geringste Zytotoxizität. Mit einer Isopropylgruppe wurde wiederum eine Aktivitätssteigerung mit einer minimalen Zunahme der Zytotoxizität erhalten, so dass im Vergleich zum (*S*)-konfigurierten Derivat **211** für **219** sowohl bessere IC₅₀-Werte als auch bessere Selektivitätsindices erreicht wurden.

Eine weitere Möglichkeit war die Veränderung des Oxygenierungsmusters im Dihydroisochinolinium-Baustein (Abbildung 64, **B**). Wie bereits für die Modifizierung der C-3-Position musste auch hier das entsprechende primäre Amin über die 'Aziridin-Route' dargestellt werden (Schema 46). Durch den Einsatz von 3,4,5-Trimethoxybrombenzol für die Grignard-Reaktion wurde das gewünschte Amin **220** erhalten. Das damit erzeugte Derivat **221** wies hierbei eine verminderte Aktivität gegen die protozoischen Erreger auf.



Schema 46. Synthesestrategie zur Darstellung strukturell vereinfachter Aryldihydroisochinolinium-Derivate mit verändertem Oxygenierungsmuster im Dihydroisochinolinium-Baustein.

Generell erreichten die Derivate gegen *T. brucei rhodesiense*, den Erreger der Schlafkrankheit, nicht die exzellenten IC_{50} -Werte von Ancistrocladinium A (**4**) oder seinen Stereoisomeren, die im submikromolaren Konzentrationsbereich lagen und zudem hohe Selektivitätsindices aufwiesen. Der gleiche Trend war auch gegen *L. donovani*, den Erreger der viszeralen Leishmaniose, zu beobachten. Bei den Derivaten zeigte sich, dass eine hohe antileishmaniale Aktivität zugleich mit einer hohen Zytotoxizität verbunden war. Hingegen war die Wirksamkeit der strukturell vereinfachten Derivate gegen *P. falciparum*, den Erreger der Malaria, deutlich höher als beim Ancistrocladinium A (**4**) mit seinen z.T. sehr guten Selektivitätsindices.

Am Ende dieser Arbeit lagen auch erste Ergebnisse zur Testung der antitumoralen Aktivität einzelner Aryldihydroisochinolin-Derivate gegen die pankreatische Krebszelllinie PANC-1 vor. Die Verbindungen zeigten sehr gute Ergebnisse, mit PC_{50} -Werten im niederen mikromolaren bis submikromolaren Konzentrationsbereich im Vergleich zu den natürlichen Naphthylisochinolin-Alkaloiden (Abbildung 65). Daher scheint es vielversprechend, weitere Derivate im Rahmen dieser SAR-Studie zu untersuchen.

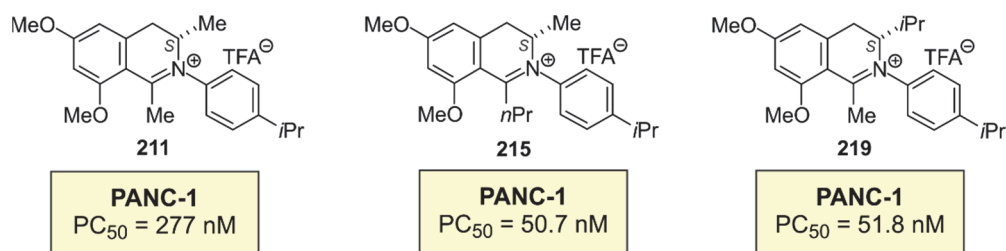


Abbildung 65. Die aktivsten *N,C*-verknüpften Arylisochinolinium-Salze gegen die pankreatische Krebszelllinie PANC-1.

11 Synthese markierter Ancistrocladinium-A-Derivate für Untersuchungen zum Wirkmechanismus

11.1 Identifizierung von Zielmolekülen biologisch aktiver Verbindungen

Viele der gegenwärtig eingesetzten Medikamente wurden durch Zufall oder breitangelegtes Suchen nach Wirkstoffen entdeckt (z.B. Random Screening). Hierzu wurde in Substanzbibliotheken mit Naturstoffen oder synthetischen Verbindungen anhand von Testung - *in vitro* in Wirkstoff-sensitiven Zelllinien oder *in vivo* z.B. in infizierten Versuchstieren - nach biologisch aktiven Substanzen gesucht. Die Struktur dieser potenziellen Kandidaten wurde anschließend modifiziert, zumeist basierend auf SAR-Studien zur Steigerung der Wirksamkeit oder Verringerung der Toxizität. Mit dem Aufkommen der Molekularbiologie und Gentechnik in den achtziger Jahren begann man, durch die Identifizierung des molekularen Angriffspunkts (Target) einer bestimmten biologisch aktiven Substanz im Körper maßgeschneiderte Wirkstoffe zu entwickeln. Aufgrund dessen ist in den letzten Jahrzehnten die Targetsuche und -identifizierung immer mehr in den Fokus der Wirkstoffforschung gerückt, um so bereits vorhandene Therapien zu verbessern oder neue Möglichkeiten zur Bekämpfung von Krankheiten zu erschließen.^[276,277]

11.1.1 Methoden der Zielmolekülidentifizierung

Die Identifizierung von einem oder mehreren Angriffsorten (Targets) aus der Vielzahl von Biomolekülen in der Zelle ist eine große Herausforderung. Neben den 20 000 Proteinen,^[278] die das menschliche Proteom umfassen, können auch Nucleinsäuren, Kohlenhydrate oder auch Lipide Ziel von biologisch aktiven Verbindungen sein.^[277] Die Breite der verschiedenen experimentellen Methoden zu deren Identifizierung und die Anzahl erfolgreich angewandeter Beispiele steigen stetig an, jedoch ist keine allgemein verwendbare Vorgehensweise verfügbar und jede Fragestellung muss neu und individuell betrachtet werden.

Die vielen verschiedenen Ansätze zur Identifizierung von Zielmolekülen lassen sich in drei Verfahren unterteilen: proteomische, genetische und bioinformatische Methoden.^[277] Über die Jahre zeigte sich, dass in der Praxis vor allem der chemischen Proteomik die größte Bedeutung zukommt. Mit Hilfe von Isotopen-, Fluoreszenz- oder Photoaffinitätsmarkierung oder durch Affinitätschromatographie werden die Zielmoleküle biologisch aktiver Substanzen ausfindig gemacht, wobei letztere die am häufigsten verwendete Methode ist (Abbildung 66).^[279]

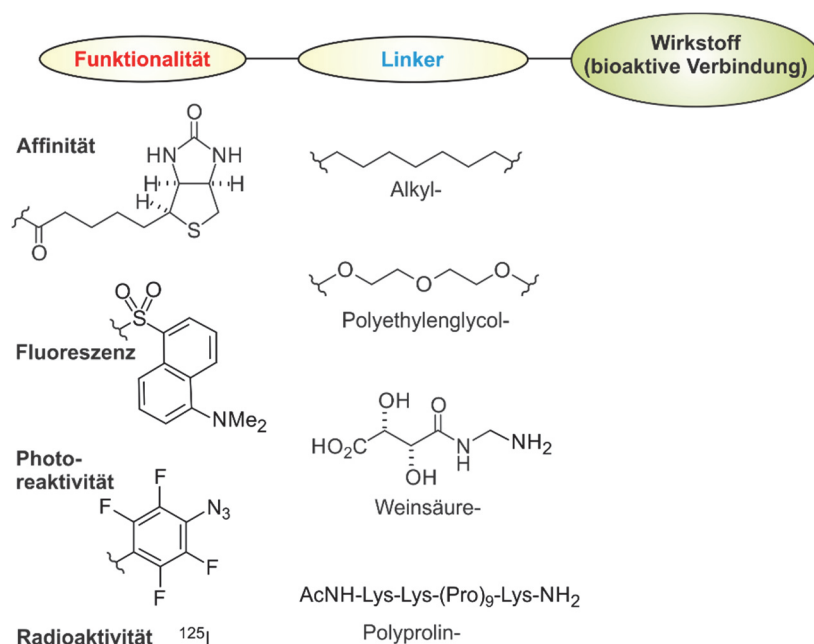


Abbildung 66. Markierung mit einer Sonde: Verknüpfung eines Wirkstoffs mit einer funktionellen Gruppe über einen Linker.

Bei der Affinitäts-basierten Proteomik wird der Wirkstoff mit einer Affinitätsfunktionalität modifiziert, so dass diese an die Matrix fixiert und so immobilisiert werden kann (Abbildung 67, links). Eine solche Funktionalität zur Kupplung an die Matrix kann beispielsweise Biotin (**222**) sein (Abbildung 67, rechts).^[280] Dieses Coenzym ist auch als Vitamin B₇ oder Vitamin H bekannt. Durch die hohe Affinität von **222** zu Streptavidin/Neutravidin/Avidin entsteht eine der stärksten nicht-kovalenten Bindungen ($K_D \approx 10^{-14} - 10^{-15} \text{ M}$),^[281] die den Einsatz auch sehr harscher Bedingungen erlauben, wie z.B. extreme pH-Werte und Temperaturen; so bleiben selbst nach Denaturierung die Wechselwirkungen bestehen.^[277] Anstelle des Biotin/Avidin-Paares können in gleicher Weise auch Antikörper zur Immobilisierung an die Matrix eingesetzt werden. Die verwendete Affinitätsfunktionalität, Biotin (**222**) oder ein Antikörper, wird über einen Linker meist durch die Bildung einer Amidbindung oder eines Triazols durch eine Kupfer-katalysierte Cycloaddition an den Wirkstoff gebunden.^[280] Um die richtige Position für eine Substitution durch einen Linker am Wirkstoff zu finden, bei der durch die Strukturveränderung kein Aktivitätsverlust und auch kein anderer Wirkmechanismus hervorgerufen wird, führt man im Vorfeld Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR-Untersuchungen) ähnlicher Verbindungen durch.^[277] Jedoch fehlen aufgrund der hohen strukturellen Komplexität der Wirkstoffe zumeist hinreichende SAR-Studien, so dass für die Einführung bereits vorhandene funktionelle Gruppen genutzt werden. Neben dem möglichen Aktivitätsverlust durch die Modifizierung besteht ein weiteres Problem darin, dass unterschiedliche Kupplungspositionen zur Anreicherung verschiedener Zielmoleküle führen

können.^[282] Der eingesetzte Linker, der aus einem breiten Spektrum an Substanzen gewählt wird, dient zum einen der Einführung der Affinitätsfunktionalität, zum anderen soll durch ihn eine sterische Hinderung zwischen Zielprotein und Matrix vermieden werden. Bei der Wahl des Linkers ist zu bedenken, dass durch dessen Eigenschaften die Affinität des entstehenden funktionalisierten Wirkstoffs, der Sonde, beeinflusst werden kann, beispielsweise durch die Verwendung einer hydrophoben Alkylgruppe^[283] oder einer eher hydrophilen Di- oder Triethylenglycol-Gruppe^[284,285] als Abstandshalter.

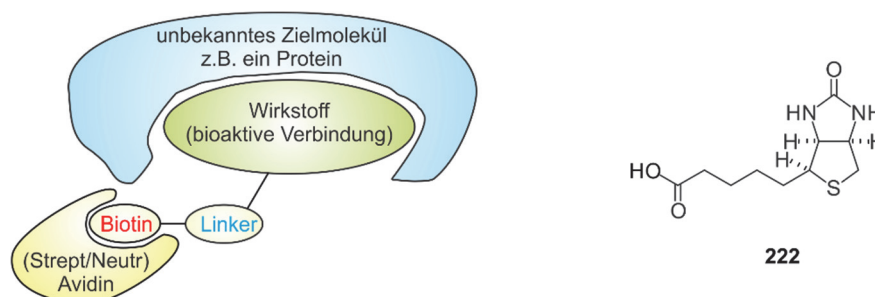


Abbildung 67. Schema für die Affinitäts-basierten Zielmolekülidentifizierung (links) mittels der Markierung mit Biotin (**222**) als Affinitätsfunktionalität (rechts).

Diese mit Biotin markierten Sonden können in Abhängigkeit von der verwendeten Quelle für das zu analysierende Proteom in verschiedenen Weisen eingesetzt werden: Zum einen können die biotinylierten Verbindungen erst an einer (Strept/Neutr)Avidin-Matrix immobilisiert (Pre-Komplexierung) und anschließend mit Zelllysate inkubiert werden, oder direkt mit Zelllysate versetzt und anschließend immobilisiert werden.^[279] Analog zu Letzteren können statt eines Proteinextrakts auch kultivierte Zellen eingesetzt werden, bei deren Anwendung nach Lyse die Immobilisierung an die Matrix erfolgt.^[279] Jedoch ist der Einsatz in lebende Zellen zum Teil problematisch, da sich die Membranpermeabilität der Sonde durch die Biotinylierung verringern kann. Eine direkte Inkubation mit aktiven Zellen oder Zelllysate ohne vorherige Immobilisierung an einer Matrix hat den Nachteil, dass zusätzlich zu den Zielmolekülen auch endogen biotinylierte Proteine gebunden werden können.^[286,287] Daher wird die direkte Inkubation mit Proteinextrakt eher seltener verwendet. Für alle genannten Methoden sind erfolgreiche Beispiele publiziert und vielseitig einsetzbare Protokolle etabliert.^[279]

Nach der erfolgreichen Bildung des entsprechenden Matrix-Sonde-Target-Komplexes wird die biotinylierte Substanz mit dem Zielmolekül durch die Unterbrechung der (Strept/Neutr)Avidin-Biotin-Bindung durch beispielsweise Denaturierung mittels Hitze oder dem Zusatz eines SDS-haltigen Puffers oder einer 8 M Guanidinhydrochlorid-Lösung von der Matrix gelöst.^[277] Nach dieser Affinitäts-basierten Trennung können die Zielmoleküle nach

einem tryptischen Verdau mittels moderner massenspektrometrischer Analysetechniken identifiziert werden.

Alternativ zu der Affinitäts-basierten Proteomik für die Zielmolekülidentifizierung kann in analoger Weise über einen Linker auch ein Fluorophor an den Wirkstoff geknüpft werden.^[288] Durch dieses Verfahren ist es unter anderem möglich, Informationen zur Lokalisierung des Wirkstoffs in der lebenden Zelle zu erhalten. Zum Einsatz kommen zumeist kleine organische Fluorophore (Abbildung 68),^[288] die eine hohe Stabilität aufweisen, wie der Dansylrest (**223**)^[289,290] oder Fluorescein (**224**).^[291] Auch bei der Fluoreszenzmarkierung besteht, wie bei der Affinität-basierten Proteomik, die Gefahr, dass durch die Modifizierung des Wirkstoffs dessen Bioaktivität verringert oder verloren geht oder dass sogar ein anderer Wirkmechanismus hervorgerufen wird. So gibt es auch bei dieser Strategie viele verschiedene Methoden und Fluorophore, jedoch keine einheitliche Lösung.^[288] Dies ist auch der Grund für immer neue Beispiele und eine ständige Weiterentwicklung auf diesem Gebiet.

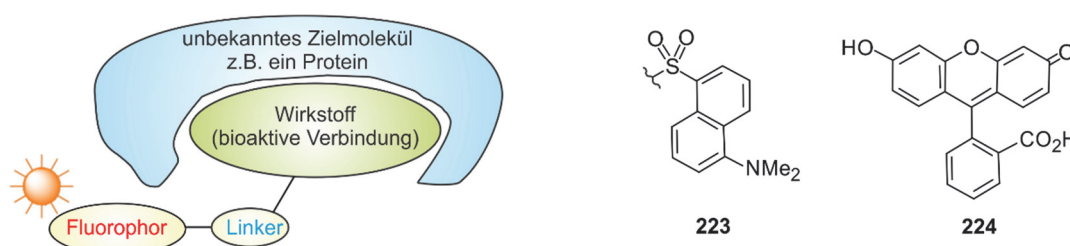
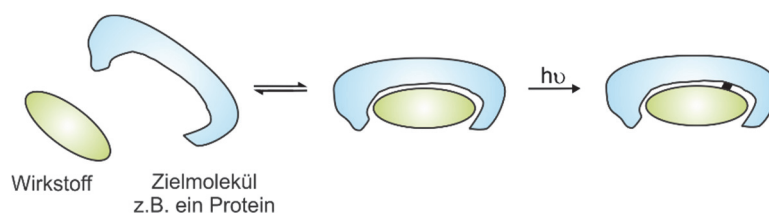
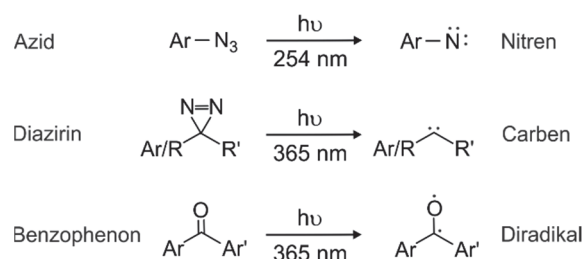


Abbildung 68. Schema für die Fluoreszenzmarkierung zur Zielmolekülidentifizierung (links) mittels der Markierung mit Fluorophoren (rechts) wie einem Dansyl-Rest (**223**) oder Fluorescein (**224**).

Problematisch kann es bei diesen beiden Methoden der Zielmolekülidentifizierung werden, wenn keine kovalente Bindung zwischen Wirkstoff und Zielmolekül ausgebildet wird.^[279,292–294] Durch den Einsatz von photoaktivierbaren Gruppen, wie Arylaziden, Benzophenonen oder Diazirinen, ist es auch möglich, weniger affine Proteine zu isolieren (Schema 47).^[279,292,294] Der durch ein solches Photophor funktionalisierte Wirkstoff wird analog zur Verwendung von Affinitätsfunktionalitäten oder Fluorophoren mit Lysat oder Zellen inkubiert, so dass eine Bindung zum Target ausgebildet werden kann. Durch die Bestrahlung der Verbindung mit einer bestimmten Wellenlänge wird eine reaktive Gruppe (wie beispielsweise ein Nitren, ein Radikal oder ein Carben) generiert, die sofort mit einer Vielzahl von verschiedenen Aminosäuren unter Bildung einer kovalenten Bindung zwischen Wirkstoff und Protein reagieren kann (Schema 48).^[279,292–294]



Schema 47. Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen Wirkstoff und Zielmolekül durch photoaktivierbare Gruppen.



Schema 48. Erzeugung reaktiver Gruppen (wie Nitrene, Radikale und Carbene) durch Bestrahlung von Photophoren mit UV-Licht einer bestimmten Wellenlänge.

Eine andere Methode, die weder die Struktur noch die Reaktivität des Moleküls beeinflusst, ist die Isotopenmarkierung, bei der typischerweise ^3H , ^{14}C , ^{32}P und ^{125}I genutzt werden.^[295] Anders als bei den vorher beschriebenen Methoden besteht bei dieser Art der Modifizierung nicht die Gefahr, dass ein Bioaktivitätsverlust oder ein anderer Mechanismus bewirkt, da die chemischen und physikalischen Eigenschaften einer Isotopen-markierten Verbindung, bis auf die Masse, identisch mit denen ihres Pendants ist.^[295] Zusätzlich wird eine Vielzahl von verschiedenen Isotopen-Markierungsmethoden in der Literatur beschrieben.^[296] Jedoch sollten bei der Wahl der Methode die enormen Kosten wie auch die aufwendige Entsorgung des radioaktiven Mülls nicht außer Acht gelassen werden.^[295]

Aufgrund der vielen Schwierigkeiten bei der Targetidentifizierung gibt es bereits zahlreiche Beispiele, bei denen eine Kombination von Affinitätsfunktionalität, Fluorophor, photoreaktiver Gruppe und/oder Isotopenmarkierung in Form von trifunktionalen Sonden erfolgreich angewendet wurden.^[277] So dient beispielsweise der Biotin-Rest zur Anreicherung der Zielmoleküle, die dann mit Hilfe des Fluorophors im Gel sichtbar gemacht werden, damit sie dann massenspektrometrisch untersucht werden können.^[297] Die Anzahl an Beispielen, bei denen mehrere Methoden zusammen eingesetzt werden, steigt stetig an. Für die Darstellung solcher trifunktionalen Sonden hat sich die Kupfer(I)-katalysierte Huisgen-[3+2]-Cycloaddition^[298] bewährt. Das spiegelt sich auch in dem steigenden Einfluss der 'Click-Chemie' in der Wirkstoffentwicklung wider.^[299,300]

11.1.2 Funktionalisierung von Naphthylisochinolinen zur Untersuchung des antiinfektiven und antitumoralen Wirkmechanismus

Für Naphthylisochinolin-Alkaloide mit ihren bemerkenswerten antiinfektiven und antitumoralen Bioaktivitäten, schien es lohnenswert, mit Hilfe von chemischer Proteomik das Verständnis über diese einzigartigen Naturstoffe zu erweitern. Trotz der exzellenten antiplasmodialen Aktivitäten einiger dieser Vertreter, sowohl *in vitro* als auch *in vivo*,^[45,46,48] gab es bisher kaum Informationen über deren Wirkmechanismus.^[301] Daher wurde Dioncophyllin A (**6**), das relativ gute antiplasmodiale Aktivitäten gegen *P. falciparum* ($IC_{50} = 0.37 \mu M$)^[45] zeigte, mit Fluoreszenz- und Photoaffinitätsfunktionalitäten modifiziert (Abbildung 69).^[302] Auch wenn **6** nicht die exzellenten Aktivitätswerte von Dioncophyllin C (**22**) und Dioncopeltin A (**8**) erreichte, war es jedoch gut durch Isolierung aus *T. peltatum*^[303] oder Totalsynthese^[304] verfügbar und die strukturelle Anforderungen dieser Verbindung waren aus umfangreichen QSAR-Studien^[305,306] bekannt.

Die beiden markierten Verbindungen **225** und **226** zeigten trotz ihrer Modifizierung weiterhin eine antiplasmodiale Aktivität, die auf frühe Blutstadien von Plasmodium wirkte.^[302] In fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen wurde die Markierung von infizierten Erythrozyten und Akkumulierung darin beobachtet.^[302] Jedoch ließ sich bisher keine Erklärung für diese Differenzierung zwischen Parasit und Erythrozyt finden. Es blieb zu vermuten, ob beispielsweise eine spezifische Affinität der Verbindungen zu den Proteinen existierte oder ein spezieller Transportmechanismus vorlag, aufgrund dessen die spezifische Markierung stattfand.^[302]

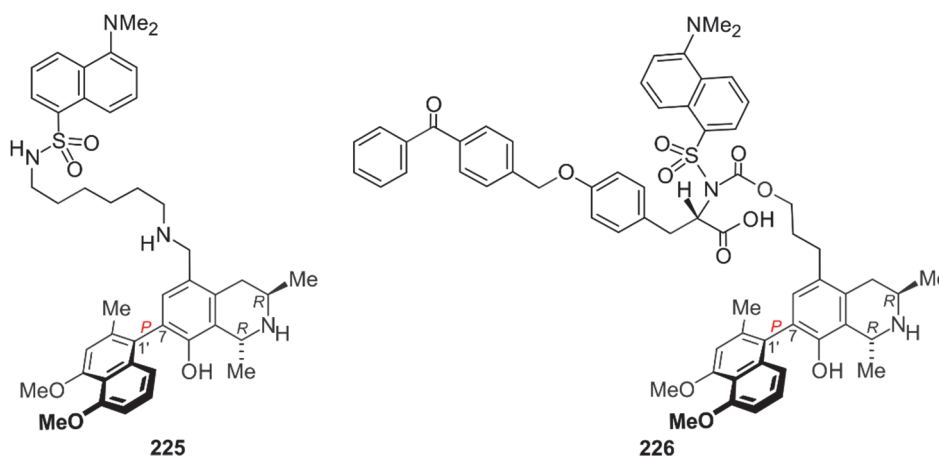


Abbildung 69. Bereits beschriebene Dioncophyllin-A-Derivate **225** und **226** mit Fluoreszenz- und Photoaffinitätsfunktionalitäten.^[302]

Neben den zum Teil exzellenten antiinfektiven Aktivitäten der Naphthylisochinolin-Alkaloiden zeigten neuste Untersuchungen eine hohe antikeukämische Wirkung einiger C,C-

verknüpfter Vertreter. Das bereits als antiplasmodial aktiv beschriebene Dioncophyllin A (**6**), sowie sein 5'-*O*-Demethyl- und *N*-Acetylderivat **65** und **227** zeigten bei diesen antitumoralen Untersuchungen eine bemerkenswerte Aktivität gegen die INA-6-Zelllinie des multiplen Myeloms (Abbildung 70, links).^[57] Mit einer höheren Wirksamkeit als das eingesetzte Standardmedikament, Melphalan, zeigten die Substanzen eine spezifische Toxizität, denn maligne und keine gesunden peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) wurden angegriffen.^[57] Durch diese positiven Resultate ermutigt, stellte man biotinylierte Dioncophyllin-Derivate des Typs **228** her, um so den molekularen Angriffspunkt (Target) zu identifizieren (Abbildung 70, rechts).^[307,308] Insgesamt wurden sieben Derivate, die über die sekundäre Aminfunktion mit Biotin gekuppelt waren, dargestellt. Durch die unterschiedlichen Methoden zur Verknüpfung, wie per Amidbindung oder über ein Triazol, sowie durch Verwendung zwei verschiedenen Linker-Einheiten, einer langen Alkylkette zur Minimierung sterischer Effekte und eines Triethylglycol-basierten Linkers zur Erhöhung der Hydrophilie für ein leichteres Passieren der Zellmembran wurde auch die Bedeutung des Linkers untersucht.

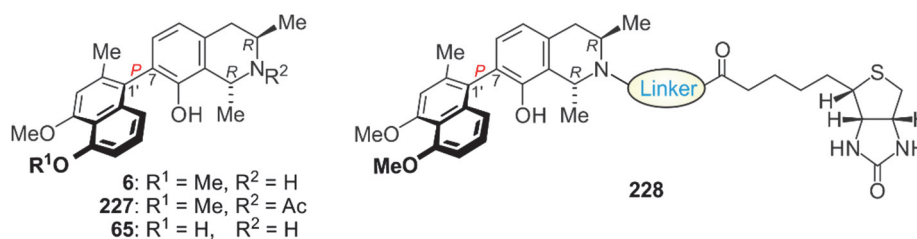


Abbildung 70. Die antitumoralen Alkaloide Dioncophyllin A (**6**) sowie sein 5'-*O*-Demethyl- und *N*-Acetylderivat **65** und **227**, Schema von biotinylierten von Dioncophyllin A (**228**).

Erste Untersuchungen dieser biotinylierten Derivate **228** mit Zellen des multiplen Myeloms (INA-6) zeigten bereits die Anreicherung von Proteinen.^[308] Die Auswertung der Daten zur Identifizierung der Zielproteine war beim Abschluss dieser Arbeit noch ausstehend und Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Am Beispiel vom Dioncophyllin A (**6**) wurde sehr gut gezeigt, wie die Funktionalisierung eines Naturstoffs als wichtiges Werkzeug zur Aufklärung des Wirkmechanismus und der Zielmolekülidentifizierung dienen kann. Ermutigt durch diese positiven Resultate wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 630 die vom Ancisheynin (**74**) abgeleiteten Fluoreszenz- und Biotin-markierte Verbindungen **229-231** dargestellt (Abbildung 71).^[274] Trotz der im Vorfeld untersuchten biologischen Wirkung der *N,C*-gekuppelten Arylisochinoline durch SAR-Studien^[267,272-274] wurden nur geringe Aktivitäten der Biotin-markierten Verbindungen beobachtet, so dass keine weiteren Untersuchungen mit **229-231** durchgeführt wurden.^[274]

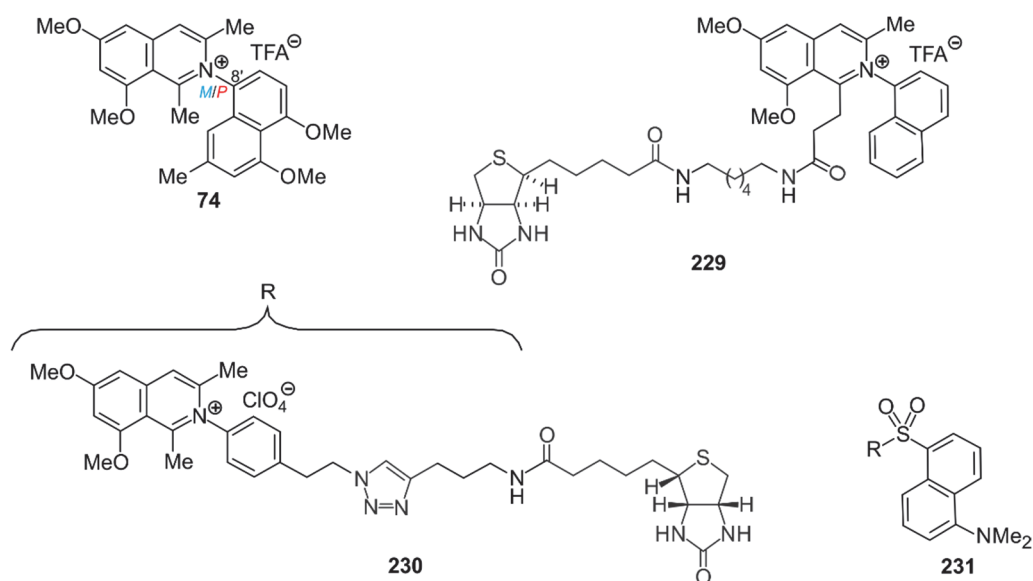


Abbildung 71. Von Ancisheynin (**74**) abgeleitete *N,C*-verknüpften Arylisochinolinium-Salze mit Fluoreszenz- und Affinitätsfunktionalität **229-231**.

Mit Hilfe des ersten Isotopen-markierten Naphthylisochinolins **233**,^[274] das nicht aus Fütterungsexperimenten isoliert worden war, wurde eine Methode zur quantitativen Detektion von Wirkstoffen mittels Raman-Mikrospektroskopie und kohärenter Anti-Stokes-Raman-Streuungs-Mikroskopie (CARS-Mikroskopie) eingesetzt (Abbildung 72).^[309] Bereits im Vorfeld war der Einsatz der Raman-Spektroskopie in der Wirkstoffforschung erfolgreich bewiesen worden.^[267,272-274,310] Dabei nutzte man die Tatsache, dass die deuterierte Verbindung **233** chemisch und physiologisch identisch ihrem Isotopomer **232** war und die charakteristische Streckschwingung der C-D-Bindung auch in komplexer biologischer Umgebung identifiziert werden konnte.

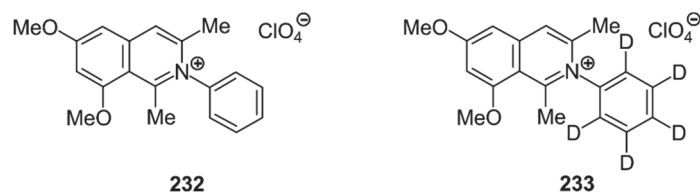
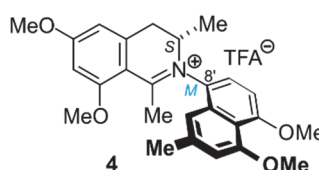


Abbildung 72. *N,C*-gekoppeltes Arylisochinolinium-Salz **232** und das deuterierte Isotopomer **233**.

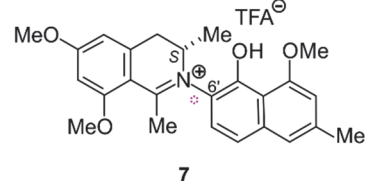
11.2 Darstellung Fluoreszenz-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate zur Untersuchung des antileishmanialen Wirkmechanismus

Im Gegensatz zu einigen ihrer C,C-gekuppelten Vertreter, die exzellente antiplasmodiale Bioaktivitäten aufweisen, zeigen die N,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide hervorragende Aktivitätswerte gegen den Erreger der Orientbeule, *Leishmania major*.^[84] Die beiden Alkaloide, Ancistrocladinium A (**4a**) und B (**7**), inhibieren das Parasitenwachstum bereits mit Konzentrationen im unteren mikromolaren Bereich (Tabelle 15).^[84] Bemerkenswert ist, dass die Aktivitäten, die beim Einsatz dieser Naturstoffe bestimmt wurden, um den Faktor 6 besser waren als die des zur Therapie eingesetzten Medikaments, Miltefosin (**234**). Ancistrocladinium A (**4a**) hat im Gegensatz zu **7** eine viel geringere Zytotoxizität gegenüber den Makrophagen, den Wirtszellen des Parasiten, was sich in einem höheren Selektivitätsindex widerspiegelt. Während bei der Verwendung von Ancistrocladinium A (**4a**) eine siebenfach höhere Konzentration für die Beeinträchtigung des Makrophagenwachstums benötigt wurde, musste bei Ancistrocladinium B (**7**) nur eine dreifach höhere Konzentration aufgewendet werden.^[84]

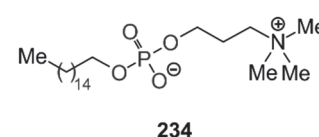
Tabelle 15. *In-vitro*-Aktivitäten der N,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrocladinium A (**4a**) und B (**7**) sowie des in der Therapie eingesetzten Wirkstoffs Miltefosin (**234**).^[84]



4



7



234

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM]		SI ^[a]
		<i>L. major</i>	Makrophagen	
			J774.1	
1	4a	5.77	41.5	7.2
2	7	5.18	15.3	2.9
3	234	31.9		

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität.

Ermutigt durch diese sehr guten IC₅₀-Werte der beiden N,C-gekuppelten Naphthylisochinoline in *In-vitro*-Tests gegen *L. major* wurden zahlreiche Derivate für Struktur-

Aktivitäts-Beziehungs-Studien synthetisiert; dies führte zu ersten Hinweisen auf den Wirkmechanismus.^[267,272–274,310] Für genauere Untersuchungen der Wirkweise dieser Strukturunterklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide schien es vielversprechend, weitergehende Experimente mit Fluoreszenz-markierten *N,C*-verknüpften Derivaten in Kooperation mit Dr. Uta Schurigt (Zentrum für Infektionsforschung, ZINF, Würzburg) im Rahmen des SFB630 durchzuführen. Durch die Kupplung eines Fluorophors an den Naturstoff versprach man sich, mit Hilfe von Fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchungen Informationen über die Wirkung und die Lokalisation des Wirkstoffs in der lebenden Zelle zu erhalten (Abbildung 73).

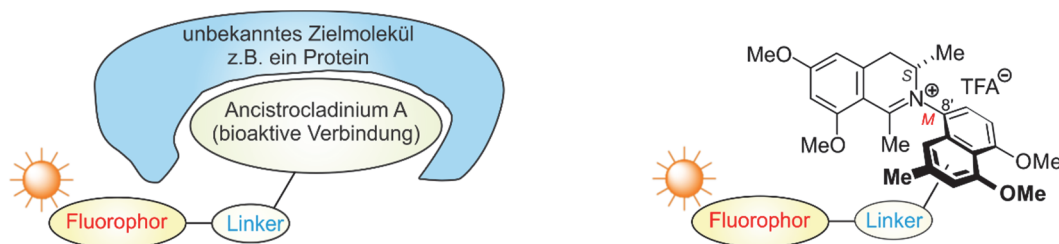
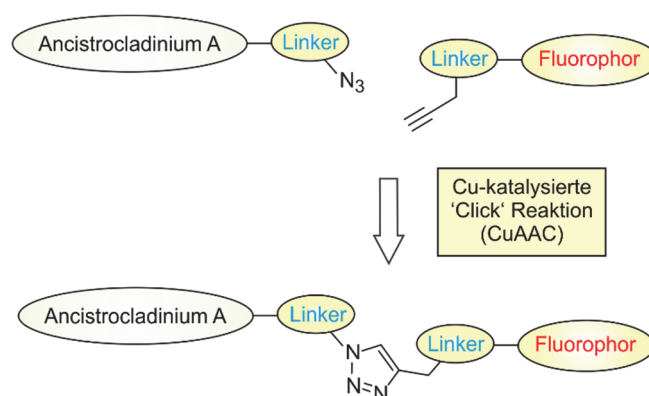


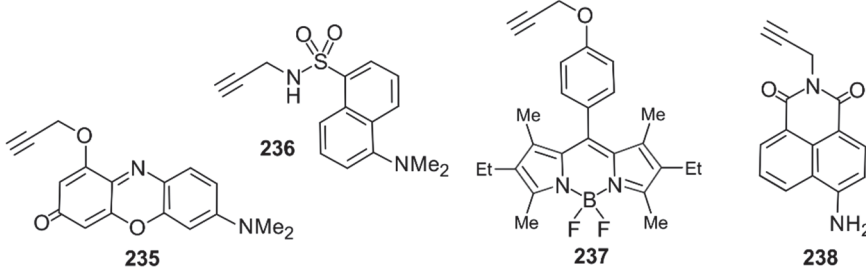
Abbildung 73. Schematischer Aufbau von fluoreszenzmarkiertem Ancistrocladinium A.

Die Verknüpfung des Naturstoffs mit dem Fluorophor sollte über ein Triazol, das durch eine Kupfer-katalysierte Cycloaddition gebildet wird, stattfinden (Schema 49). Die Anwendung der sogenannten Click-Reaktion^[298–300,311] ist für die Funktionalisierung von Wirkstoffen etabliert und in vielen erfolgreich angewendeten Beispielen publiziert.^[312,313] Weiterhin war von Vorteil, dass für diesen Reaktionstyp eine Vielzahl von Funktionalitäten bei der Reaktion toleriert werden und die Kupplung auch unter milden Bedingungen möglich ist.^[298–300,311] Im Gegensatz zu den Enzym-empfindlichen Amid-Bindungen, die durch Proteasen und Peptidasen gespalten werden können,^[314] war der gebildete Triazol-Ring gegenüber saurer und basischer Hydrolyse, wie auch unter reduktiven, oxidativen und physiologischen Bedingungen stabil. Das hohe Dipolmoment des Heterocyclus ermöglichte auch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken, sowie von Dipol-Dipol- und π - π -Stapel-Wechselwirkungen.^[315]



Schema 49. Konzept zur Funktionalisierung von Ancistrocladinium A (**4a**) mit einem Fluorophor durch eine Kupfer-katalysierte 'Click'-Reaktion.

Eine Vielzahl von Fluorophoren war bereits mit der entsprechenden Funktionalität kommerziell erhältlich bzw. konnten in wenigen, literaturbekannten Schritten dargestellt werden (Tabelle 16). Die Wahl des Fluorophors musste entsprechend der Anwendung, beispielweise zur Untersuchung von Protein-Protein-Wechselwirkungen, Konformationsänderungen oder zur Lokalisierung in der Zelle, im Einklang mit den Eigenschaften des Fluorophors, wie Helligkeit, Fluoreszenzlebensdauer, Stokes-Verschiebung, Fluorophorgröße und Photostabilität, sein.^[288] Die in Tabelle 16 dargestellten Fluorophore unterscheiden sich vor allem in ihrem Absorptions- und Emissionsmaximum und folglich in ihrer Stokes-Verschiebung. So fluoreszieren die drei Verbindungen **236-238** grün, absorbieren aber bei unterschiedlichen Wellenlängen (Tabelle 16, Eintrag 2-4). Durch vorherigen Vergleich der photophysikalischen Eigenschaften des Fluorophors mit denen des Wirkstoffs sollten spätere Auslöschungseffekte vermieden werden.

Tabelle 16. Photophysikalische Eigenschaften der Fluorophore **235-238**.^[316,317]


Eintrag	Funktionalisierter Fluorophor	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]
1	235	550	620
2	236	337	506
3	237	520	535
4	238	450	540

Für die geplante Fluoreszenzmarkierung bot sich der Dansyl-Fluorophor **236** vor allem aufgrund seiner Stabilität und guten Verfügbarkeit an. Sowohl der erfolgreiche Einsatz bei der antiplasmodialen Untersuchung von Dansyl-markiertem Dioncophyllin A^[302] als auch die Detektierbarkeit der grünen Lumineszenz in zellulärer Umgebung waren ausschlaggebend für die Wahl.

11.2.1 Synthese vereinfachter Dansyl-markierter Arylisochinolinium-Salze

Für die Darstellung eines Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivat sollte vorerst eine Synthesestrategie an einem strukturell vereinfachten Arylisochinolin, funktionalisiert mit einem Dansyl-Rest, etabliert werden. Dabei orientierte man sich an dem bereits beschriebenen voll dehydrierten Arylisochinolin-Salz **231**.^[274] Trotz der strukturellen Ähnlichkeit der Derivate **231** und **239** haben die Synthesestrategien nur wenige Gemeinsamkeiten, wie z.B. die Verknüpfung durch eine Kupfer-katalysierte Click-Reaktion.

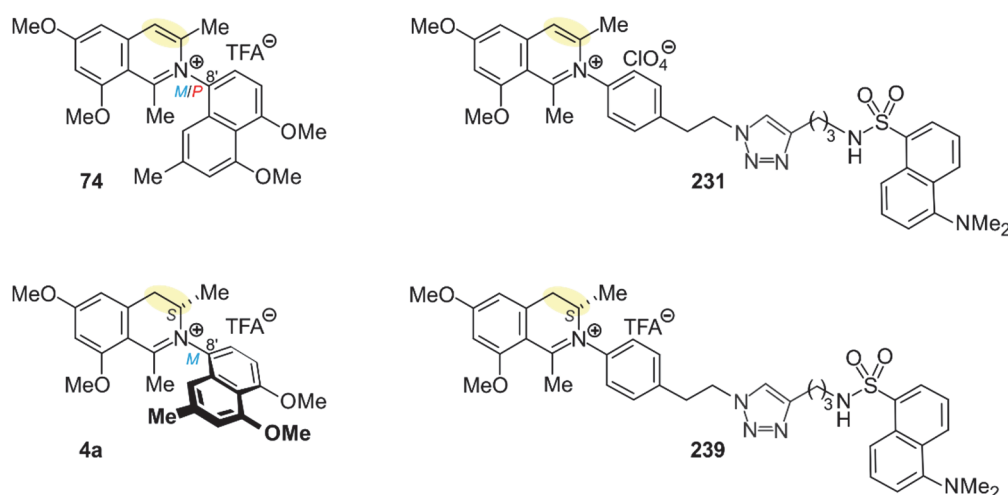
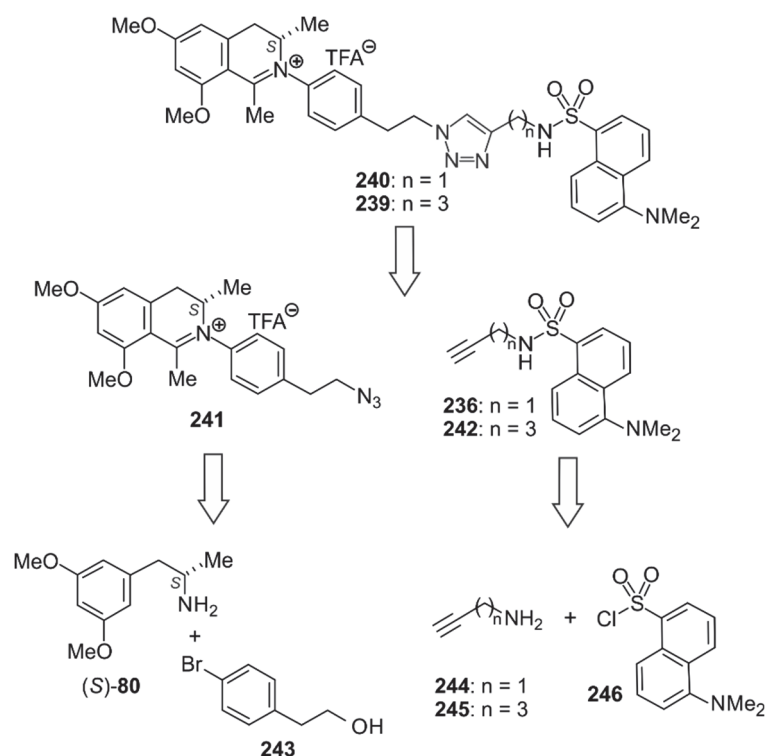


Abbildung 74. Vergleich des geplanten fluoreszenzmarkierten Arylisochinolinium-Salzes **239**, abgeleitet von dem Naphthyldihydroisochinolin Ancistrocladinium A (**4a**), mit dem bekannten Derivat **231**,^[274] analog zum voll dehydrierten Ancisheynin (**74**).

Neben der geplanten Modellsubstanz **239** sollte zusätzlich noch eine zweite Verbindung, mit einer kürzeren Linker-Einheit, synthetisiert werden. Man hoffte, durch die Variation des Abstands zwischen Wirkstoff und Fluorophor die sterische Hinderung zwischen Zielprotein und Fluorophor zu minimieren.

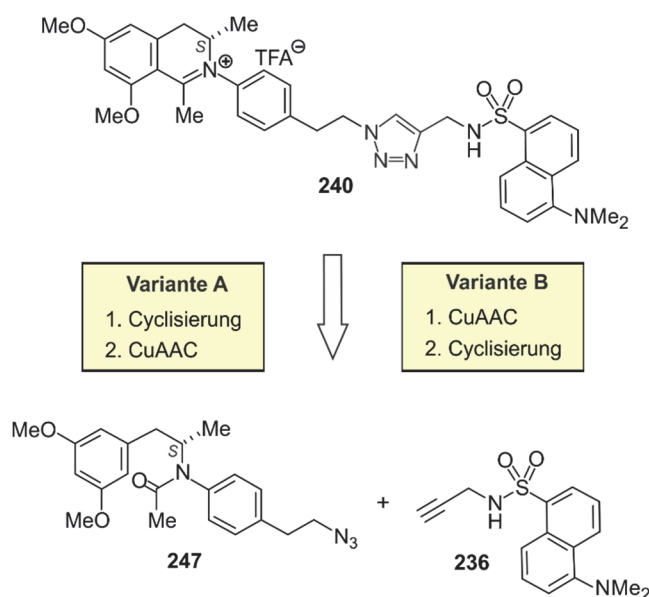
Die beiden Modellverbindungen **239** und **240** sollten analog der Darstellung von **231** durch eine Kupfer(I)-katalysierte Huisgen-[3+2]-Cycloaddition des Dansylalkins **242** bzw. **236** mit dem Azid **241** erhalten werden (Schema 50). Die Verknüpfung des Wirkstoffs mit einem Fluorophor in einem möglichst späten Schritt der Syntheseroute böte den Vorteil, dass durch Austausch der Funktionalitäten eine Reihe von verschiedenen Sonden zugänglich wäre. Die Darstellung der benötigten Alkine ausgehend von Dansylchlorid (**246**) war für **236** bereits literaturbekannt,^[318,319] **242** sollte nun analog dargestellt werden. Das Azid **241** sollte entsprechend der Synthese der *N,C*-verknüpften Naturstoffen (Kapitel 3.4) in einer Sequenz {Buchwald-Hartwig-Aminierung - Acetylierung - Bischler-Napieralski-Cyclisierung} dargestellt werden.



Schema 50. Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese der Dansyl-markierten Arylisochinolinium-Salze **240** und **239**.

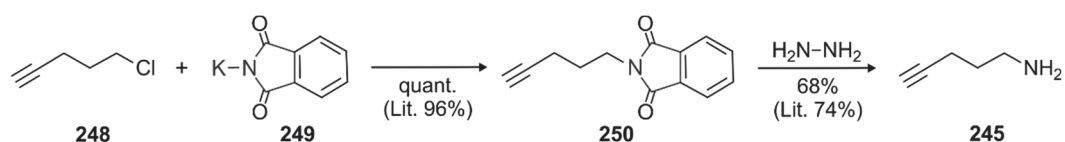
Die Darstellung der Dansyl-markierten Zielverbindung **240** und **239** sollte durch eine Sequenz aus Bischler-Napieralski-Cyclisierung und Kupfer-katalysierter Cycloaddition erfolgen. Da die Reihenfolge der beiden Reaktionsschritte variabel war, sollten die unterschiedlichen Varianten untersucht werden (Schema 51).

Erfolgte als erstes die Cyclisierung des Azids **247**, so musste neben der Zielverbindung **239** und **240** bereits **241** gelchromatographisch an Sephadex-LH20-Material oder mit präparativer HPLC gereinigt werden (Schema 51, Variante **B**). Die Aufreinigung solcher durch Kupfer-Katalyse entstandener Verbindungen ist essentiell, da bereits geringe Mengen an Kupfer-Ionen, wie sie beispielsweise durch Atomabsorptionsspektroskopie nachgewiesen werden können, die späteren biologischen Untersuchungen verfälschen können. Aufgrund dessen schien die als erstes durchgeführte Verknüpfung gefolgt von der Cyclisierung mit zwei Reinigungsschritten vorteilhaft (Schema 51, Variante **A**). Hingegen wäre bei der Bildung des substituierten Dihydroisochinolinium-Salzes (**241**) zu Beginn nur ein Schritt notwendig, um eine andere Funktionalität wie beispielsweise D-Biotin (**222**) einzuführen (Schema 51, Variante **B**).



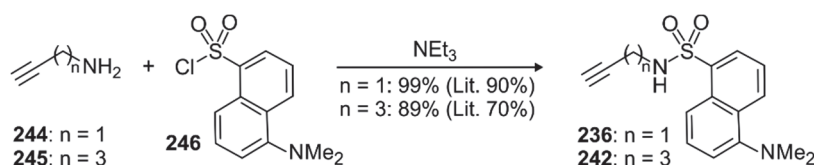
Schema 51. Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung der Zielverbindung **240** durch Bischler-Napieralski-Cyclisierung und Kupfer-katalysierte Cycloaddition (CuAAC). **247**

Während für die Synthese der Dansyl-markierten Alkine **236** und **242** der kürzere Linker kommerziell erhältlich war, erfolgte die Darstellung des längeren Linkers, 1-Amino-4-pentin (**242**), gemäß einer zweistufigen Literaturvorschrift nach Guan *et al.*^[320] Zunächst wurde das Phthalimidsalz **249** mit 5-Chlorpentin (**248**) alkyliert und anschließend das entstandene 1-Phthalimid-4-pentin (**250**) nach der Ing-Manske-Variante mit Hydrazin zum primären Amin **245** hydrazinolytisiert (Schema 52).



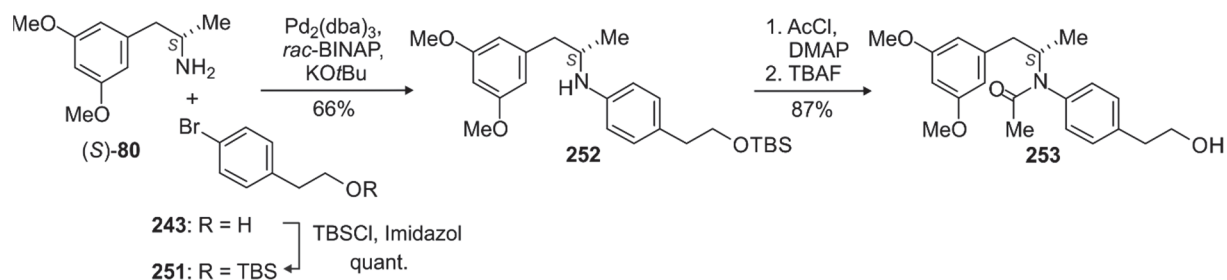
Schema 52. Darstellung des 1-Amino-4-pentin-Linkers (**245**).

Die beiden Dansylalkine **236** und **242** wurden anschließend durch eine basenvermittelte Substitutionsreaktion von Dansylchlorid (**246**) mit dem entsprechenden Aminoalkin, **244** bzw. **245**, in sehr guten Ausbeuten erhalten (Schema 53).



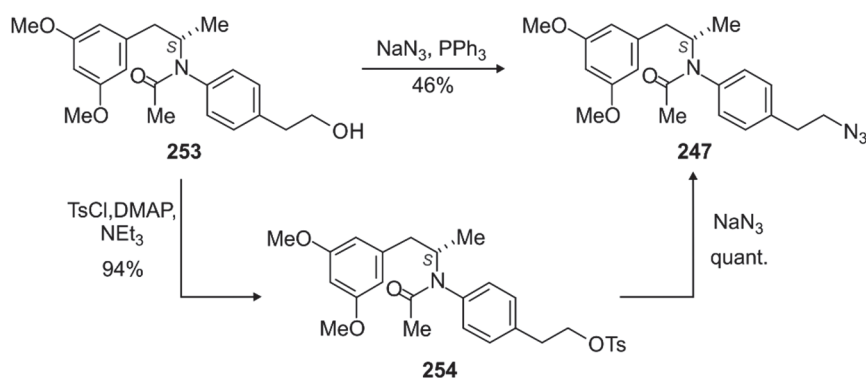
Schema 53. Synthese der Dansylalkine **236** und **242**.

Für die Synthese des funktionalisierten Arylisochinolinium-Salzes **241** wurde das primäre Amin (*S*)-**80**^[113,115] mit dem TBS-geschützten Arylbromid **251**^[321–323] in einer Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierung umgesetzt. Dabei lieferte die Reaktion bei der Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wie in der Ancistrocladinium-A-Synthese^[115] das sekundäre Amin **252** in einer Ausbeute von 66% (Schema 54). Die Acetylierung mit Acetylchlorid unter DMAP-Katalyse und anschließende Entschützung mit TBAF ergab das gewünschte Produkt **253**.



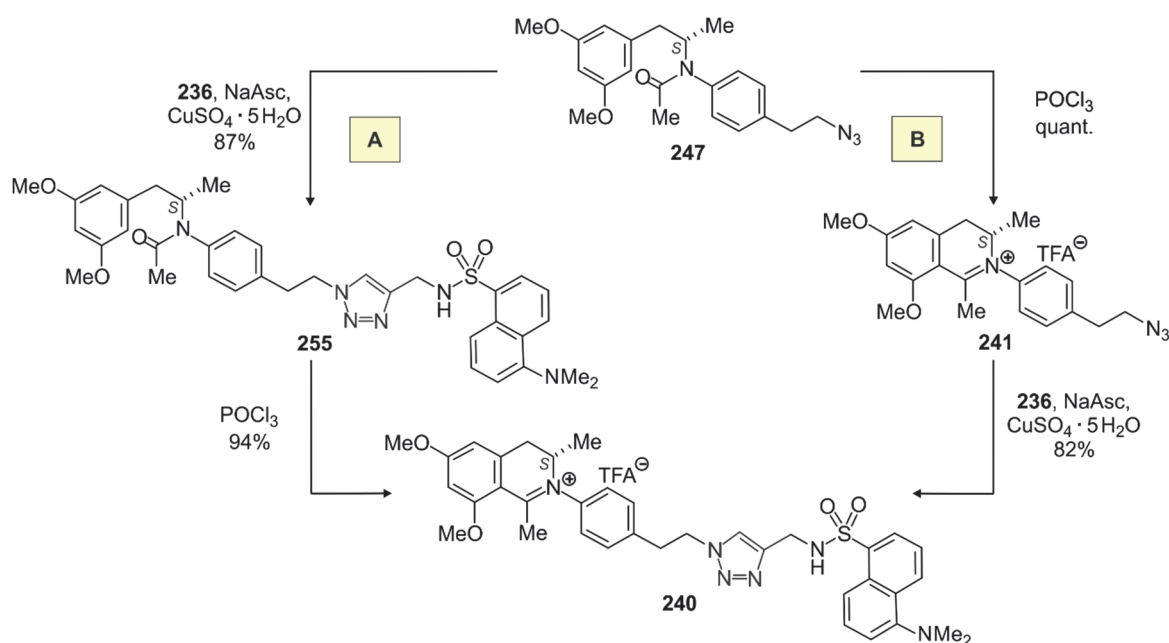
Schema 54. Darstellung des Acetamids **253**.

Für die Überführung einer Hydroxygruppe in eine Azidfunktion sind in der Literatur viele Methoden publiziert. Das Acetamid **253** wurde zunächst nach einer Versuchsvorschrift von Vidya Sagar Reddy *et al.*^[324] in einer Einstufen-Reaktion mit NaN_3 und PPh_3 in CCl_4 -DMF bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ in das Azid **247** umgewandelt. Das gewünschte Produkt **247** wurde nach 12 h Reaktionszeit in einer Ausbeute von 46% erhalten und eindeutig anhand einer Absorption bei 2091 cm^{-1} im IR-Spektrum nachgewiesen (Schema 55). Eine vollständige Umsetzung des Alkohols wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt beobachtet, da vermutlich bereits entstandenes **247** durch PPh_3 in einer Staudinger-Reaktion zum Amin reduziert wurde. Zudem zeigte sich bei mehrmaligem Durchführen der Reaktion eine schlechte Reproduzierbarkeit der Darstellung von **247**, weshalb eine alternative Synthesestrategie getestet wurde. Hierbei wurde der Alkohol **253** mit seiner schlechten Abgangsgruppe in das Tosylat **254** überführt, das anschließend durch die Umsetzung mit NaN_3 das gewünschte Azid **247** lieferte (Schema 55). Für die Darstellung von **247** wurden zwar nun zwei Reaktionsschritte benötigt, jedoch verliefen beide in sehr guten Ausbeuten (94% über zwei Stufen).



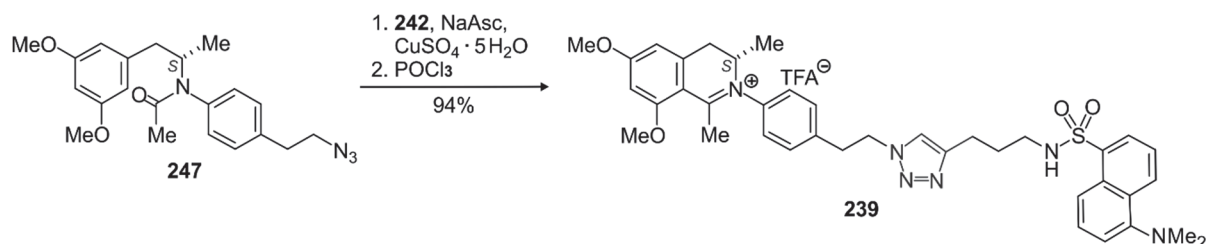
Schema 55. Einstufige vs. zweistufige Darstellung des Azids **247** ausgehend vom Alkohol **253**.

Im Folgenden wurde die Bedeutung der Reihenfolge von Bischler-Napieralski-Cyclisierung und Click-Reaktion untersucht. Für die 1,3-dipolare Cycloaddition des Azids **247** mit dem Dansylalkin **236** wurden die gleichen Reaktionsbedingungen wie für die Darstellung des Arylisochinolinium-Salzes **231** gewählt; dies lieferte eine sehr gute Ausbeute von 87% (Schema 56). Anschließend wurde **255** unter Bischler-Napieralski-Bedingungen cyclisiert und gelchromatographisch an Sephadex-LH20-Material gereinigt. Wurde im Gegensatz dazu zuerst das substituierte Dihydroisochinolinium-Salz **241** gebildet und anschließend mit dem Dansylalkin **236** umgesetzt, musste die Zielverbindung **240** durch präparative HPLC oder durch wiederholte Gelchromatographie an Sephadex-LH20-Material gereinigt werden. Letztendlich resultierten beide Varianten in der gleichen Gesamtausbeute von 82% (Schema 56). Aufgrund der zeitaufwendigeren Aufreinigung der Zielverbindung **240** durch die 'späte' Click-Reaktion wurde die Variante **A** mit der Cycloaddition gefolgt von der Cyclisierung der Variante **B** vorgezogen. Jedoch erwies sich die Variante **B** als eine fast gleichwertige Alternative.



Schema 56. Untersuchung der Reihenfolge von Bischler-Napieralski-Cyclisierung und Kupfer-katalysierte Cycloaddition (CuAAC) zur Darstellung der Zielverbindung **240**.

Analog wurde die zweite Zielverbindung **239**, nun mit einem längerem Linker, in sehr guter Ausbeute dargestellt (Schema 57).



Schema 57. Darstellung der zweiten Dansyl-markierten Modellspezies **239**.

11.2.2 Synthese Fluoreszenz-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate

Nach der erfolgreichen Etablierung einer Synthesestrategie zur Darstellung Dansyl-markierter *N,C*-gekoppelter Arylisochinolinium-Salze sollte diese Vorgehensweise nun im Folgenden genutzt werden, um Fluoreszenz-markierte Ancistrocladinium-A-Derivate herzustellen. Da durch die Modifizierung von Wirkstoffen die Gefahr besteht, dass sich der Wirkmechanismus ändert oder sich die Bioaktivität verringert, im schlimmsten Fall sogar verloren geht, sollte der Naturstoff **4** an verschiedenen Positionen markiert werden.

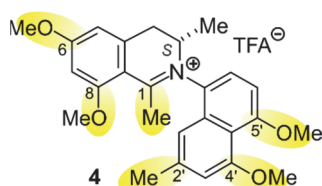
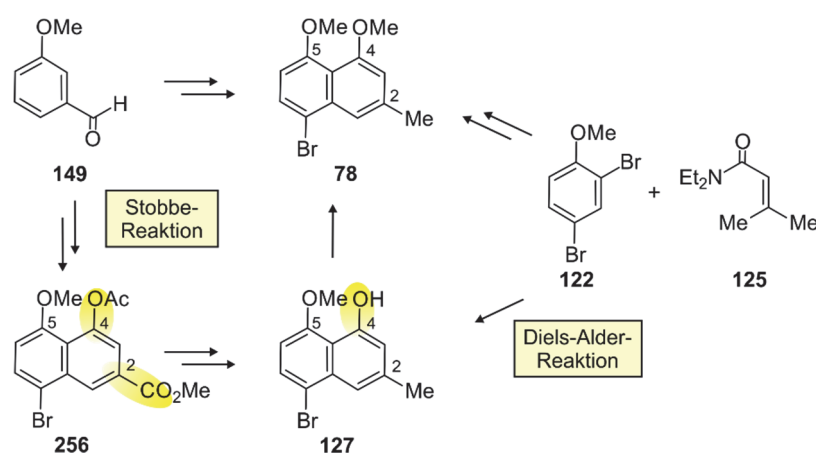


Abbildung 75. Mögliche Positionen in Ancistrocladinium A (**4**) zur Einführung einer Funktionalisierung.

Prinzipiell war eine Verknüpfung sowohl über den Isochinolin- als auch über den Naphthalin-Baustein denkbar. Durch die Synthese von Derivaten des Ancistrocladiniums A (**4**) war bereits gezeigt worden, dass die Modifizierung des Restes an C-1 eine deutliche Aktivitätsänderung gegen den Erreger *L. major* mit sich bringt.^[160] Weiterhin wurde bei der Markierung von voll dehydrierten *N,C*-verknüpften Arylisochinolininen gezeigt, dass eine Funktionalisierung an C-1 synthetisch problematisch sein kann.^[274] Alternativ bot sich eine Markierung über die beiden Methoxygruppen an C-6 und C-8 im Isochinolin an, durch deren Mono-*O*-demethylierung eine freie Hydroxyfunktion zur Verfügung stehen würde. Jedoch würde eine *O*-Demethylierung zu einem sehr späten Zeitpunkt in der Synthese vermutlich die ungewollte gleichzeitige *O*-Demethylierung einer der Methoxyfunktionen an C-4' oder C-5' in der Naphthalin-Einheit zur Folge haben. Bei der Entschützung auf der Stufe des freien Amins

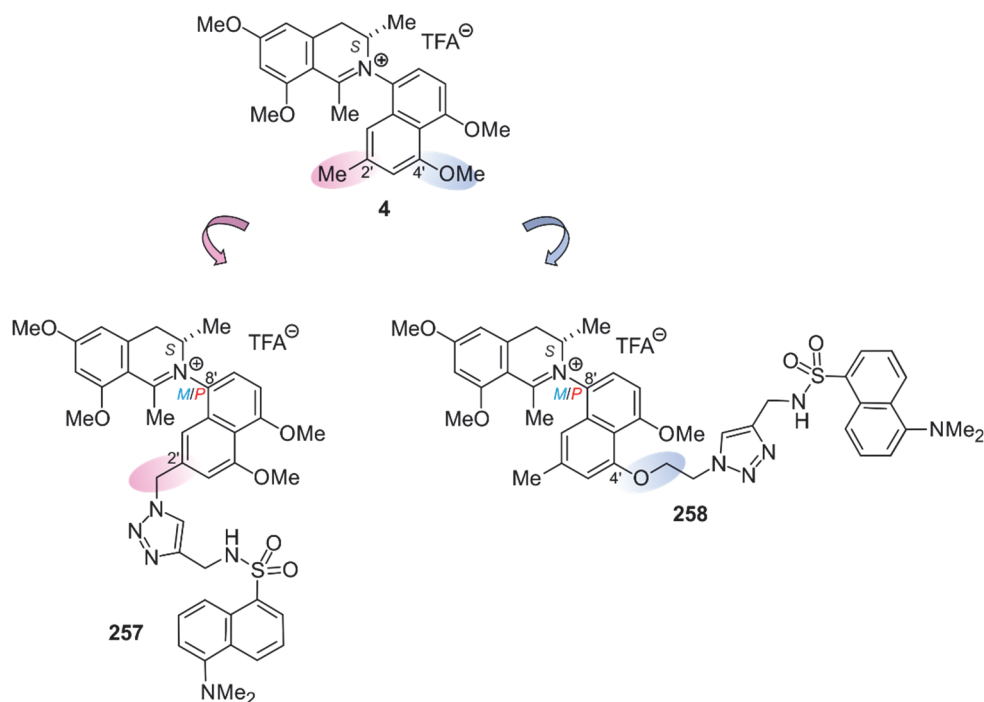
(*S*)-**80** würde zwar nur ein Produkt entstehen, jedoch würde die Bischler-Napieralski-Cyclisierung regioselektiv verlaufen und ein Gemisch aus dem 6-OH- und dem 8-OH-Derivat liefern. Zusätzlich gaben die schlechten Aktivitäten des bisphenolischen Ancistrocladinium-A-Derivats **75** Hinweise, dass eine Modifizierung an der C-6-Position in der Isochinolin-Hälfte ungünstig wäre.^[83]

Im Gegensatz zum Isochinolin-Baustein bot die Naphthalin-Einheit leicht zugängliche Positionen für eine Funktionalisierung. Durch die Darstellung von **78** durch eine Diels-Alder- oder eine Stobbe-Reaktion sollte es möglich sein, bereits beim Aufbau des Edukts eine der späteren Methoxygruppen selektiv in eine geschützte Hydroxyfunktion zu überführen, die später zur Verknüpfung zur Verfügung stehen würde (Schema 58). Eine andere Möglichkeit wäre, das bei der Stobbe-Reaktion gebildete Naphthoat **256** zu reduzieren und den entstandenen Alkohol für die spätere Funktionalisierung zu verwenden.



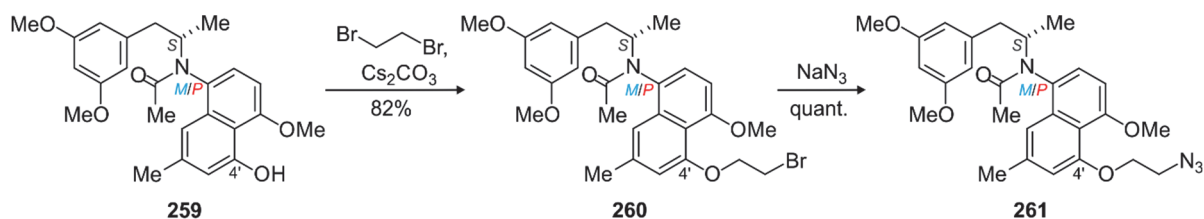
Schema 58. Synthetischer Zugang zum Naphthylbaustein **78** durch Stobbe- oder Diels-Alder-Reaktion.

Aufgrund dieser Überlegungen waren zwei Derivate denkbar, in den ein Fluorophor über den Naphthalin-Baustein verknüpft würde. In Sondenmolekül **257** wäre die Anbindung über die C-2'-Position und in Sonde **258** über die C-4'-Position (Schema 59). Da für beide Derivate die Isochinolin-Einheit identisch bleiben sollte, würde nur bei der Buchwald-Hartwig-Aminierung ein entsprechend modifiziertes Bromnaphthalin benötigt werden.



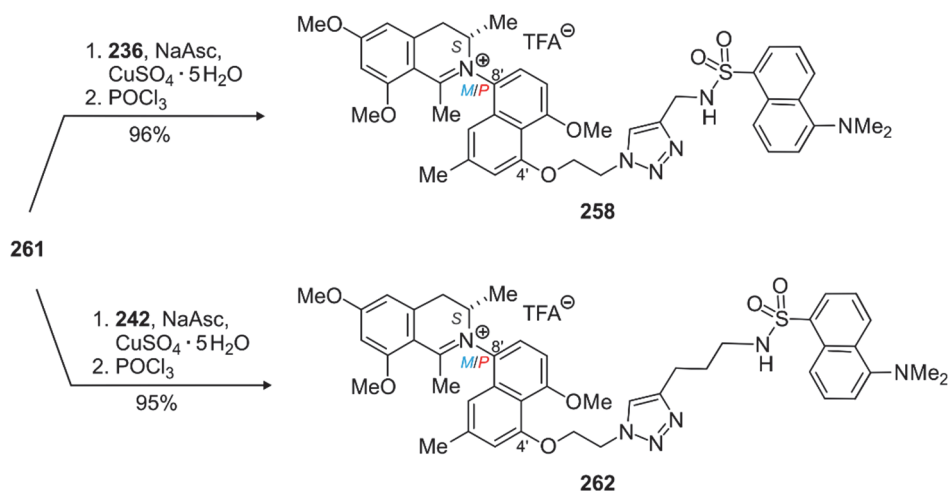
Schema 59. Geplante Fluoreszenz-markierte Ancistrocladinium-A-Derivate **257** und **258**.

Für die Synthese des C-4' funktionalisierten Derivats **258** wurde das bereits in der 4'-*O*-Demethylancistrocladinium-A-Synthese (Kapitel 7.2) dargestellte Acetamid **259** verwendet. Die freie Hydroxyfunktion in **259** wurde mit einem 100-fachen Überschuss an 1,2-Dibromethan in einer Williamson-Ethersynthese zu **260** umgesetzt (Schema 60). Die anschließende Substitution des Broms mit NaN_3 lieferte das Azid **261** in einer Ausbeute von 82% über zwei Stufen.



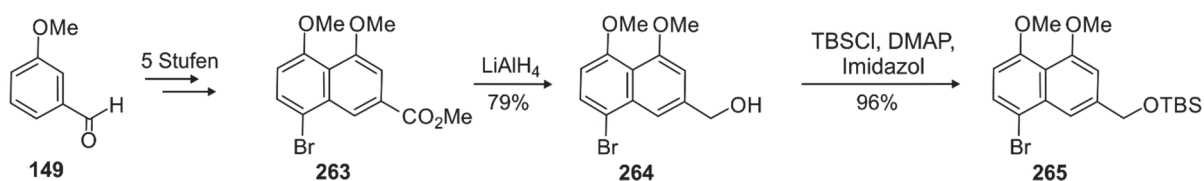
Schema 60. Synthese des an C-4' funktionalisierten Azids **261**.

Analog zu der vorher entwickelten Strategie zur Synthese der Dansyl-markierten *N,C*-gekoppelten Arylisochinolinium-Salze **239** und **240** wurde das Azid **261** mit dem Dansylalkin **236** mit CuSO_4 und Natriumascorbat umgesetzt. Nach seiner Cyclisierung wurde das Fluoreszenz-markierte Ancistrocladinium-A-Derivat **258** in einer Ausbeute von 82% über zwei Stufen erhalten und stand damit für biologische Tests zur Verfügung. Zusätzlich wurde **262** durch die Umsetzung von **261** und **242** mit anschließender Bischler-Napiralski-Cyclisierung dargestellt.



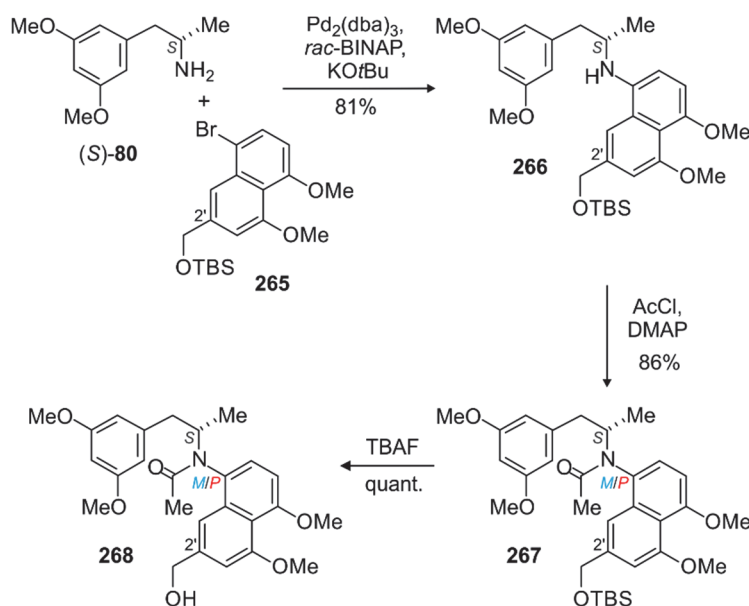
Schema 61. Darstellung der an C-4' Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivate **258** und **262**.

Für Darstellung des an C-2' funktionalisierten Derivats **257** wurde zunächst ein Zugang zum entsprechenden Bromnaphthalin-Derivat **265** erarbeitet. Dafür wurde das Naphthalin-Grundgerüst **263** durch eine Stobbe-Reaktion in fünf Stufen aufgebaut (Schema 62). Anschließend wurde der Ester **263** mit LiAlH_4 zum Alkohol **264** reduziert. Die TBS-Schätzung der so gebildeten benzylicsen Gruppe lieferte das gewünschte Bromnaphthalin-Derivat **265** in sehr guter Ausbeute (96%).



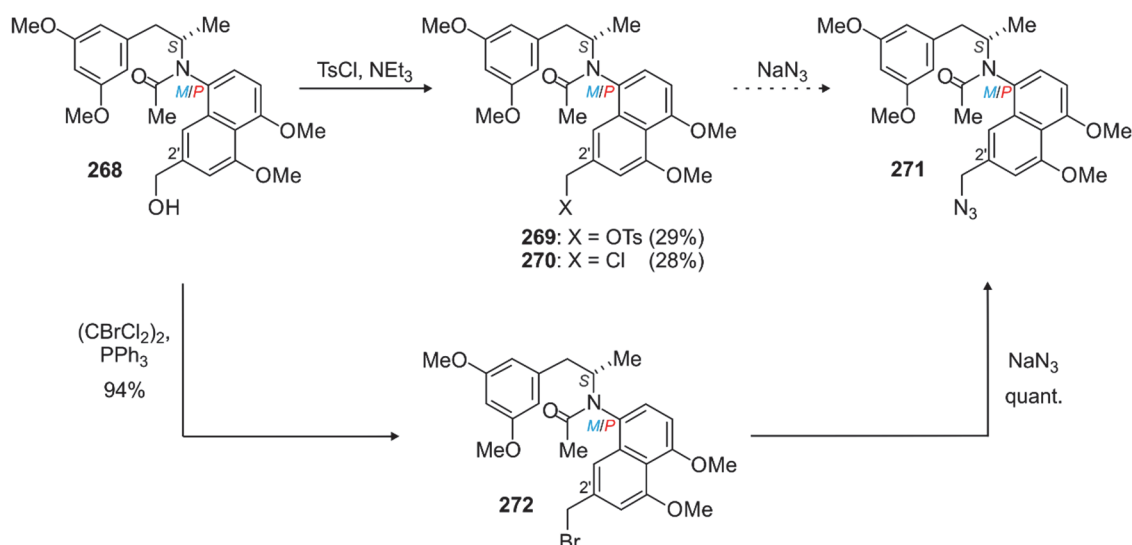
Schema 62. Darstellung des TBS-geschützten Bromnaphthalin-Derivats **265**.

Durch eine Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung des primären Amins (*S*)-**80**^[113,115] mit dem Bromnaphthalin-Derivat **265** erhielt man das gewünschte sekundäre Amin **266** in einer Ausbeute von 81% (Schema 63). Nach dessen *N*-Acetylierung wurde Acetamid **267** wie erwartet als Gemisch beider Atrop-Diastereomeren erhalten, das säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt wurde. Anschließend wurde die TBS-Schutzgruppe sowohl für das Atrop-Diastereomergemisch als auch für die reinen Verbindungen durch Umsetzung mit TBAF als Fluorid-Reagenz entfernt.



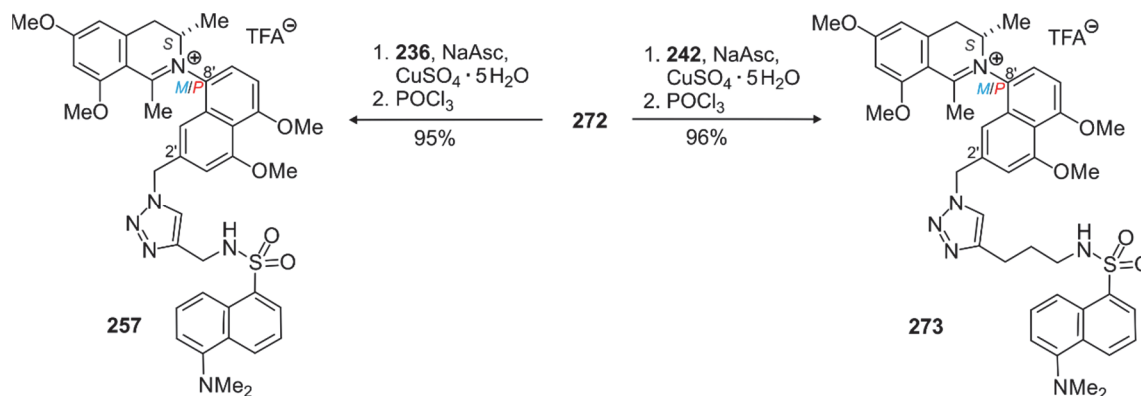
Schema 63. Synthese des an C-2' funktionalisierten Alkohol **268**.

Das für die Click-Reaktion benötigte Azid **271** sollte nach der vorher entwickelten Strategie für Dansyl-markierte Aryldihydroisochinolinium-Salze dargestellt werden. Bei der Umsetzung des Alkohols **268** unter basischen Bedingungen mit Toluolsulfonsäure wurde jedoch nicht nur das gewünschte tosylierte Produkt **269**, sondern auch das Nebenprodukt **270** in signifikanten Mengen isoliert (Schema 64). Aufgrund der Bildung zweier Produkte in jeweils geringen Ausbeuten wurde nach einer weiteren Möglichkeit gesucht, das Azid **271** darzustellen. An dieser Stelle bot sich der in der Naphthylisochinolin-Synthese oft verwendete Hydroxy-Brom-Austausch mit $(\text{CBrCl}_2)_2$ und PPh_3 an.^[149,151] Mit dieser Variante der Appel-Reaktion^[325] wurde **268** in sehr guten Ausbeuten in das Brom-Derivat **272** überführt, welches anschließend durch die Umsetzung mit NaN_3 quantitativ das Azid **271** lieferte.



Schema 64. Synthese des an C-2' funktionalisierten Azids **271**.

Nach der Umsetzung des Azids **271** und des Dansylalkins **236** bzw. **242** einer Kupferkatalysierten Cycloaddition und anschließender Bischler-Napieralski-Cyclisierung standen die zwei Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivate **257** und **273** zur Verfügung.



Schema 65. Darstellung der an C-2' Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivate **257** und **273**.

11.2.3 Biologische Aktivität gegen Erreger von Infektionskrankheiten und Untersuchungen zum Wirkmechanismus gegen *L. major*

Die *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrocladinium A (**4**) und B (**7**), sowie eine Vielzahl vereinfachter Arylisochinolinium-Salze zeigten hervorragende Aktivitäten vor allem gegen *Leishmania major*,^[84] den Erreger der Orientbeule. Zur Untersuchung dieser Wirkmechanismen und Wirkungsorten wurden die Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivate **257** und **258** für hergestellt. Da im Vorfeld die *N,C*-gekuppelten Naturstoffe und Derivate auch eine große Wirksamkeit gegenüber anderen Infektionskrankheiten gezeigt hatten, sind durch unseren externen Kooperationspartner (Prof. R. Brun, Schweizerisches Tropeninstitut, Basel) auch die *In-vitro*-Aktivitäten der Dansyl-markierten Verbindungen gegen weitere protozoische Erreger untersucht worden (Tabelle 17).

Neben den Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivaten **257** und **258** wurden auch die zu Beginn synthetisierten Modellverbindungen **239** und **240** sowie einige Intermediate getestet.

Die Modellverbindungen **239** und **240** besaßen, wie erwartet, zumeist schlechte Aktivitäten (Tabelle 17, Eintrag 1 und 2). Ein Vergleich der Ergebnisse der beiden Derivate **239** und **240** zeigte, dass die Verbindung **240** mit der kürzeren Linkereinheit bedeutend schlechtere IC_{50} -Werte erzielte: So musste zur Inhibition des Parasitenwachstums für *T. cruzi* die dreifache und

für *L. donovani* die vierfache Konzentration im Vergleich zu **239** aufgewendet werden. Gegen den Chloroquin-sensitiven NF54-Stamm von *P. falciparum* erreichten beide Dansyl-markierten Derivate **239** und **240** vergleichbare Wirksamkeiten im submikromolaren Bereich (0.53 μM – 0.66 μM). Aufgrund der sehr niedrigen Zytotoxizität, die um den Faktor 6 besser war als die von **239**, wies die 'kürzere' Verbindung **240** einen bedeutend höheren Selektivitätsindex (SI = 110) gegen die Chloroquin-sensitiven Stämme von *P. falciparum* auf.

Im Gegensatz zu den Acetamidvorstufen des Ancistrocladiniums A **81** und (*ent*)-**81** (Kapitel 9.4) zeigten die entsprechenden Vorstufen der Modellverbindungen vergleichbar niedrige IC₅₀-Werte bei geringer Zytotoxizität.

Tabelle 17. Aktivitäten der Dansyl-markierten Verbindungen **240**, **239**, **257** und **258** gegen protozoische Erreger.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM] (SI) ^[a]				
		<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^[b]	<i>T. cruzi</i> ^[c]	<i>L. donovani</i> ^[d]	<i>P. falciparum</i> (NF54) ^[e]	Zytotoxizität (L6) ^[f]
1	240	5.31 (13.7)	71.4 (1.0)	23.5 (3.1)	0.66 (110.7)	72.8
2	239	3.17 (3.6)	20.7 (0.5)	5.61 (2.0)	0.53 (21.4)	11.4
3	257	9.76 (2.7)	40.0 (0.7)	4.32 (6.1)	4.20 (6.3)	26.4
4	258	0.42 (33.1)	18.5 (0.8)	0.63 (22.3)	0.14 (101.0)	13.9

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.010 μM . [c] Benznidazol: 3.21 μM . [d] Miltefosin: 0.174 μM . [e] Chloroquin: 0.006 μM . [f] Chloroquin: 0.364 μM . [g] Podophyllotoxin: 0.012 μM .

Die beiden Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivate **257** und **258** zeigten merkliche Unterschiede in den IC₅₀-Werten (Tabelle 17, Eintrag 3 und 4), während **258** vergleichbare Aktivitätswerte wie der Naturstoff **4** aufwies. Bereits diese Ergebnisse bestätigten, dass die biologische Aktivität außerordentlich stark von der strukturellen Veränderung abhängt. Während die benötigten Konzentrationen an dem an C-2' funktionalisierten Derivat **257** im niedrigeren mikromolaren Bereich lag, genügten von **258** bereits submikromolare Mengen. Deutlich wurde der Unterschied von **257** und **258** bei den IC₅₀-Werten gegen *T. brucei*, die sich um den Faktor 23 unterschieden, und gegen *P. falciparum*, die um den Faktor 30 variierten. Hingegen wichen die Toxizitäten der Verbindungen **257** und **258** nur geringfügig, um einen Faktor von 2, voneinander ab. Aufgrund

der sehr guten Aktivität gegen den Erreger der Malaria mit zugleich sehr guter Selektivität würde sich die Dansyl-markierte Verbindung **258** auch für Untersuchungen zum Wirkmechanismus gegen *P. falciparum* anbieten.

Die geplanten Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Ancistrocladinium A (**4**) gegen *L. major* wurden innerhalb des SFBs 630 (in Zusammenarbeit mit Dr. U. Schurig und Dr. A. Masic, Zentrum für Infektionsforschung, Würzburg) durchgeführt. Im Vorfeld wurden die Konzentrationen der Fluoreszenz-markierten Verbindungen **257** und **258**, sowie diejenige des Naturstoffs **4**, die zu einer 50proz. Inhibierung des Parasitenwachstums von *L. major* benötigt wurden, bestimmt. Sowohl **4** als auch **258** zeigten im Gegensatz zu **257** im *In-vitro*-Test hohe Wirksamkeiten gegen den Erreger der Orientbeule, bei ähnlicher Zytotoxizität (Tabelle 18). Bemerkenswert war die 11fach höhere Aktivität von **258** gegen die mit *L. major* infizierten Promastigoten gegenüber dem Wert des in der Leishmaniose-Therapie eingesetzten Standards Miltefosin ($IC_{50} = 31.9 \mu\text{M}$). Um auszuschließen, dass der Linker **236** ($IC_{50} > 100 \mu\text{M}$) eine antileishmaniale Aktivität mit sich brachte, testete man diese parallel dazu und fand aber keine Inhibierung des Parasitenwachstums.

Tabelle 18. *In-vitro*-Aktivitäten der Dansyl-markierten Verbindungen **4**, **257** und **258** gegen *L. major*.

Eintrag	Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM]		SI ^[b]
		<i>L. major</i> Promastigoten ^[a]	Zytotoxizität J774.1	
1	4	5.77	41.52	7.2
2	257	45	44.5	1
3	258	2.7	34.5	12.8

[a] Miltefosin: 31.9 μM . [b] Selektivitätsindex: Quotient aus Zytotoxizität gegen J774.1-Makrophagen und Bioaktivität.

Die weiterführenden Experimente wurden aufgrund der vorher diskutierten Ergebnisse mit Ancistrocladinium A (**4**) und dem an C-4'-Position funktionalisierten Derivat **258** durchgeführt. Für die mikroskopische Untersuchung von eventuellen Veränderungen in der Zellmorphologie, wurden die mit *L. major* infizierten Promastigoten mit je 100 μM **4** und **258** behandelt, kultiviert, dann erntete man die Parasiten. Zudem behandelte und kultivierte man Zellen mit 1% DMSO als Kontrollprobe. Nach dem Anfärben mit DiffQuick-Farbstoff wurde die Viabilität und die Morphologie der Zellen mikroskopisch analysiert. Bei einer längeren Behandlung, zwischen 6 und 24 h, riefen beide Verbindungen **4** und **258** den Zelltod hervor (Abbildung 76).

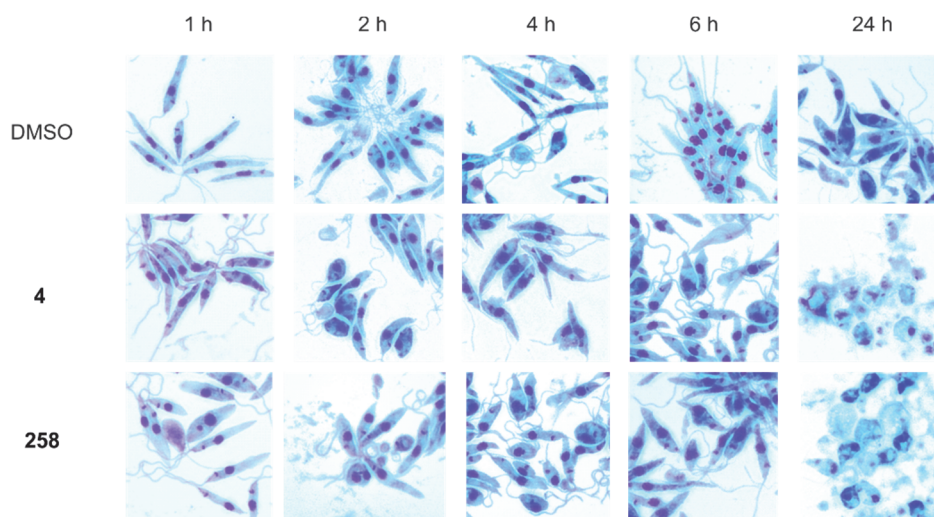


Abbildung 76. Mikroskopische Untersuchung von mit *L. major* infizierten Promastigoten nach der Behandlung mit DMSO, **4** und **258**. Blau: Cytoplasma, Violett: Nukleus und Kinetoplast-DNA.

Diese Ergebnisse wurden durch eine Fluoreszenz-basierte Durchflusszytometrie (FACS) bestätigt. Analog wurden mit *L. major* infizierten Promastigoten mit je 100 μM **4** und **258** behandelt, kultiviert und die Parasiten geerntet. Durch die anschließende Färbung mit Propidiumiodid war es möglich, Rückschlüsse auf die Zellviabilität zu ziehen. Die in der FACS-Analyse beobachtete Erhöhung der Fluoreszenzintensität nach 6 bis 24 h zeigte, dass die beiden Verbindungen in diesem Zeitfenster den Zelltod verursachen (Abbildung 77).

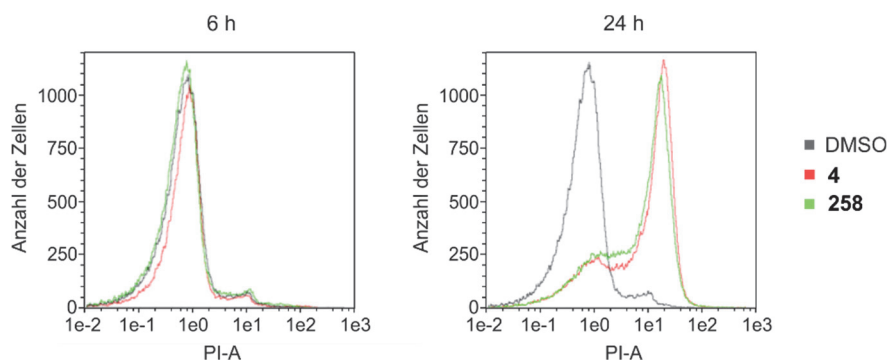


Abbildung 77. FACS-Analyse von mit *L. major* infizierte Promastigoten 6 und 24 h nach der Behandlung mit DMSO, **4** und **258**.

Zusammenfassend ergab sich, dass von den beiden Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivaten **257** und **258** nur die an C-4' funktionalisierte Verbindung **258** vergleichbare Aktivitäten wie Ancistrocladinium A (**4**) sowohl gegen allgemein protozoische Erreger als auch im Speziellen gegen *L. major* erreichte. Eine deutliche Abhängigkeit der Bioaktivität von der strukturellen Modifizierung wurde durch den Vergleich dieser beiden Derivate sichtbar.

Die von unseren Partnern durchgeführten Untersuchungen zeigten ein ähnliches Verhalten von *L.-major*-infizierten Promastigoten nach der Behandlung mit der markierten Substanz **258**

oder auch dem Naturstoff **4**. Der Zelltod wurde bei beiden Substanzen nach 6 bis 24 h in den Parasiten hervorgerufen.

11.3 Darstellung D-Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate zur Untersuchung des antitumoralen Wirkmechanismus

Jedes Jahr sterben mehr als 8 Millionen Menschen an verschiedene Krebsarten, sowohl in wirtschaftlich hochentwickelten Ländern als auch in den ärmeren Ländern. Durch das zunehmende Alter der Weltbevölkerung, zusätzlich begünstigt durch Faktoren wie Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel, steigt jährlich die Zahl der Neuerkrankungen dieser Haupttodesursache.^[326] Im Jahr 2012 wurden weltweit 14.1 Millionen neue Krebsfälle und 8.2 Millionen Todesfälle durch Krebs registriert.^[327] 2012 entfielen weltweit 13% der neu diagnostizierten Krebserkrankungen auf Karzinome der Lunge und bildeten mit 1.8 Millionen Fälle die häufigste Krebserkrankung (Abbildung 78).^[327] Der vor allem Frauen betreffende Brustkrebs wurde mit fast 1.7 Millionen neuen Fällen im Jahr 2012 als zweithäufigste Krebserkrankung erfasst, gefolgt von Darmkrebs mit fast 1.4 Millionen Neuerkrankungen.^[327]

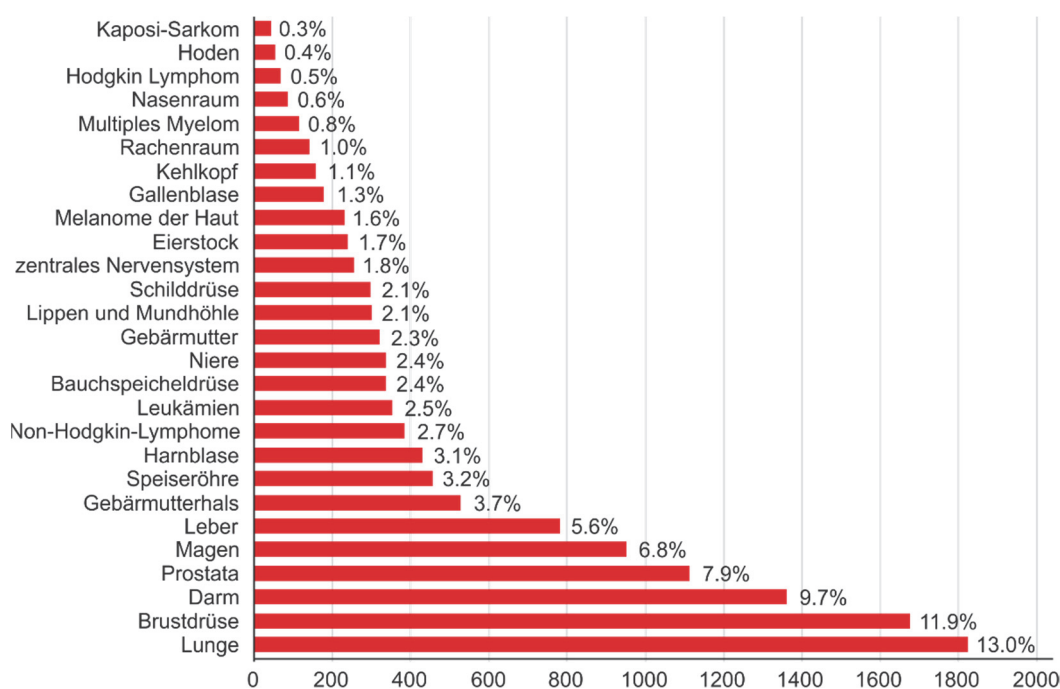


Abbildung 78. Weltweit neu diagnostizierte Krebserkrankungen im Jahr 2012.^[327]

Krebserkrankungen werden standardmäßig mit Chemotherapie behandelt. Trotz großer Forschungsbemühungen bleiben die Prognosen für eine Vielzahl bösartiger Krebserkrankung jedoch auch heute noch immer desolat. Ein besonderes Problem besteht darin, dass die Wirksamkeit der Behandlung durch Resistenzen gegen Chemotherapeutika begrenzt

wird.^[328,329] Ungefähr 80 bis 90% aller Todesfälle bei Krebspatienten werden direkt oder indirekt der Resistenz von Krebszellen gegenüber Arzneimitteln zugeschrieben.^[328–330] Die Überwindung einer solchen während der Behandlung erworbenen Resistenz und der oft damit einhergehenden Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen stellt eine beträchtliche Herausforderung in der Krebstherapie dar.

Bei der Entwicklung neuer und besserer Wirkstoffe lässt man sich oft von der Natur inspirieren. Naturstoffe mit ihrer außergewöhnlichen Strukturvielfalt und ihren pharmakologischen Wirksamkeiten dienen als wichtige Quelle für Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung.^[331,332] Durch den Einsatz solcher privilegierter Strukturen erhofft man sich, neue Möglichkeiten zur Bekämpfung von Arzneimittelresistenzen zu schaffen.^[330,333]

Im Gegensatz zu der Vielzahl an antiinfektiven Aktivitätstests gab es bis vor wenigen Jahren nur wenige Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit von Naphthylisochinolin-Alkaloiden.^[55,60] In jüngster Zeit wurde durch unsere Arbeitsgruppe und externe Kooperationspartner das große Potenzial dieser Naturstoffe im Bereich der Antistress-Aktivität gezeigt.^[50–54,56–58] Neben der großen Anzahl an *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide wurde das *N,C*-gekuppelte Ancistrocladinium A (**4**), das bereits sehr gute antiinfektive Wirksamkeiten zeigte, auf sein antitumorales Potenzial gegen eine Reihe von verschiedenen Zelllinien untersucht.

In Zusammenarbeit mit T. Efferth (Universität Mainz) wurde das zytotoxische Potenzial von Ancistrocladinium A (**4**) gegen lymphoblastische Leukämiezellen erforscht. Insbesondere zeigte **4** eine starke Inhibierung des Wachstums der Medikamenten-sensitiven CCRF-CEM-Tumorzelllinie bereits im niedrigeren mikromolaren Konzentrationsbereich ($IC_{50} = 1.395 \mu\text{M}$).^[59] Gegen die multiresistente Leukämie-Zelllinie CEM/ADR5000 wurde jedoch eine sehr geringe Aktivität, mit einer Hemmung des Wachstums der Tumorzellen um weniger als 20% beobachtet (Abbildung 79, links). Trotz der sehr guten antiproliferativen Aktivität gegen menschliche Leukämiezellen (CCRF-CEM), erreichte der *N,C*-verknüpfte Naturstoff **4** nicht die exzellenten Werte des etablierten Antikrebsmedikaments Doxorubicin ($IC_{50} = 0.017 \mu\text{M}$), das auch eine Wachstumsretardierung in der multiresistenten CEM/ADR5000-Zelllinie ($IC_{50} = 30.1 \mu\text{M}$) hervorruft.^[59]

Weiterhin wurde Ancistrocladinium A (**4**) von Kooperationspartnern des Universitätsklinikums Würzburg (Dr. M. Chatterjee, Dr. D. Brännert) gegen die humane Tumorzelllinie INA-6, die von einem Patienten mit Multiplem Myelom stammte, getestet. Mit einem EC_{50} -Wert von $1.5 \mu\text{M}$ gehört es zu den aktivsten bereits untersuchten

Naphthylisochinolin-Alkaloiden (Abbildung 79, rechts). Im Vergleich zu Melphalan ($EC_{50} = 2.0 \mu\text{M}$), einem bekannten DNA-alkylierenden Mittel, das in der Standardtherapie gegen das Multiples Myelom eingesetzt wird,^[334,335] war die mittlere effektive Konzentration von **4** geringfügig besser und daher besonders interessant für weitergehende Untersuchungen.

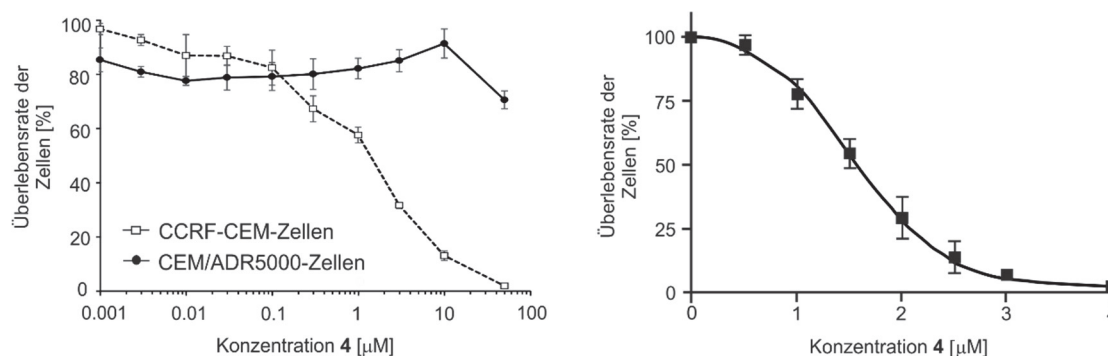


Abbildung 79. Zytotoxische Aktivität von Ancistrocladinium A (**4**) gegen die lymphoblastische Leukämiezelle CCR-F-CEM und CEM/ADR5000 (links) sowie gegen die der humanen Tumor-Zelllinie des Multiplen Myeloms INA-6 (rechts).

In Untersuchungen von S. Awale (Universität Toyoma, Japan) zeigte Ancistrocladinium A (**4**) eine konzentrationsabhängige Zytotoxizität gegen die humane Gebärmutterhals-krebs-Zelllinie HeLa im niedrigeren mikromolaren Konzentrationsbereich (Abbildung 80, links). Der erzielte IC_{50} -Wert von $2.138 \mu\text{M}$ lag zwischen denjenigen beiden zur Bekämpfung von Krebs eingesetzten Zytostatika Paclitaxel ($IC_{50} = 0.001 \mu\text{M}$) und 5-Fluoruracil ($IC_{50} = 13.9 \mu\text{M}$).

Sehr vielversprechende Ergebnisse lieferten die Untersuchungen von Ancistrocladinium A (**4**) gegen die humane Pankreaskarzinom-Zelllinie PANC-1. Das *N,C*-verknüpfte Naphthylisochinolin-Alkaloid **4** zeigte selektive Zytotoxizität gegen maligne Zellen im nährstoffarmen Medium (NDM, $PC_{50} = 1.392 \mu\text{M}$), während die Pankreaskrebszellen im normalen, nährstoffreichen, Dulbecco-modifizierten Eagle-Medium (DMEM, $PC_{50} = 92.06 \mu\text{M}$) nicht angegriffen wurden (Abbildung 80, rechts). Mit diesen Ergebnissen entspricht **4** einem potenziellen Wirkstoff zur Bekämpfung von pankreatischem Krebs durch die 'Anti-Austerity'-Strategie.^[336–338] Bei diesem Ansatz, der der Identifizierung und Entwicklung neuer zielgerichteter Wirkstoffe dient, werden Substanzen mit bevorzugter Zytotoxizität für pankreatische Tumorzellen unter nährstoffarmen Bedingungen gesucht. Hintergrund ist, dass Pankreaskrebszellen eine hohe Toleranz gegenüber extremem Nährstoffmangel aufweisen, wodurch sie sich auch aggressiv unter extrem hypovaskulären und hypoxischen Bedingungen vermehren können.

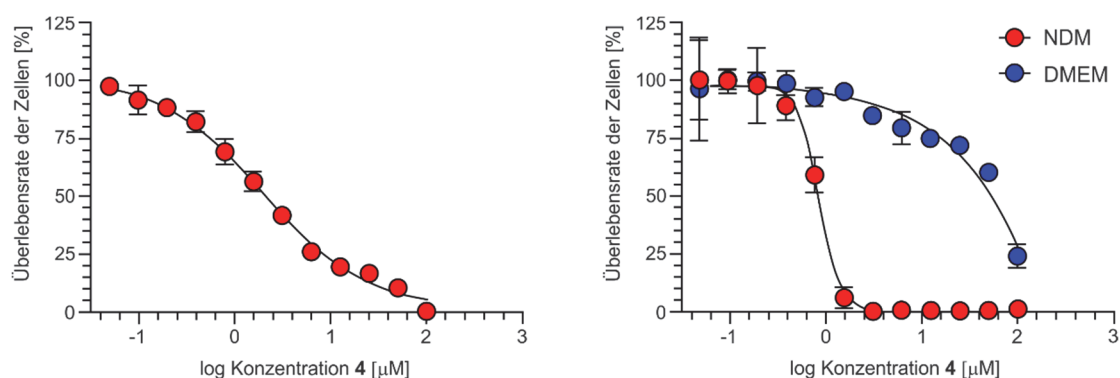


Abbildung 80. Zytotoxische Aktivität von Ancistrocladinium A (**4**) gegen die humane Gebärmutterhalskrebs-Zelllinie HeLa (links) sowie gegen die humane Pankreaskarzinom-Zelllinie PANC-1 (rechts).

Bereits diese ersten Untersuchungen für vier verschiedene Krebsarten zeigten das enorme Potenzial von Ancistrocladinium A (**4**) zur Entwicklung eines neuen antitumoralen Wirkstoffs. Ermutigt durch diese sehr guten Ergebnisse sollte der Wirkmechanismus von **4** näher analysiert werden. Die affinitätsbasierte Proteomik, wie beispielsweise die Biotinylierung von **4**, sollte dazu als Werkzeug für die Zielmolekül-Identifizierung genutzt werden (Abbildung 81).

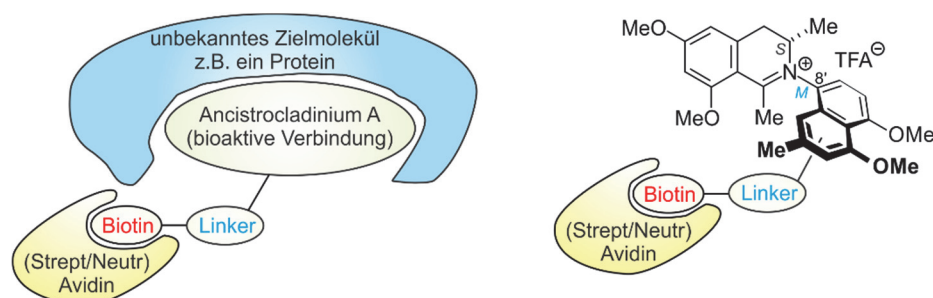


Abbildung 81. Schematischer Aufbau von biotinyliertem Ancistrocladinium A.

11.3.1 Synthese vereinfachter D-Biotin-markierter Arylisochinolinium-Salze

Entsprechend der Darstellung der Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivate **257** und **258** sollte zunächst die Synthesestrategie für die Biotinylierung an eine Modellspezies entwickelt werden, damit dann die optimierten Reaktionsbedingungen auf den Naturstoff **4** übertragen werden konnten. Hierzu wollte man sich das zuvor gewonnene Wissen nutzen und lediglich den Dansyl-Rest in **239** bzw. **240** durch D-Biotin austauschen (Abbildung 82).^[339]

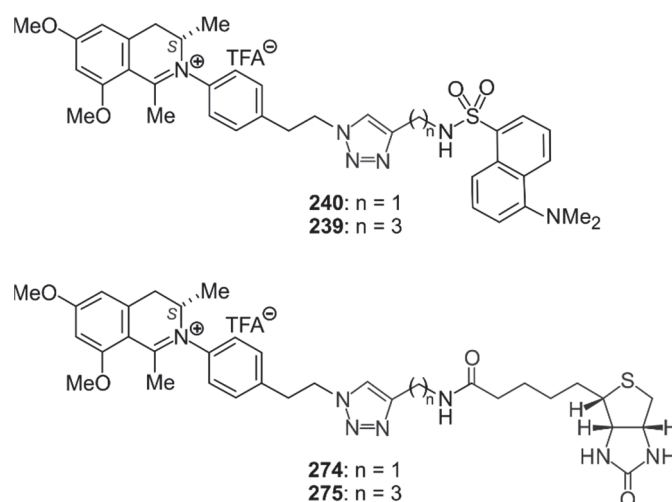
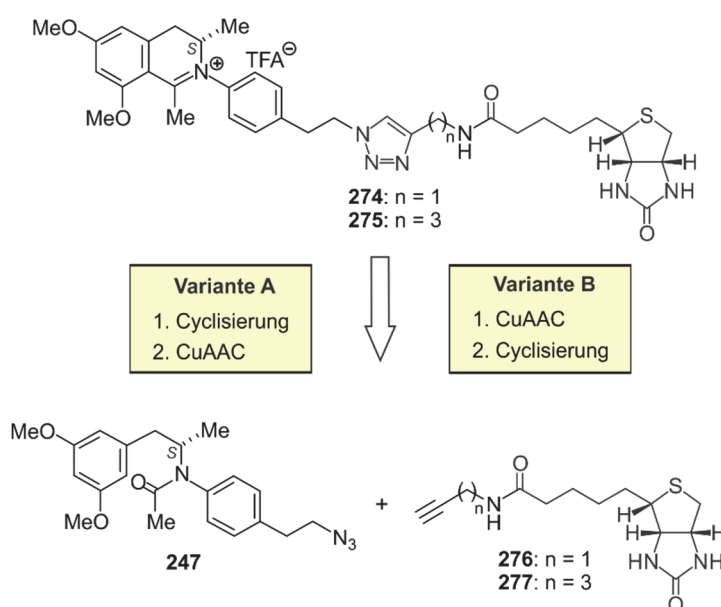


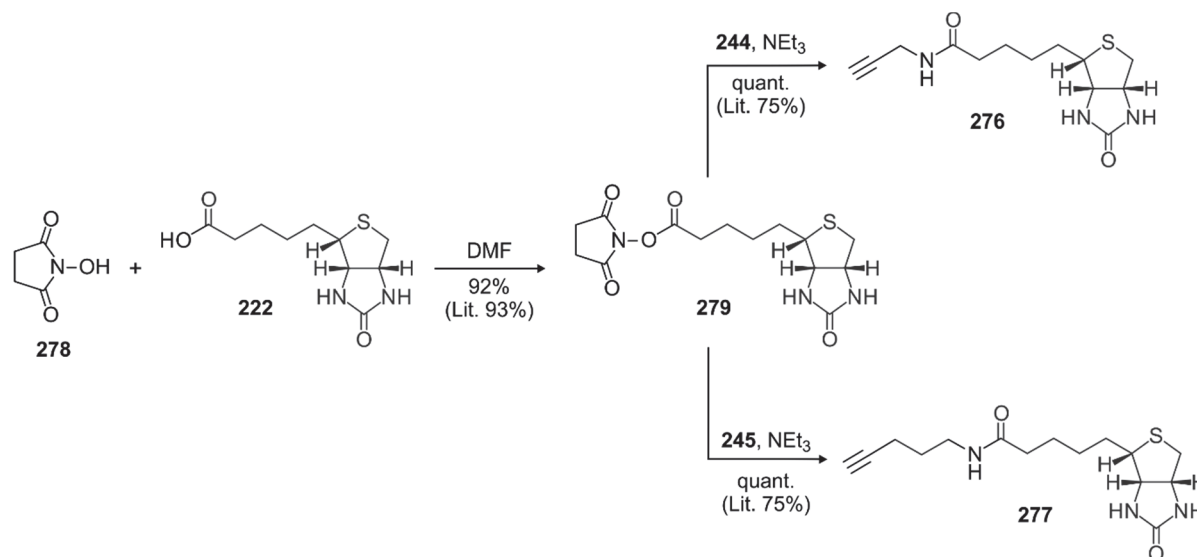
Abbildung 82. Vergleich der Strukturen der Dansyl-markierten Modellverbindungen **239** und **240** mit denen ihrer biotinylierten Pendants **274** und **275**.

Durch die Einführung der Funktionalität zu einem sehr späten Zeitpunkt in der Synthese der Modellverbindungen sparte man sich nun für die Gewinnung der biotinylierten Modellverbindungen **274** und **275** eine Vielzahl von Reaktionsschritten. Das bereits dargestellte Azid **247** sollte in einer Kupfer-katalysierten Cycloaddition statt mit dem Dansylalkin **236** oder **242** mit dem Biotinalkin **276** oder **277** umgesetzt werden und anschließend durch eine Bischler-Napieralski-Reaktion cyclisiert werden (Schema 66). Wie für die Fluorenyl-markierten Modellverbindungen **239** und **240** sollte auch hierfür den bestmöglichen Reaktionsverlauf die Reihenfolge der beiden Reaktionen untersucht werden.



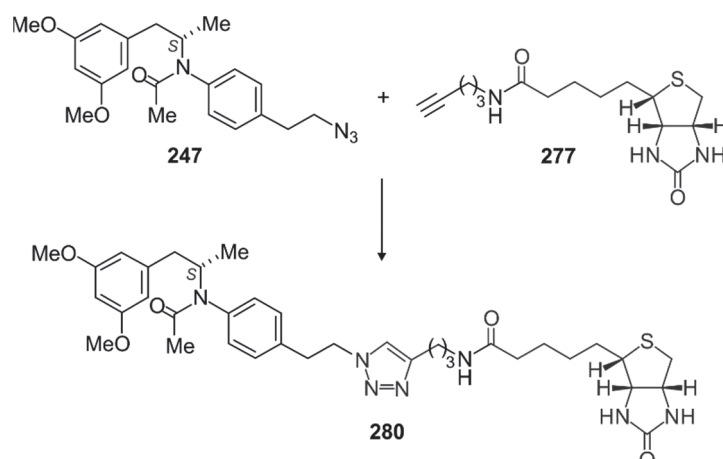
Schema 66. Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese der biotinylierten Arylisochinolinium-Salze **274** und **275**.

Die Darstellung von **276** aus **222** war bereits literaturbekannt.^[340] Das 'längere' Biotinalkin **277** wurde analog zu der Synthesestrategie von **276** dargestellt.^[341] Dazu wurde D-Biotin (**222**) mit *N*-Hydroxysuccinimid (**278**) in sehr guten Ausbeuten umgesetzt. Die anschließende Reaktion des Biotin-aktivesters **279** mit dem entsprechenden Linker **244** oder **245** unter basischen Bedingungen lieferte das gewünschte Biotinalkin **276** bzw. **277** (Schema 67).



Schema 67. Darstellung der Biotinalkine **276** und **277**.

Entsprechend den vorher für die Fluoreszenz-markierten Modellverbindungen **239** und **240** ermittelten Reaktionsbedingungen wurden das Azid **247** und das Biotinalkin **277** mit CuSO₄ und Natriumascorbat in einem CH₂Cl₂-H₂O-Lösungsmittelgemisch umgesetzt, jedoch wurde keine Bildung des gewünschten Produkts **280** beobachtet (Tabelle 19, Eintrag 1). Daraufhin wurden weitere in der Literatur erfolgreich verwendete Reaktionsbedingungen getestet.^[342] Zunächst wechselte man auf ein MeOH-H₂O-Gemisch gewechselt, um so die Löslichkeit des Biotinalkins **277** zu erhöhen. Zwar wurde nun beim Einsatz von CuSO₄ und Natriumascorbat das gewünschte Produkt **280** gebildet, jedoch verlief die Reaktion nur sehr langsam, so dass auch nach mehr als zwei Wochen das Edukt nicht vollständig verbraucht war (Tabelle 19, Eintrag 2). Gleiche Resultate waren bei Verwendung von CuI als Kupferquelle und DIPEA als Base in THF bei Raumtemperatur zu beobachten (Tabelle 19, Eintrag 3). Erhitzte man jedoch das Reaktionsgemisch unter den gleichen Reaktionsbedingungen auf 80 °C, so wurde das Produkt **280** in einer Ausbeute von 66% isoliert (Tabelle 19, Eintrag 4). Dagegen wurde beim Einsatz von CuI mit DBU als Base wurde sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 60 °C und 130 °C keine Produktbildung beobachtet (Tabelle 19, Eintrag 5-7).

Tabelle 19. Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Click-Reaktion von **247** und **277** für die Bildung von **280**.

Eintrag	Kupfersalz	Reduktionsmittel	Base	Solvens	T [°C]	280 [%]
1	CuSO ₄ · 5 H ₂ O	NaAsc	-	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	RT	-
2	CuSO ₄ · 5 H ₂ O	NaAsc	-	MeOH/H ₂ O	RT	[a]
3	CuI	-	DIPEA	THF	RT	[a]
4	CuI	-	DIPEA	THF	80	66
5	CuI	-	DBU	Toluol	RT	-
6	CuI	-	DBU	Toluol	60	-
7	CuI	-	DBU	Toluol	130	-

[a] Produktbildung wurde beobachtet, jedoch nach mehr als zwei Wochen immer noch Edukt vorhanden. Keine Bestimmung der Ausbeute.

Die anschließende Cyclisierung von **280** unter Bischler-Napieralski-Bedingungen mit POCl₃ lieferte überraschenderweise ein komplexes Produktgemisch. Normalerweise entsteht bei dieser etablierten Reaktion zum Dihydroisochinolin in sehr gute Ausbeuten nur das gewünschte Produkt. Der Ringschluss zum Isochinolin verläuft mechanistisch über den Angriff des Carbonyl-Sauerstoffs an POCl₃ unter Bildung eines Imidoylphosphates. In **280** jedoch lagen zusätzlich noch zwei weitere elektronenreiche - und damit nucleophile - Carbonyl-Sauerstoffe vor (Abbildung 83). Dabei war anzunehmen, dass die Carbonylfunktion des Harnstoffs im Biotin durch einen doppelten +M-Effekt wahrscheinlich am reaktivsten war und folglich dort bevorzugt das Imidoylphosphat gebildet wurde.

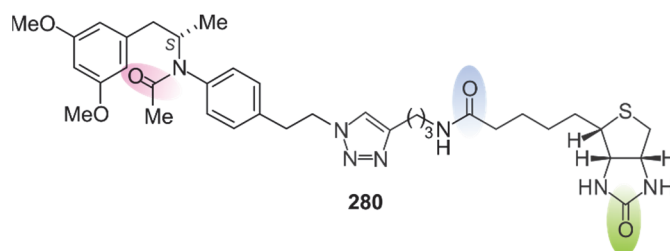


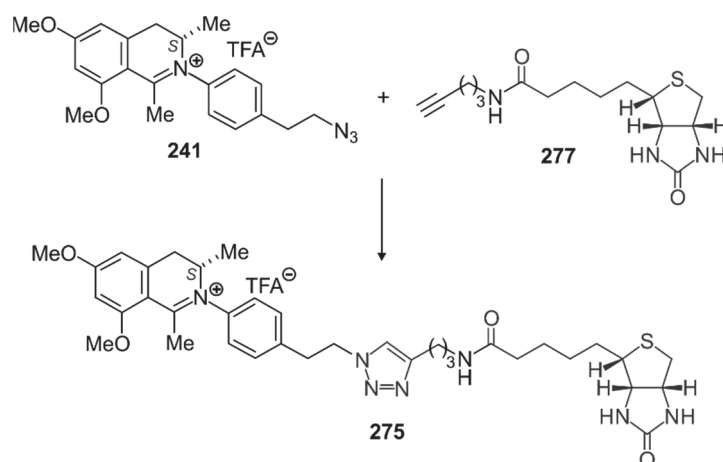
Abbildung 83. Mögliche reaktive Zentren von **280** bei der Reaktion mit POCl_3 .

Zur Überprüfung dieser Annahme wurde das Biotinalkin **277** gelöst in Acetonitril mit POCl_3 versetzt. Nach 3 h Erhitzen unter Bischler-Napieralski-Bedingungen konnte kein Edukt reisoliert werden. Aufgrund dessen wurde nach alternativen Reaktionsbedingungen gesucht. In der Synthese von Ancistrocladidin setzte Morris *et al.*^[117] zusätzlich zu POCl_3 2,4,6-Collidin ein, um die Reaktionsbedingungen abzumildern. Bei der gemeinsamen Verwendung von POCl_3 und 2,4,6-Collidin mit **277** gelöst in Acetonitril wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen das Edukt fast vollständig reisoliert (94%). Daraufhin wurde die Cyclisierung der biotinylierten Verbindung **280** mit POCl_3 und 2,4,6-Collidin wiederholt und man erhielt nach mehrmaliger gelchromatographischer Reinigung an Sephadex-LH20-Material gewünschte Produkt **275** in einer Ausbeute von 53% (Tabelle 20, Eintrag 2).

Tabelle 20. Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung von **280** mit POCl_3 .

Eintrag	Reagenzien	Solvens	T [°C]	275 [%]
1	POCl_3	MeCN	90	-
2	POCl_3 , 2,4,6-Collidin	MeCN	90	53

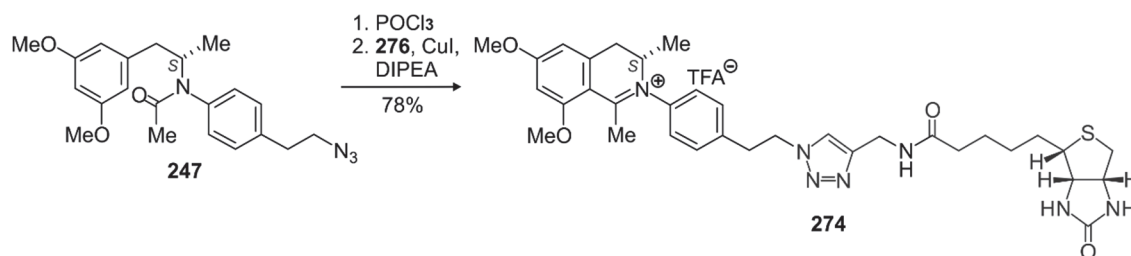
Wurde hingegen das bereits cyclisierte Azid **241** mit dem Biotinalkin in der Huisgen-Cycloaddition umgesetzt, erfolgte die Bildung des biotinylierten Produkts **275** in quantitativer Ausbeute (Tabelle 21, Eintrag 2-4). Führte man die Reaktion bei Raumtemperatur durch verlängerten sich für die vollständige Umsetzung des Edukts die Reaktionszeiten auf mehr als zwei Wochen.

Tabelle 21. Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Click-Reaktion von **241** und **277** für die Bildung von **275**.

Eintrag	Kupfersalz	Reduktionsmittel	Base	Solvens	T [°C]	275 [%]
1	CuSO ₄ · 5 H ₂ O	NaAsc	-	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	RT	-
2	CuSO ₄ · 5 H ₂ O	NaAsc	-	MeOH/H ₂ O	RT	quant. ^[a]
3	CuI	-	DIPEA	THF	RT	quant. ^[a]
4	CuI	-	DIPEA	THF	80	quant.
5	CuI	-	DBU	Toluol	RT	-
6	CuI	-	DBU	Toluol	130	-

[a] Reaktionszeiten von mehr als zwei Wochen.

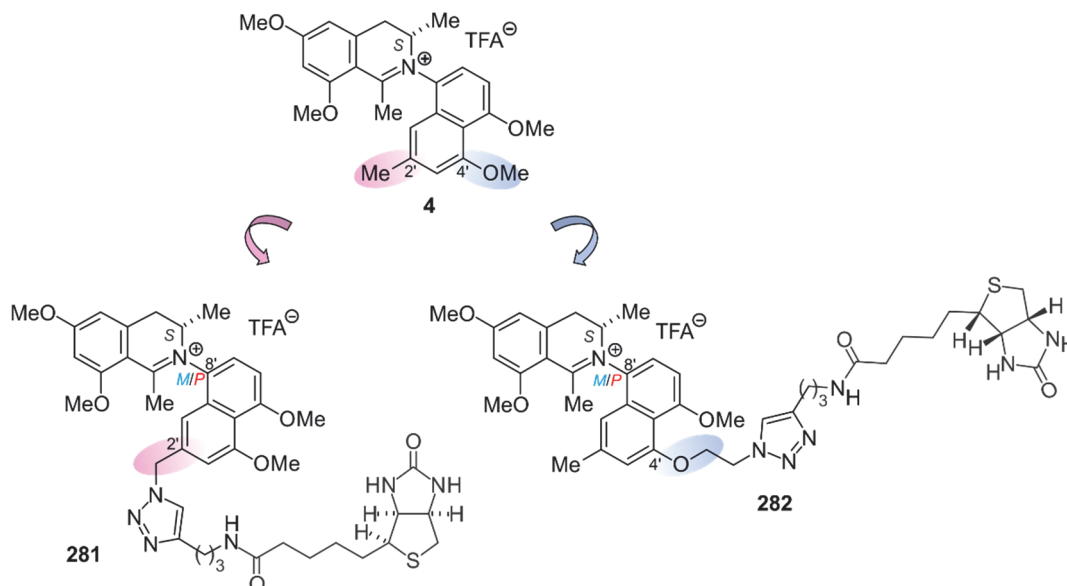
Im Gegensatz zu der Synthese der Dansyl-markierten Verbindungen **239** und **240** war für die Darstellung der biotinylierten Modellsubstanz **275** die Reihenfolge der letzten beiden Reaktionsschritte sehr wichtig: Während man bei der Cycloaddition von **247** und **277** gefolgt von der Cyclisierung eine Gesamtausbeute von 35% erhielt, wurde das Produkt **275** bei einer umgekehrten Reihenfolge der Reaktionsschritte quantitativ dargestellt. Entsprechend dieser Synthesestrategie wurde die 'kürzere' biotinylierte Modellverbindung **274** in einer Ausbeute von 78% über zwei Stufen erhalten (Schema 68).



Schema 68. Darstellung der zweiten biotinylierten Modellsubstanz **274**.

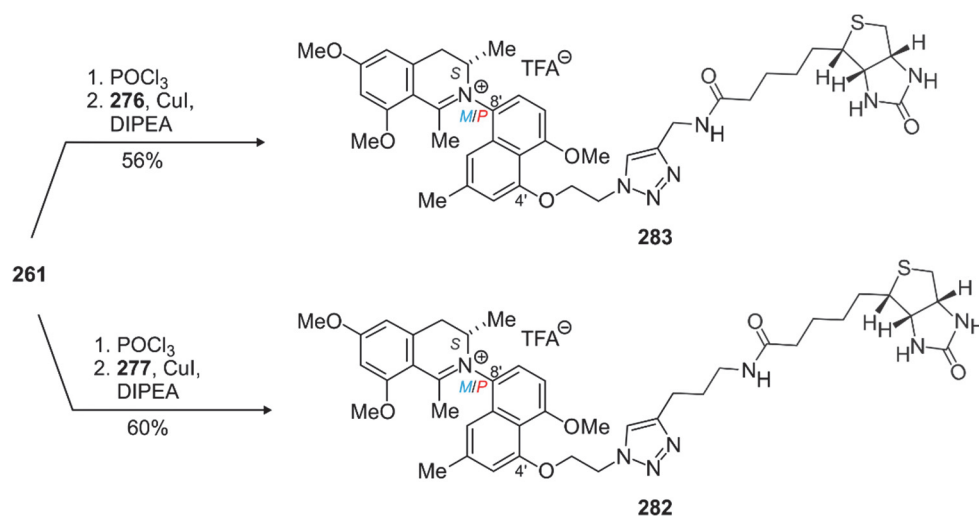
11.3.2 Synthese biotinylierter Ancistrocladinium-A-Derivate

Nun sollten analog zu den Fluoreszenz-markierten Ancistrocladinium-A-Derivaten **257** und **258** die biotinylierten Verbindungen **281** und **282** dargestellt werden (Schema 69), das heißt es sollte zum einen der Biotinrest über die C-2'-Position im Naphthalin eingeführt werden und zum anderen über C-4'.



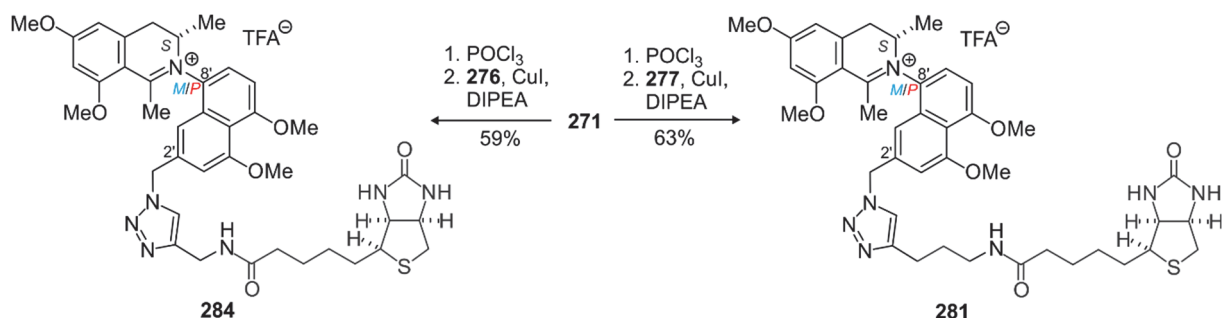
Schema 69. Geplante biotinylierte Ancistrocladinium-A-Derivate **281** und **282**.

Die bereits aus der Synthese der Fluoreszenz-markierten Derivate **258** und **262** erhaltene Azid **261** wurde mit POCl_3 cyclisiert und anschließend mit den Biotinalkinen **276** und **277** in einer Click-Reaktion zu den gewünschten biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivaten **282** bzw. **283** umgesetzt (Schema 70).



Schema 70. Darstellung der an C-4' biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **282** und **283**.

Weiterhin wurden analog auch die an C-2' biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **281** und **284** dargestellt (Schema 71).



Schema 71. Darstellung der an C-2' biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **281** und **284**.

11.3.3 Studien zum Wirkmechanismus gegen Zellen des Multiplen Myeloms

Im Gegensatz zu Ancistrocladinium A (**4**), das eine Inhibierung des Wachstums der Krebszellen des Multiplen Myeloms im niedrigeren Konzentrationsbereich bewirkte ($EC_{50} = 1.5 \mu\text{M}$), zeigten die biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **281** und **282** keine Zytotoxizität gegen die malignen Zellen (Abbildung 84). Der starke Aktivitätsverlust könnte durch eine Verringerung der Membranpermeabilität, die durch den Einbau von Biotin verursacht werden kann, hervorgerufen sein.^[279,280] Auch die Molekülgröße kann eine wichtige Rolle spielen, so kann es möglich sein, dass durch große und sperrige Strukturen Transporterpumpen nicht mehr passiert werden können oder sogar effektiv blockiert werden.

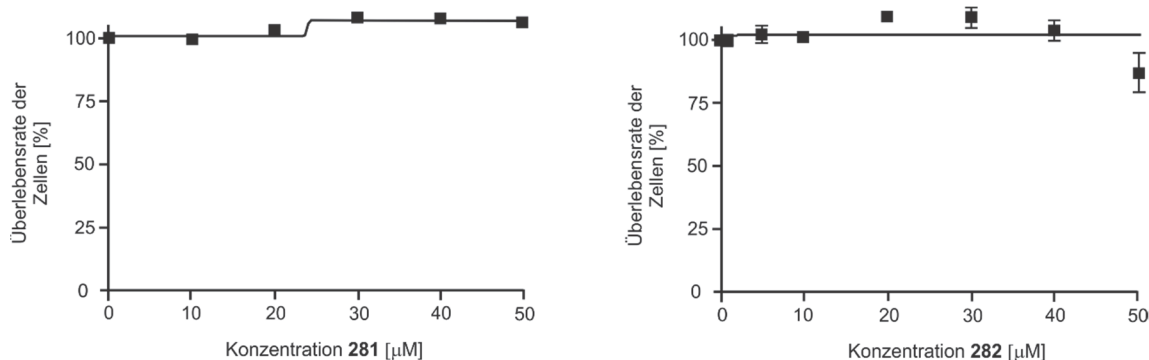


Abbildung 84. Zytotoxische Aktivität der biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **281** (rechts) und **282** (links) gegen die der humanen Tumorzelllinie des Multiplen Myeloms INA-6.

Aus diesem Grund wurden für die Identifizierung der Zielmoleküle Zelllysate und nicht lebende Zellen verwendet. Jedoch kann durch die Lysisbedingungen die Bindung der Substanz an die Proteine sowie die Integrität der Zielproteine beeinflusst werden.^[277,279] So ist es möglich, durch die Inkubation mit lebenden Zellen andere Zielproteine anzureichern als bei der Verwendung

von Zelllysat. Folglich sind geeignete Kontrollexperimente zur Bestätigung der Zielproteine essentiell.

Die Identifizierung der Zielmoleküle erfolgte durch unsere Kooperationspartner (Dr. M. Bach und Prof. A. Schlosser, Rudolf-Virchow-Zentrum, Würzburg). Hierfür wurde **282** an magnetischen Streptavidinkügelchen immobilisiert und für die Bindung der Zielproteine mit INA-6-Zelllysat inkubiert (Abbildung 85). Durch mehrmaliges stringentes Waschen sollten unspezifisch gebundene Proteine, die an Matrix, Linker oder Inhibitor binden können, entfernt werden. Neben ausgiebigem Waschen war die Messung einer Kontrollprobe, die die Unterscheidung zwischen spezifisch und unspezifisch bindenden Proteinen ermöglicht, unabdingbar. Anschließend wurden die an die feste Phase fixierten Proteine durch spezifische Elution freigesetzt. Nach der Aceton-Fällung wurden die Proteine in Lösung verdaut und mittels LC-MS/MS vermessen. Die Analyse der so angereicherten und gespaltenen Proteine erfolgte mit Hilfe von markierungsfreier Quantifizierung (label-free quantification, LFQ).

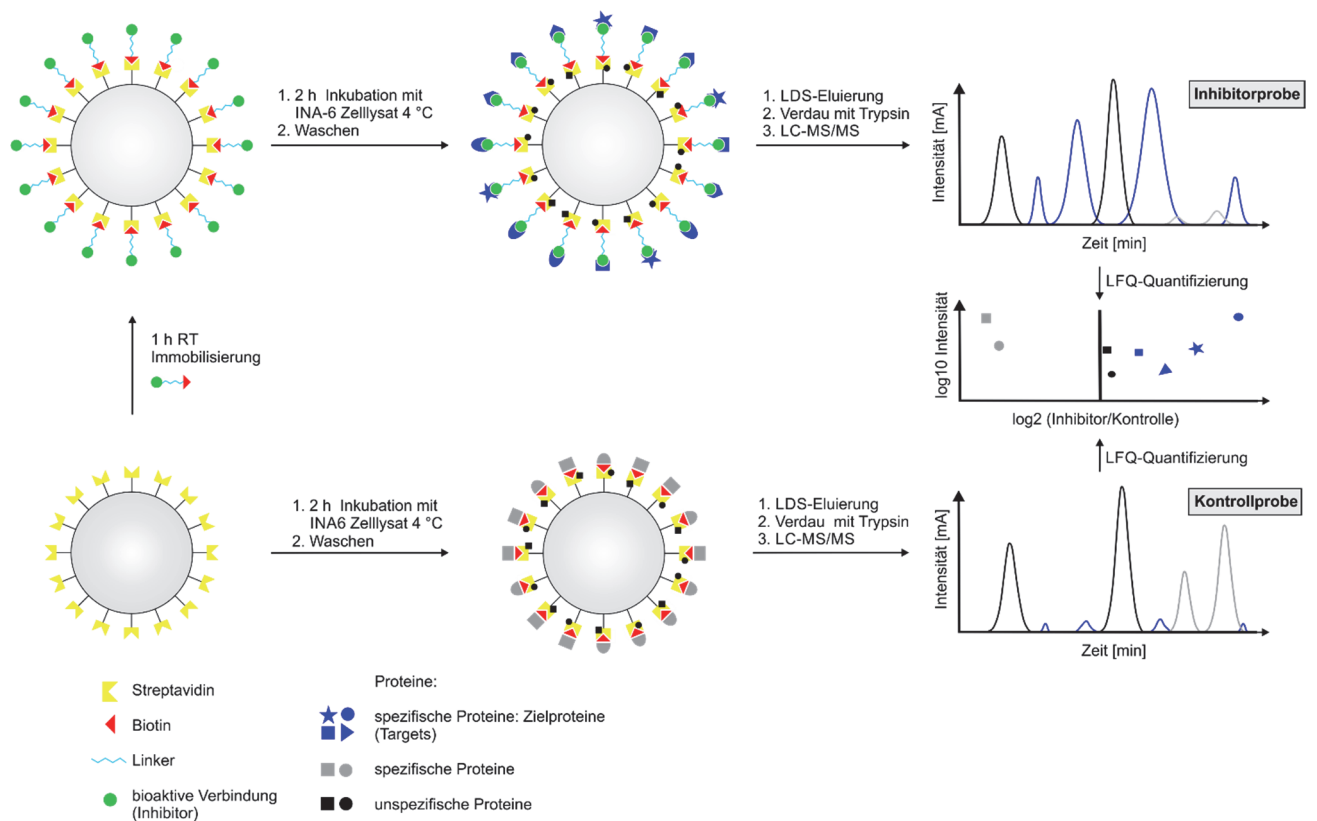


Abbildung 85. Schema zur Identifizierung der Zielmoleküle.

Mit Hilfe der Kontrollprobe wurden die angereicherten Carboxylasen und die mitochondrialen Proteine als unspezifische Proteine identifiziert, die an die verwendete Streptavidinmatrix gebunden wurden. 90% der signifikant angereicherten Proteine waren

RNA-bindende und mRNA-spleißende Proteine (Abbildung 86, links). Letztere werden bereits in der Literatur mit der Entstehung von Krebs assoziiert.^[343] Die restlichen angereicherten Proteine waren Proteine des ER-Golgi-Transportes, Proteine der Transkription, nucleotidbindende Proteine und an RNA-Polymerase assoziierte Proteine. Neben den Proteinen könnten auch Kohlenhydrate, Nucleinsäuren oder auch Lipide die Zielmoleküle biologisch aktiver Verbindungen sein, was jedoch durch diese Art der Identifizierung nicht herausgefunden werden kann. Zusätzlich wurde **281** als weiteres biotinyliertes Ancistrocladinium-A-Derivat untersucht. Es zeigte ähnliche Tendenzen bei der Anreicherung der Proteine: Vorwiegend wurden Proteine, die mit RNA-Bindung und mRNA-Spleißen assoziiert werden, identifiziert (Abbildung 86, rechts).

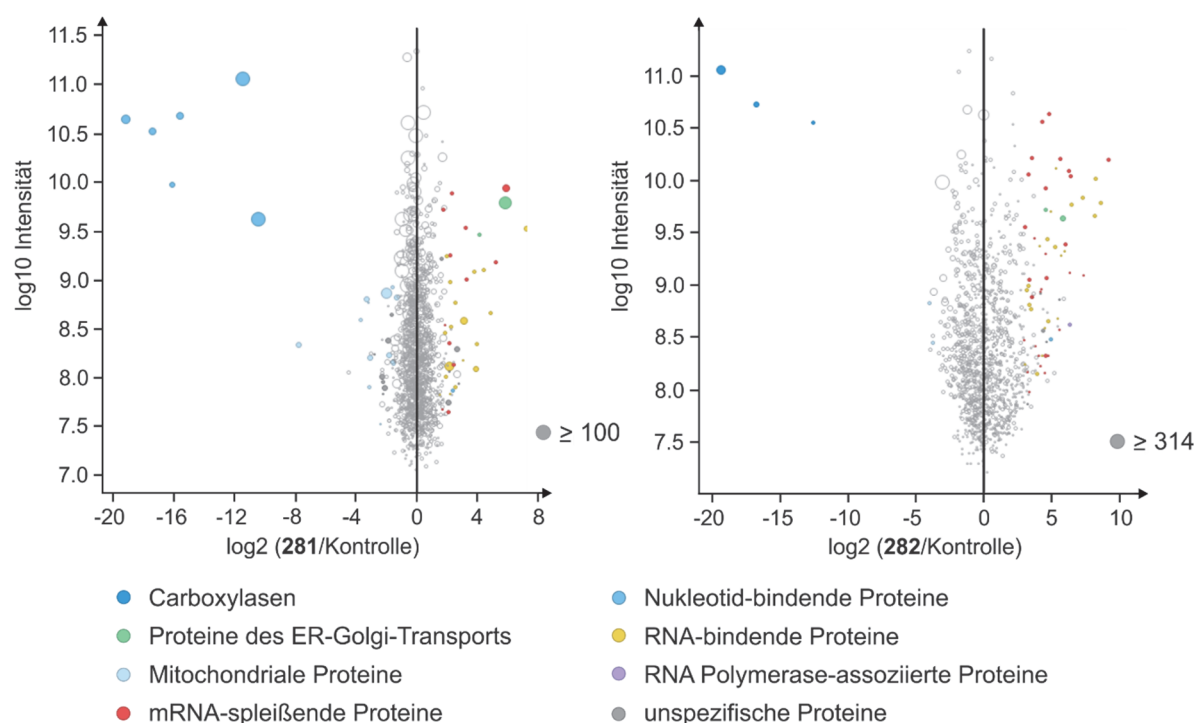


Abbildung 86. Identifizierung potentieller Zielproteine, die durch **281** (rechts) und **282** (links) in INA-6-Zelllysaten angereichert wurden.

Anschließend wurden durch unsere Kooperationspartner (Dr. M. Chatterjee und Dr. D. Brännert, Universitätsklinikum Würzburg) geeignete Kontrollexperimente durchgeführt, um zu bestätigen, dass die identifizierten Zielproteine nicht nur Zielproteine der biotinylierten Substanzen **281** und **282** waren, sondern auch des Naturstoffs **4**. Hierfür bot sich die mikroskopische Analyse der Speckles-Lokalisation innerhalb der Zellen nach Behandlung mit Substanz **4** an. Paraspeckles, deren genaue Funktion noch unbekannt ist, werden im Interchromatin des Zellkerns gefunden und sind an RNA-Prozessen wie Spleißvorgängen beteiligt. Aufgrund dessen reagieren sie selektiv auf die Abwesenheit von RNA-spleißenden

Proteine durch die Veränderung ihrer Morphologie. Nach der Behandlung der Zellen für 4 h mit 3 μM **4** wurde durch eine Immunfluoreszenzfärbung eine Veränderung der Lokalisation weg vom gesamten Zellkern hin zum äußeren Bereich des Zellkerns beobachtet. Diese Ergebnisse standen im Einklang mit dem von Kaida *et al.*^[344] publizierten Untersuchungen. Damit wurden die durch die biotinylierten Verbindungen **281** und **282** angereicherten RNA-spleißenden Proteine auch für den Naturstoff **4** nachgewiesen.

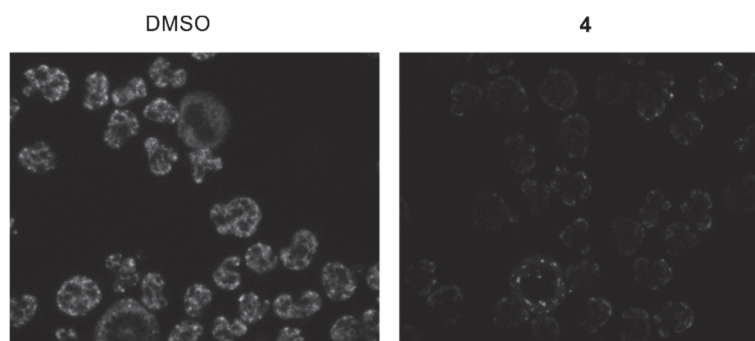


Abbildung 87. Lokalisationsveränderung von Speckles nach Behandlung mit Ancistrocladinium A (**4**).

Aufgrund der ersten Nachweise von RNA-spleißenden Proteinen als mögliche Angriffsorte von **4** verwendete man ein Transkriptom-Chip, um eindeutig das RNA-Splicing nachweisen zu können und die entsprechenden Gene zu identifizieren.

Insgesamt gab es 747 statistisch signifikante Ereignisse: 397 davon betrafen eine Intron-Retention, 137 Ereignisse erzeugten eine alternative 5'-Donor Site, 110 Ereignisse eine alternative 3'-Acceptor Site, es gab 80 Ereignisse mit Cassetten-Exons, 18 komplexe Ereignisse, bei denen mehr als nur eine Spleißveränderung stattfand, drei Ereignisse hatten ein alternatives erstes Exon und zwei Ereignisse ein alternatives letztes Exon zur Folge. Betroffen waren dabei unter anderem Gene, die mit ER-Stress-Regulation bzw. mit dem Heat-Shock-System in Verbindung stehen. Außerdem war auch das Zytoskelett mit Veränderungen bei Actin und Tubulin betroffen und auch bei Histonen wurden Transkript-Veränderungen detektiert.

Der Clariom-D-Chip bietet darüber hinaus die Möglichkeit, sich auch die RNA-Expressionsänderungen anzusehen, bei der im Fall von **4** 1238 Gene hoch- und 208 Gene herunterreguliert waren. Interessanterweise waren auch hier viele Gene hochreguliert, die mit dem RNA-Spleiß-Prozess assoziiert sind, hochreguliert, während z.B. Zellzyklus-assoziierte Gene herunterreguliert waren.

Weiterführende Untersuchungen und Analysen werden derzeit von unseren Kooperationspartnern (Dr. M. Chatterjee und Dr. D. Brännert, Universitätsklinikum Würzburg) durchgeführt.

11.3.4 Studien zum Wirkmechanismus gegen PANC-1

Da Ancistrocladinium A (**4**) gegen die humane Pankreaskarzinom-Zelllinie PANC-1 sehr vielversprechende Ergebnisse geliefert hatte, vor allem in Hinblick auf die Bekämpfung von pankreatischem Krebs durch die 'Anti-Austerity'-Strategie,^[336-338] wurde die antitumorale Aktivität der biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **281**, **282** und **283** untersucht. Dabei zeigte das an C-2' biotinylierte Derivat **281** keinerlei Inhibierung der pankreatischen Krebszellen. Die an C-4' biotinylierten Derivate **282** und **283** hingegen entsprachen mit ihren niedrigen PC₅₀-Werten im nährstoffarmen Medium und mit ihren hohen PC₅₀-Werten im normalem nährstoffreichem Dulbecco-modifiziertem Eagle-Medium aussichtsreichen Wirkstoffen für die 'Anti-Austerity'-Strategie. Speziell **282** erreichte eine Inhibierung des Wachstums der Krebszellen bereits im submikromolaren Konzentrationsbereich (PC₅₀ = 311 nM), während das biotinylierte Derivat **283** mit einem kürzeren Linker nur eine Inhibierung im mikromolaren Konzentrationsbereich erzielte (PC₅₀ = 115.7 µM). Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse wurde vor allem **282** für weitere Untersuchungen zum Wirkmechanismus eingesetzt, jedoch standen die Resultate zum Zeitpunkt des Durchlesens dieser Dissertation noch aus.

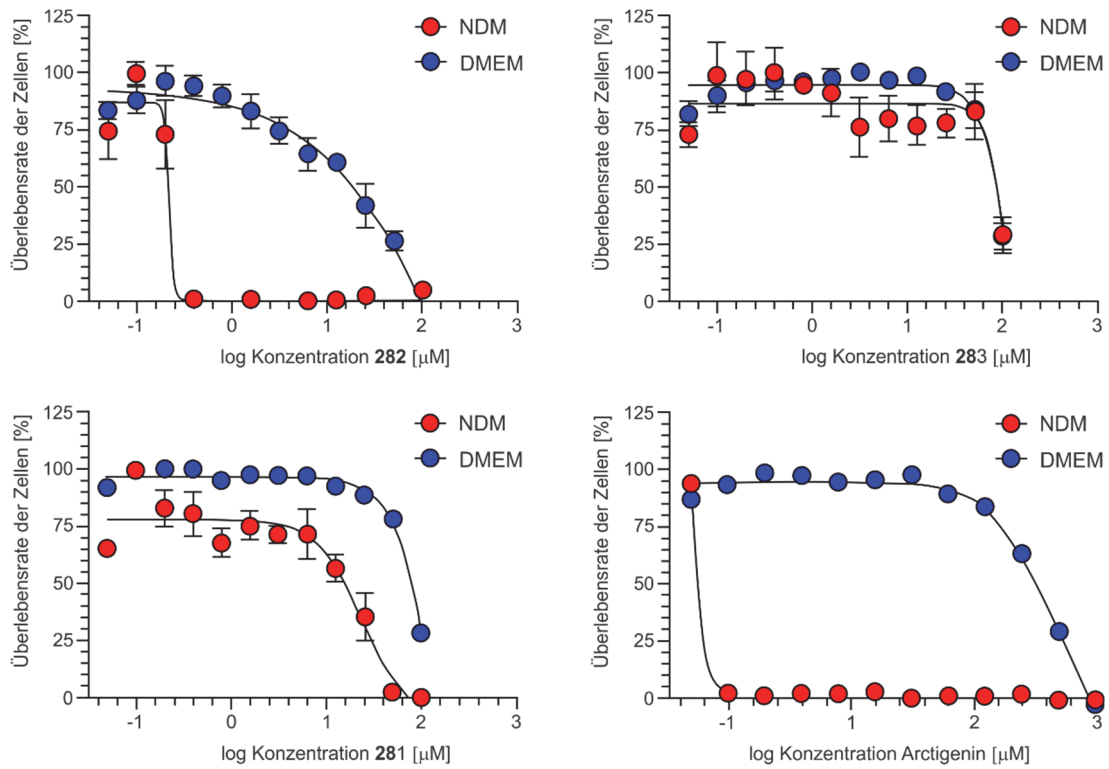


Abbildung 88. Zytotoxische Aktivität der biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivate **283**, **282** und **281** sowie von Arctigenin als Standard gegen die humane Pankreaskarzinom-Zelllinie PANC-1.

12 Untersuchungen zum Einsatz des Chalcons 285 in der Kopf-Hals-Onkologie

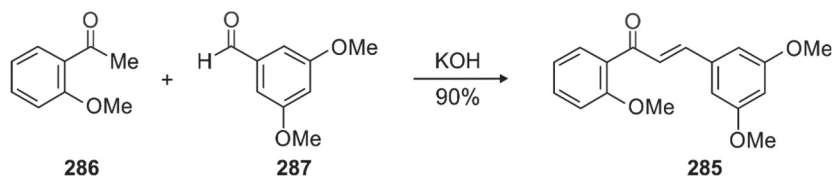
Weltweit werden jährlich fast eine Million neu diagnostizierte Fälle an Kopf- und Halskrebs verzeichnet. Damit ist diese Krebsart die sechshäufigste onkologische Erkrankung.^[327] Vor allem treten solche bösartigen Gewebeneubildungen in der Schilddrüse, sowie in der Mundhöhle und in den Lippen auf, seltener sind der Kehlkopf oder der Rachen- und der Nasenraum betroffen (Abbildung 78). Die Mehrzahl dieser Tumore im Kopf-Halsbereich sind histologisch Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome (HNSCC) und werden vor allem durch Tabak- und Alkoholkonsum begünstigt.^[345,346]

Wie in anderen Gebieten der Onkologie wird auch für Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach neuen Behandlungsmöglichkeiten gesucht, da die Überlebenschancen nach der Erkrankung noch immer unzureichend sind. Nur 40-50% der Patienten mit HNSCC überleben die nächsten fünf Jahre.^[347] Die aktuelle Behandlungsvorgehensweise ist sehr komplex und besteht aus einer Kombination aus Operation und dem Einsatz von zytotoxischen Chemotherapeutika (hauptsächlich Platinverbindungen), Krebsimmuntherapeutika (z.B. Cetuximab) und 'Checkpoint-Inhibitoren' wie Nivolumab und Pembrolizumab.^[348]

Eine neue, vielversprechende Strategie ist der Einsatz von Wirkstoffen, die in den Zellen selektiv reaktive Sauerstoffspezies (ROS) akkumulieren. Im Gegensatz zu normalen Zellen reagieren einige Krebszellen mit Sauerstoffradikalen, wie Hyperoxid-Radikalanionen ($O_2^{\cdot-}$) oder Hydroxyl-Radikalen (OH^{\cdot}), und werden dadurch abgetötet.^[349-352] Ein solches vielversprechendes therapeutisches Mittel konnten Shin *et al.* durch quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung von Polyphenolen identifizieren.^[346] In dieser Studie wurden Zelllinien von menschlichem Darmkrebs, Glioblastom, Brustkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs *in vitro* sowie die humane Darmkrebs-Zelllinie HCT116 in athymischen Nacktmäusen *in vivo* analysiert. Beim Einsatz des Chalcons **285** (Schema 72) wurde die selektive Erzeugung von Sauerstoffradikalen (ROS) beobachtet, die je nach Krebszelltyp zu Apoptose oder Autophagie führte, jedoch keine Schädigung des gutartigen Gewebes aufwies.^[346]

Aufgrund dieser selektiven zytotoxischen Effekte auf bestimmte Krebszelllinien sollte der Einsatz von **285** als möglichem Wirkstoff in der Kopf-Hals-Onkologie am Universitätsklinikum Würzburg in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und

Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen untersucht werden. Für diese Studien wurde das Chalcon **285** in größeren Mengen durch eine Claisen-Schmidt-Kondensation von 2'-Methoxyacetophenon (**286**) und 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**287**) unter basischen Bedingungen dargestellt (Schema 72).



Schema 72. Synthese des Chalcons **285** durch basenvermittelte Claisen-Schmidt-Kondensation.

Die ausschließliche Bildung der *E*-konfigurierten Verbindung **285** wurde NMR-spektroskopisch durch die große Kopplungskonstante von 15.9 Hz zwischen H-2 und H-3 nachgewiesen (Abbildung 89).

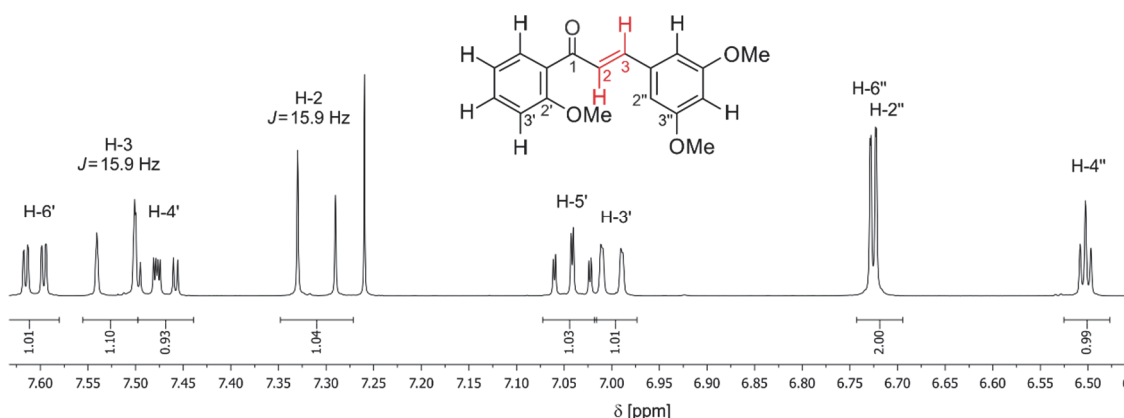


Abbildung 89. NMR-Spektrum des Chalcons **285** zum Nachweis der *E*-Konfiguration anhand der großen Kopplungskonstanten (15.9 Hz) zwischen H-2 und H-3.

Mit genügend zur Verfügung gestellter Substanz **285** wurde durch die Kooperationspartner die Anwendung an drei Plattenepithelkarzinom-Zelllinien der Kopf-Hals-Region (HNSCC) und in humane mesenchymalen Knochenmarkstammzellen BMSC analysiert. Dabei zeigten sich hohe konzentrationsabhängige Toxizitäten sowohl bei den untersuchten Tumor-Zelllinien FaDu, Cal27 und HLac78 als auch bei den Stammzellen BMSC (Tabelle 22).

Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Studien wurden deutlich höhere Toxizitäten auf gutartige Zellen beobachtet (Tabelle 22, Eintrag 4).^[346,353] Der Dihydrodichlorofluorescein-Diacetat-Test (DCFH-DA-Test) wies bei der HNSCC-Zelllinie FaDu, jedoch nicht bei humanen Lymphozyten, eine konzentrationsabhängige Induktion von

oxidativen Stress nach. Anschließende Untersuchungen mittels Annexin-V-FACS-Assay zeigten sowohl für HNSCC-Zellen als auch für Lymphozyten eine konzentrationsabhängige

Tabelle 22. Zytotoxizität des Chalcons **285** gegen HNSCC-Zelllinien (FaDu, Cal27, HLac78) und humane mesenchymalen Knochenmarkstammzellen (BMSC).

Eintrag	Zelllinie	IC ₅₀ [μM]
1	FaDu	5.9
2	Cal27	6.9
3	HLac78	10.4
4	BMSC	15.2

Auslösung von Apoptose der Zellen (Abbildung 90). Der Verdacht auf genotoxische Effekte wurde durch einen Comet-Assay an humanen Nasenschleimhautzellen allerdings widerlegt.

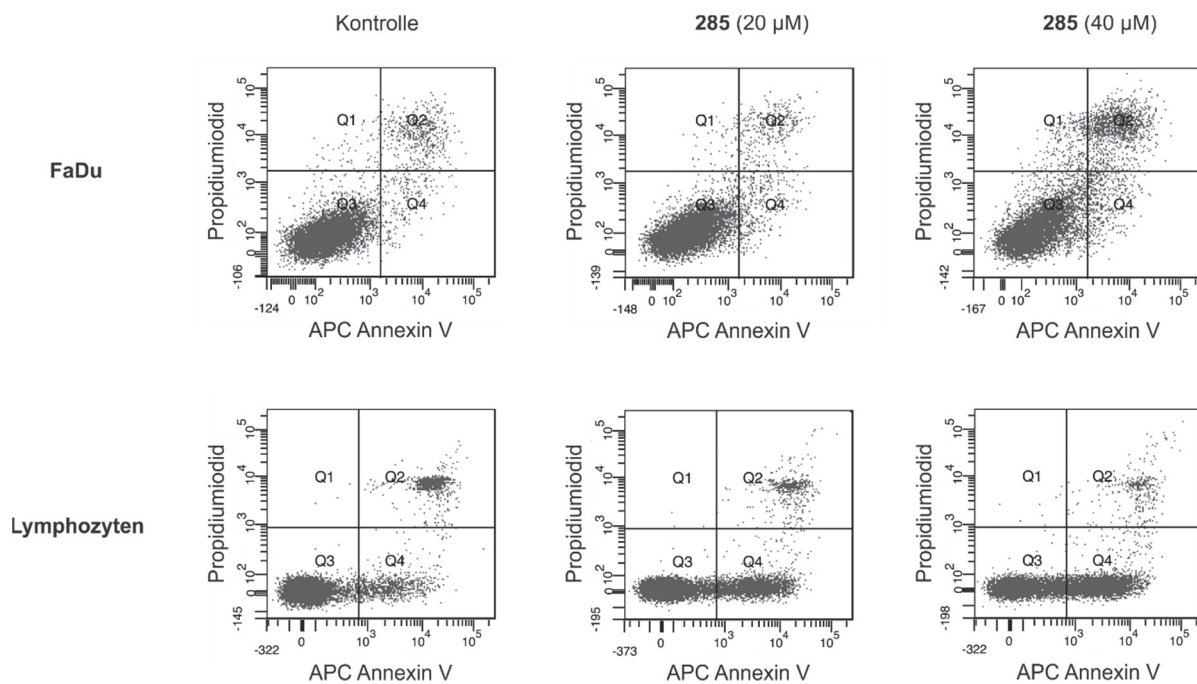


Abbildung 90. Konzentrationsabhängige Apoptoseinduktion für HNSCC-Zellen (FaDu) sowie für Lymphozyten durch Annexin-V-FACS-Assay.

Das in der Literatur als vielversprechendes therapeutisches Mittel für die experimentelle Tumorforschung beschriebene Chalcon **285** zeigt zwar eine selektive Induktion von oxidativen Stress durch die Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies, allerdings ist sein Einsatz durch die hohe Zytotoxizität gegenüber gutartigen Zellen fraglich. So sind zur Prüfung weitere Untersuchungen an malignen und benignen Zellen notwendig, um die Anwendung in der Kopf-Hals-Onkologie zu prüfen.

13 Zusammenfassung

Bedingt durch ihre strukturelle Diversität und biologischen Eigenschaften sind Naturstoffe seit jeher Quelle und Inspiration für Arzneimittel vor allem im therapeutischen Bereich der Onkologie und der Infektionskrankheiten. Ihr einzigartiges pharmakologisches Potenzial wird durch die selektive Interaktion mit einer Vielzahl von Zielmolekülen hervorgerufen. Aufgrund der zentralen Bedeutung von Naturstoffen in der Entdeckung und Entwicklung von neuen Arzneimitteln sind nach wie vor die Isolierung und Strukturaufklärung, die totalsynthetische Darstellung und Derivatisierung sowie die Identifizierung der Zielmoleküle und die Aufklärung des Wirkmechanismus dieser natürlichen Wirkstoffe unabdingbar.

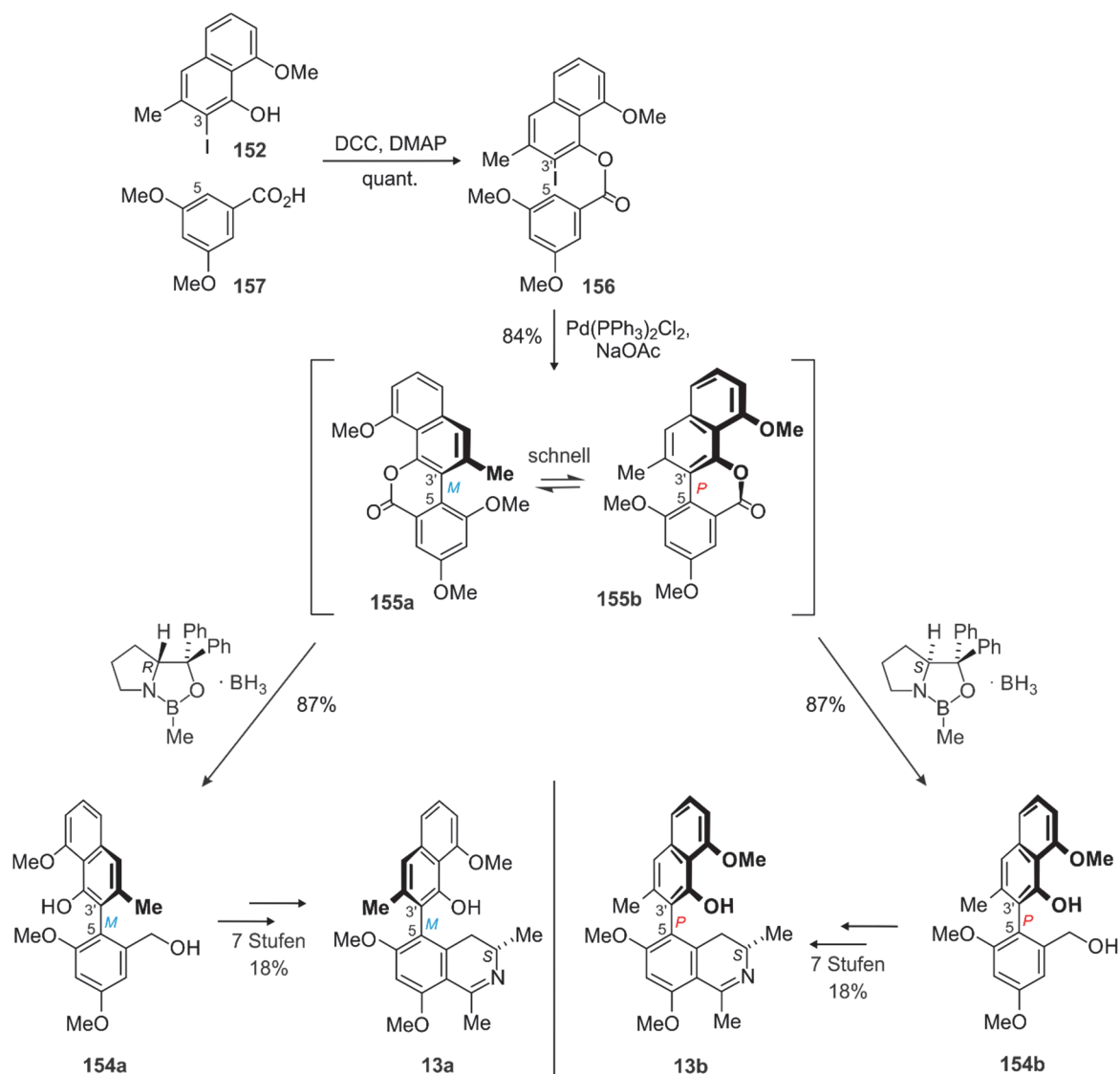
Die kleine, aber spannende Klasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide, die ausschließlich aus den beiden Pflanzenfamilien der Dioncophyllaceae und der Ancistrocladaceae gewonnen werden, zeichnet sich mit ihren mehr als 200 Vertretern nicht nur durch ihre strukturelle Vielfalt aus, sondern zeigt vor allem pharmakologisch interessante Wirksamkeiten. Neben ausgeprägten *In-vitro*-Aktivitäten gegen protozoische Erreger wie Leishmanien, Plasmodien und Trypanosomen besitzen die Vertreter dieser einzigartigen Naturstoffklasse nach neuesten Untersuchungen auch vielversprechende antitumorale Aktivitäten. Für deren Weiterentwicklung zu möglichen Arzneistoffen ist es daher unabdingbar, ihr pharmakologisches Potenzial tiefergehend zu untersuchen.

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung totalsynthetischer Zugänge zu biologisch interessanten Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit Hilfe unterschiedlicher Synthesestrategien. Ebenfalls sollten durch die Darstellung strukturell vereinfachter Derivate sowie markierter Naturstoffe in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern mögliche Zielmoleküle identifiziert und Beiträge zum Wirkmechanismus untersucht werden.

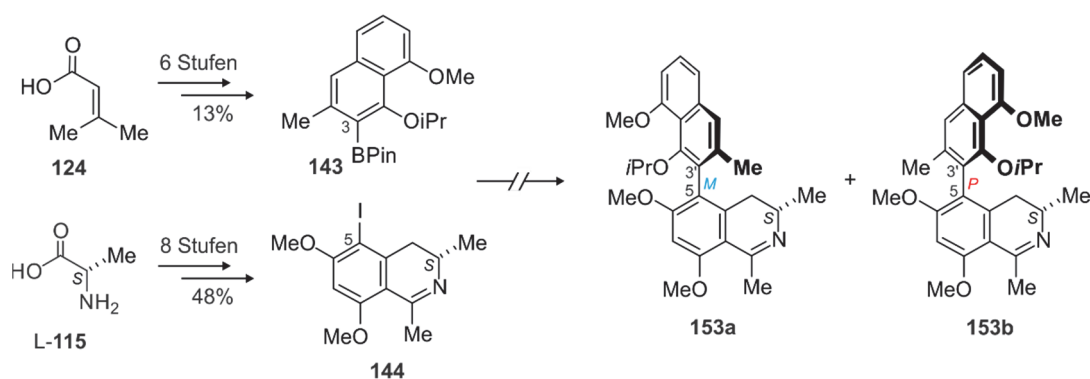
Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Die erste atropselektive Totalsynthese der beiden atrop-diastereomeren 5,3'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Ancistrotanzanin A (**13a**) und Ancistroretorin C (**13b**) gelang durch Modifikation des im Arbeitskreis entwickelten 'Lacton-Konzepts'. Die bereits gescheiterten Versuche zur Darstellung dieser Naturstoffe sowohl mit Hilfe der Pinhey-Barton-*ortho*-Arylierung als auch mit dem Lacton-Konzept zeigten, wie anspruchsvoll die Synthese dieses seltenen Kupplungstyps ist.

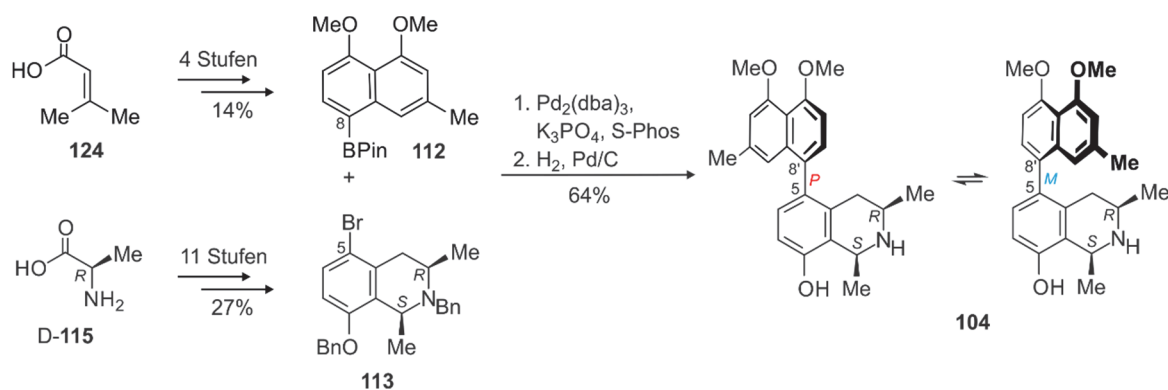
Entgegen der etablierten Synthesestrategie führte man die freie Hydroxyfunktion für die Veresterung nicht in die Isochinolin-Hälfte ein, sondern in den Naphthalin-Baustein, und den für die intramolekulare Kupplung benötigten Halogensubstituenten in den phenolischen Naphthalin-Teil. So gelang es, durch Veresterung der Benzoesäure **157** mit dem Naphthalin **152** und anschließende intramolekulare Palladium-katalysierte Kupplung das gewünschte Lacton-verbrückte Biaryl **155** in einer Ausbeute von 84% darzustellen. Durch die atroposelektive Ringöffnung von **155** mittels der zueinander enantiomeren Oxazaborolidin-Boran-Systeme (*R*)-CBS-BH₃ und (*S*)-CBS-BH₃ erhielt man wahlweise den (*M*)- oder den (*P*)-konfigurierten Alkohol **154a** bzw. **154b** in sehr guten chemischen und optischen Ausbeuten. Die weitere Umsetzung von **154** führte nach sieben Stufen zu den 5,3'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden Ancistrotanzanin A (**13a**) und Ancistrotectorin C (**13b**) sowie zu deren Enantiomeren. Da das Stereozentrum an C-3 nicht selektiv aufgebaut wurde, erhielt man beide Diastereomere, die sich mittels HPLC trennen ließen, jedoch die Einzelausbeuten für **13a** und **13b** verringerten.



Alternativ zur Darstellung von **13a** und **13b** mit Hilfe des Lacton-Konzepts wurde auch eine konvergente Strategie zur intermolekularen Darstellung 5,3'-verknüpfter Naphthylisochinolin-Alkaloide verfolgt, bei der der Isochinolin-Baustein **144** und die Naphthalin-Einheit **143** durch eine Suzuki-Reaktion miteinander verknüpft werden sollten. Trotz Variation der Kupplungsbedingungen blieb die Verknüpfung zum Naphthylisochinolin jedoch ohne Erfolg.

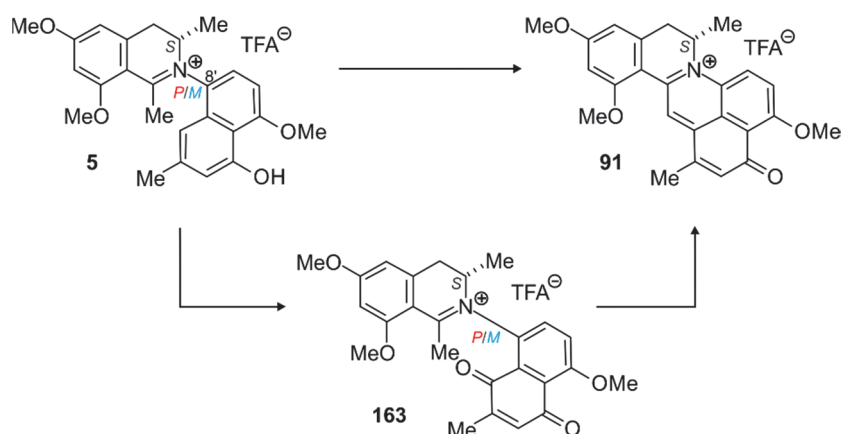


- Dioncophyllin F (**104**), das einzige bislang bekannte 5,8'-gekoppeltes Naphthylisochinolin aus der Untergruppe der Dioncophyllaceae-Typ-Alkaloide, ließ sich hingegen erstmals mittels Suzuki-Kreuzkupplung als Schlüsselschritt darstellen. Der für die Kupplung erforderliche Boronsäureester **112** wurde über eine Diels-Alder-Reaktion in vier Stufen synthetisiert. Das bromierte Tetrahydroisochinolin **113** wurde ausgehend von D-Alanin (D-**115**) über die 'Aziridin-Route' in elf Stufen gewonnen. Der anschließende Aufbau der konfigurativen semistabilen Biarylachse durch die Suzuki-Kupplung der beiden Bausteine führte nach hydrogenolytischer Entschützung zum gewünschten Produkt **104**, dessen spektroskopische Daten mit denen des Naturstoffs identisch waren.



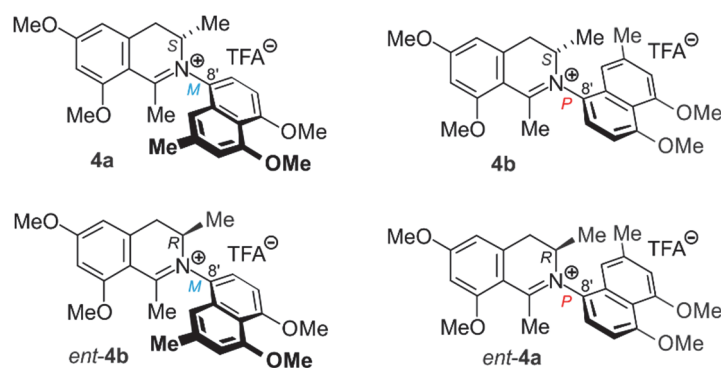
Mittels HPLC-ECD-Untersuchungen gelang es, die absolute Konfiguration an der Biarylachse für die beiden Atrop-Diastereomere **104a** und **104b** zu zuordnen. *In-vitro*-Tests gegen verschiedene Erreger von Infektionskrankheiten zeigten für **104** ein hohes antiplasmodiales Potenzial im nanomolaren Konzentrationsbereich.

- Durch die Anwendung einer biomimetischen Synthesestrategie wurde das *N,C*-gekoppelte pentacyclische Naphthylisochinolin-Alkaloid Ancistrocyclinon A (**91**) durch die Oxidation von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**) mit Pb(OAc)₄ dargestellt. Das damit weiter plausibilisierte postulierte Biosynthesekonzept von **91** wurde zusätzlich durch die Bildung des chinoiden Intermediats **163** gestützt. Die Partialsynthese von Ancistrocyclinon A (**91**) war, verbunden mit dem totalsynthetischen Zugang zu **5**, damit zugleich auch eine Totalsynthese von **91**.

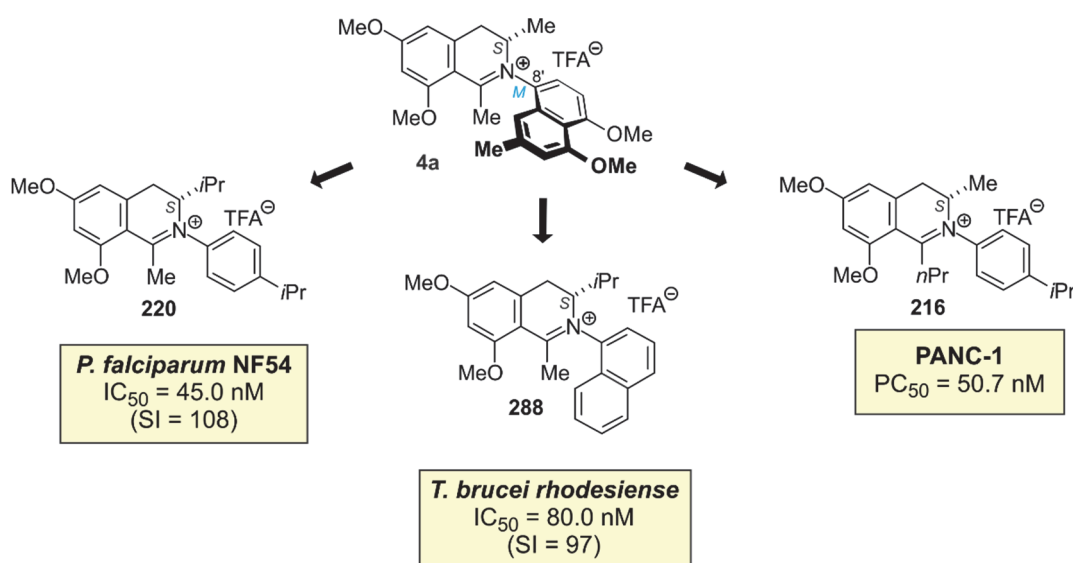


- Die Vertreter der kleinen Gruppe der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinoline, vor allem die beiden Alkaloide Ancistrocladinium A (**4**) und Ancistrocladiniums B (**7**), zeichnen sich durch ihre hohen Wirksamkeiten gegen protozoische Krankheitserreger wie Leishmanien oder Trypanosomen aus, bei zugleich relativ geringer Zytotoxizität. Neueste Untersuchungen weisen dieser Substanzklasse zudem eine hohe antitumorale Aktivität zu. Aus diesem Grund war es vielversprechend, weiterführende Untersuchungen, wie Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen strukturell vereinfachter Derivate wie auch Arbeiten zum Wirkmechanismus und Wirkort mit markierten Substanzen, durchzuführen.

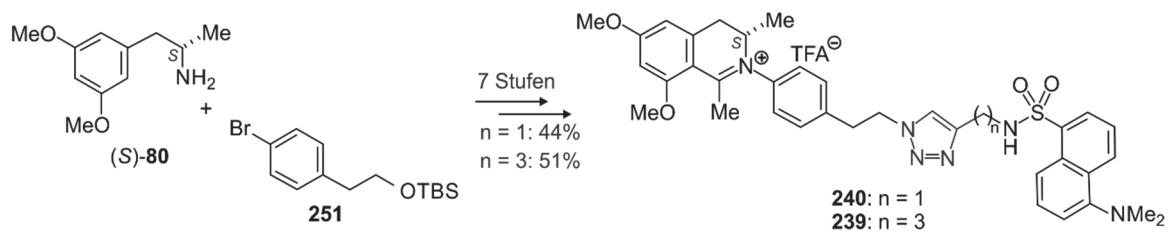
Erstmals wurden alle vier Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (**4**) für Bioaktivitätsuntersuchungen durch die Synthesesequenz {Buchwald-Hartwig-Aminierung - Acetylierung - Bischler-Napieralski-Cyclisierung} hergestellt. Vor allem das in der Natur dominierende (*M,S*)-Isomer **4a** sowie sein unnatürliches (*P,R*)-Enantiomer *ent*-**4a** wiesen sehr gute Aktivitäten gegen *L. donovani*, den Erreger der viszeralen Leishmaniose, sowie gegen *T. brucei rhodesiense*, den Erreger der Afrikanischen Schlafkrankheit, auf, bei gleichzeitig hohen Selektivitätsindices.



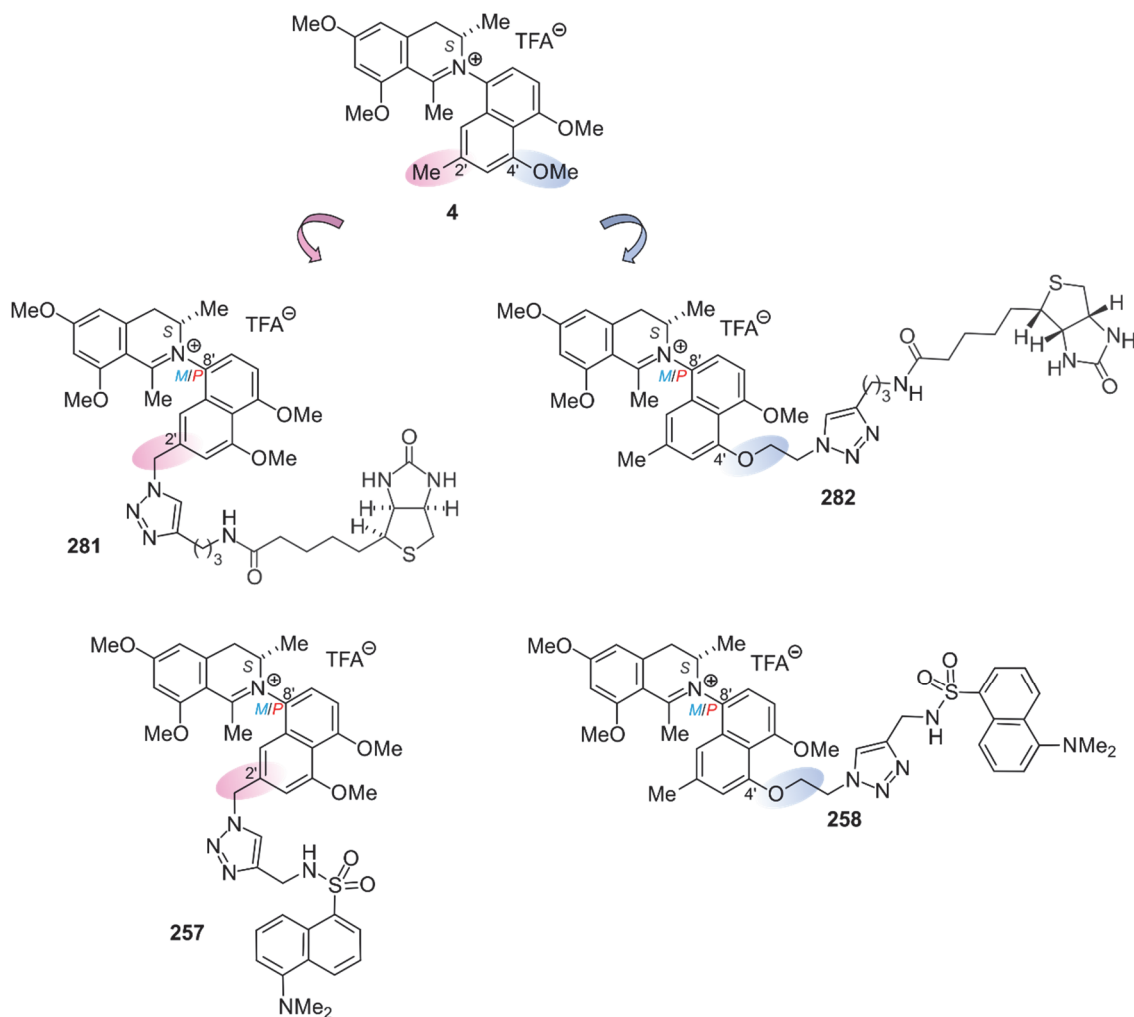
- Für vertiefte SAR-Studien wurden weitere strukturell vereinfachte Derivate synthetisiert und durch unsere externen Kooperationspartner auf ihre antiinfektive (Prof. R. Brun, Schweizerisches Tropeninstitut, Basel) und anticancerogene Wirkungen (Prof. T. Efferth, Universität Mainz; Dr. M. Chatterjee und Dr. D. Brännert, Universitätsklinikum Würzburg; Prof. S. Awale, Universität Toyoma, Japan) untersucht. Insgesamt wurden 15 Verbindungen synthetisiert, die sowohl in der Isochinolin-Hälfte, durch Substitution an C-1- und C-3 sowie durch Modifikation des Oxygenierungsmusters, als auch im Naphthalin-Baustein variierten. Sowohl gegen *T. brucei rhodesiense* als auch gegen *L. donovani* erreichten die Derivate nicht die exzellenten IC₅₀-Werte von Ancistrocladinium A (**4**). Dagegen war die antiplasmodiale Wirksamkeit der vereinfachten Verbindungen deutlich höher als die des Naturstoffs **4**. Vielversprechende Ergebnisse wurden auch in den antitumoralen Tests erzielt. Das Wachstum von Zellen der pankreatischen Krebszelllinie PANC-1 wurde durch einige der getesteten Aryldihydroisochinolinium-Derivate bereits im niederen mikro- und submikromolaren Konzentrationsbereich inhibiert.



- Um den Wirkmechanismus der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide besser zu verstehen, führten unsere Kooperationspartner Untersuchungen zum Wirkort (Dr. U. Schurig und Dr. A. Masic, Zentrum für Infektionsforschung, Würzburg) und zum Target-Protein (Dr. M. Bach und Prof. A. Schlosser, Rudolf-Virchow-Zentrum, Würzburg; Dr. M. Chatterjee und Dr. D. Brännert, Universitätsklinikums Würzburg) durch. Hierzu sollte Ancistrocladinium A (**4**) mit einer Fluoreszenz- (wie in **257** und **258**) oder Affinitäts-Sonde (wie in **281** und **282**) funktionalisiert werden. Hierzu wurde ein synthetischer Zugang zu Dansyl- und Biotin-markierten Aryldihydroisochinolinium-Salzen mittels Click-Chemie entwickelt.

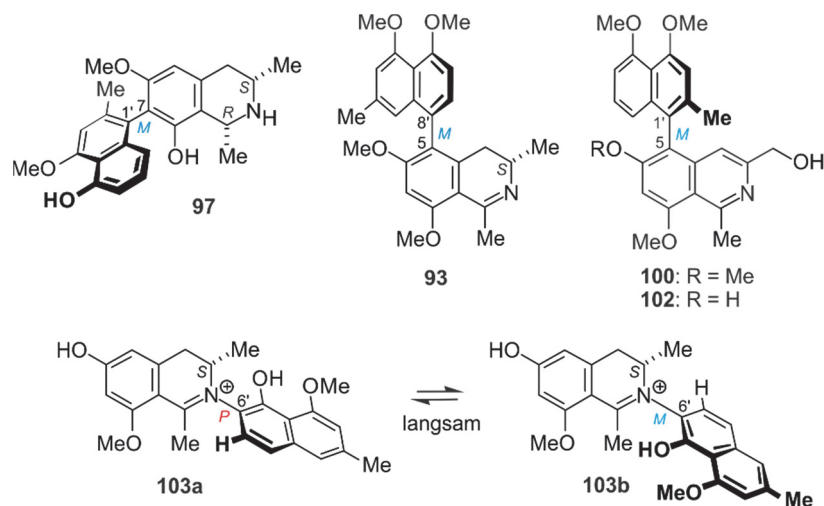


Anschließend wurden die optimierten Reaktionsbedingungen auf die Darstellung Dansyl- und Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate übertragen und Ancistrocladinium A (**4**) jeweils an zwei Positionen im Molekül mit einem Biotin- oder einem Dansyl-Rest funktionalisiert.

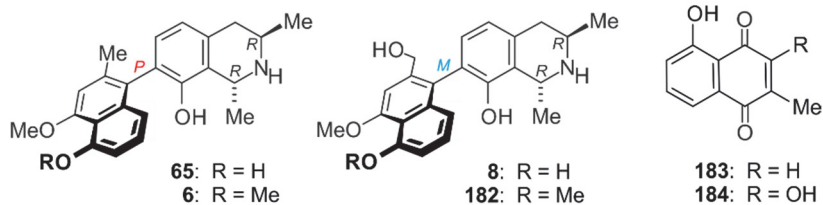


Basierend auf den massenspektrometrischen Daten der angereicherten Proteine aus der Affinitätschromatographie von **281** und **282** wurden vor allem RNA-bindende sowie mRNA-spleißende Proteine als Targets identifiziert. Weiterführende Untersuchungen zum Nachweis der RNA-spleißenden Proteine werden momentan durchgeführt.

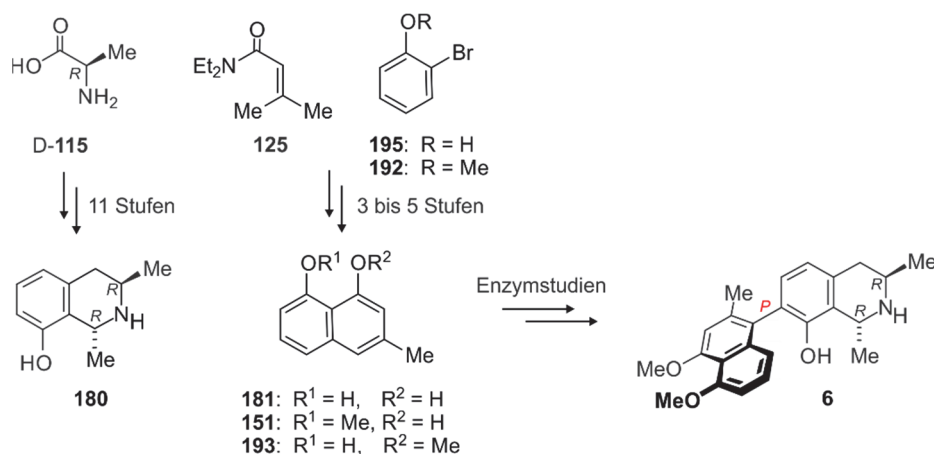
- Aus Zweigen und Rindenmaterial der südostasiatischen Liane *A. tectorius* isolierte M. Xu in unserem Arbeitskreis eine Reihe verschiedener Minderalkaloide. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Strukturen einiger dieser Metabolite vollständig mit Hilfe spektroskopischer und chiroptischer Methoden aufgeklärt. Neben dem 7,1'-gekoppelten Tetrahydroisochinolin Ancistectorin B₂ (**97**) und dem 5,8'-verknüpften Dihydroisochinolin Ancistectorin D (**93**), das eine hohe antitumorale Aktivität gegen Leukämie-Zellen aufweist, wurden zwei vollaromatische Alkaloide entdeckt, Ancistrobenomin B (**100**) und C (**102**). Weiterhin wurde die kleine Substanzklasse der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinoline durch die Entdeckung eines weiteren Vertreters erweitert.



- Für geplante Untersuchungen zur Biosynthese der Naphthylisochinoline unter molekularbiologischen Aspekten (u.a. Identifizierung und Charakterisierung der an der Biosynthese beteiligten Enzyme) durch unseren Kooperationspartner (Prof. K. Fester, Universität Leipzig) wurde die Alkaloidproduktion in Kallus-Kulturen von *T. peltatum* näher analysiert. Dabei ließen sich die bereits bekannten Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin A (**6**), 5'-*O*-Methyldioncophyllin A (**65**), Habropetalin A (**182**) und Dioncopeltin A (**8**) sowie die beiden Naphthochinone Plumbagin (**183**) und Droseron (**184**) identifizieren, so dass die Kulturen als aussichtsreiche Quelle für die Isolierung von Enzymen eingestuft werden können.



Für die Untersuchungen in der Arbeitsgruppe Fester mit exprimierten Enzymen wie *O*-Methyltransferasen oder Kupplungsenzymen, die aus *T. peltatum* gewonnen wurden, wurden mögliche Isochinolin- und Naphthalin-Vorstufen der Naphthylisochinolin-Biosynthese hergestellt. Durch vergleichende Tests all dieser Präkusoren erhofft man sich, Informationen über die tatsächlichen Kupplungsvorstufen sowie über die Substrat- und Produktspezifität der Enzyme zu erhalten.



Zusammenfassend wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit synthetische Zugänge zu strukturell und pharmakologisch interessanten Naturstoffen entwickelt. Die erfolgreiche Darstellung von markierten *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolinen bildet die Grundlage für weiterführende Forschungsarbeiten, die sich mit der Identifizierung der Zielmoleküle sowie der Aufklärung des Wirkmechanismus dieser einzigartigen Alkaloide befassen wird.

14 Summary

Due to their structural diversity and biological properties, natural products have been, for a long time, a source and inspiration for drugs, especially in the therapeutic areas of oncology and infectious diseases. Their unique pharmacological potential is a result of their selective interaction with a variety of target molecules. Owing to the central role of natural products in the discovery and development of new drugs, the isolation, structural elucidation, the total synthesis and derivatization, the identification of target molecules, and investigations on the mode of action of these natural compounds are still essential.

The small, yet fascinating class of naphthylisoquinoline alkaloids, which are exclusively obtained from the two plant families of Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae, does not only stand out due to their structural diversity with more than 200 representatives, but also shows pharmacologically interesting activities. In addition to pronounced *in vitro* activities against protozoan pathogens such as leishmania, plasmodia and trypanosoma, the representatives of this unique class of natural products also show promising antitumoral activities. For their further development as possible drugs, their pharmacological potential has to be investigated in more detail.

The aim of the present thesis was the development of total synthetic approaches to biologically interesting naphthylisoquinoline alkaloids by means of different strategies. The synthesis of structurally simplified derivatives and of labeled natural products together with cooperation partners was also intended to identify potential targets and contribute to the mode of action.

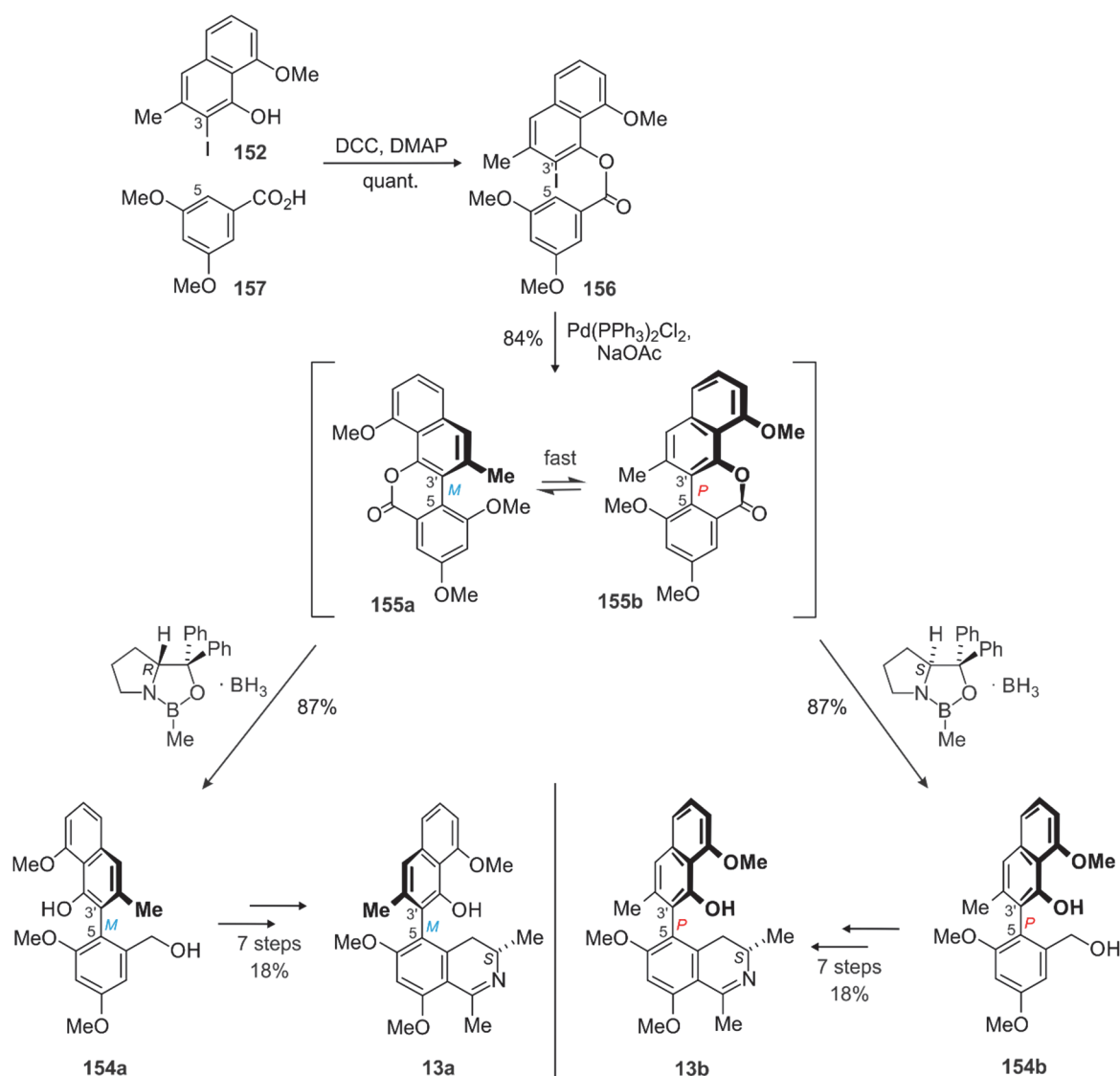
In detail, the following results were obtained:

- The first atroposelective total synthesis of the two atropo-diastereomeric 5,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids ancistrotanzanine A (**13a**) and ancistrotectorine C (**13b**) was achieved applying a modified approach of the 'lactone concept', which was elaborated in our research group. Previously unsuccessful attempts to synthesize these natural products using the Pinhey-Barton *ortho*-arylation or the 'Lactone Concept' showed how challenging the synthesis of this rarely occurring coupling type is.

In contrast to the established synthetic strategy, the free hydroxy function for the esterification was not introduced into the isoquinoline moiety, but rather into the naphthalene building block. Further, the halogen substituent required for intramolecular coupling was inserted to the phenolic naphthalene moiety. Thus, by esterification of

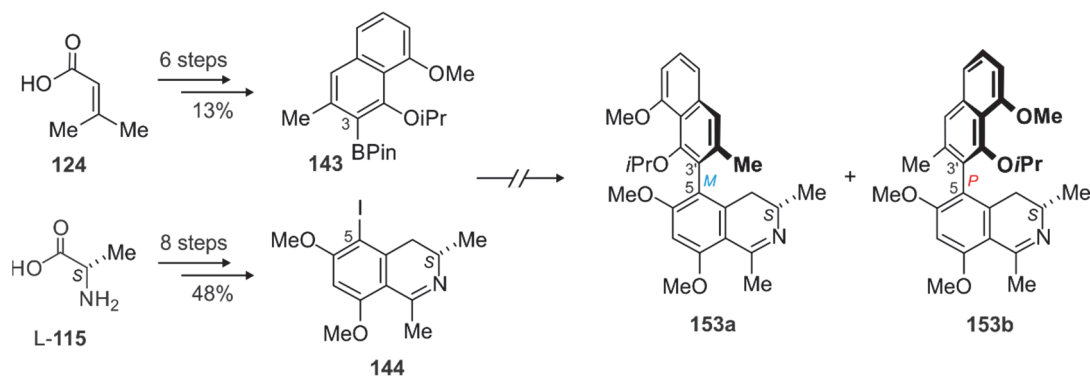
benzoic acid **157** with naphthalene **152**, followed by the intramolecular palladium-catalyzed coupling, the desired lactone bridged biaryl **155** was synthesized in 84% yield. The subsequent atroposelective ring opening of **155** using the enantiomeric oxazaborolidine-borane systems (*R*)-CBS-BH₃ or (*S*)-CBS-BH₃ gave either the (*M*)-configured alcohol **154a** or its (*P*)-configured isomer **154b** in very good chemical and optical yields. After seven further reaction steps, the 5,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids ancistrotanzanine A (**13a**) and ancistrotectorine C (**13b**) and their enantiomers were obtained.

Since the stereogenic center at C-3 was not synthesized selectively, the corresponding two appropriate two diastereomers were obtained, which were separated by HPLC, decreasing the overall yield for **13a** and **13b**.

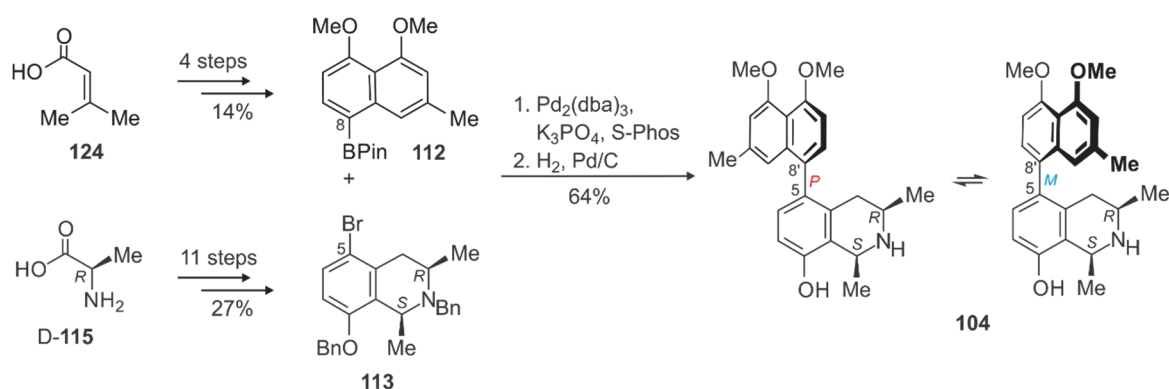


Further, as an alternative strategy to the synthesis of **13a** and **13b** using the lactone concept, a more convergent approach was elaborated by applying an intermolecular

formation of 5,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids, in which the isoquinoline building block **144** and the naphthalene unit **143** should be coupled by a Suzuki reaction. Despite thorough investigations of the coupling conditions, however the linkage to form the anticipated naphthylisoquinoline did not succeed.

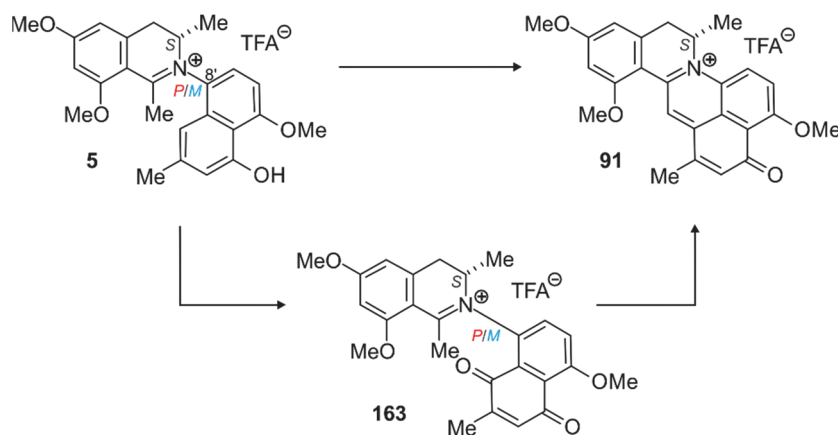


- Dioncophylline F (**104**), the as yet only known 5,8'-coupled naphthylisoquinoline from the subgroup of Dioncophyllaceae-type alkaloids, was synthesized for the first time, by using a Suzuki cross coupling as the key step. The boronic acid ester **112** required for the coupling was obtained in four steps via a Diels-Alder reaction. The brominated tetrahydroisoquinoline **113** was synthesized in eleven steps starting from D-alanine (D-**115**) by applying the 'aziridine route'. The construction of the configurative semistable biaryl axis by coupling of these two building blocks yielded, after hydrogenolytic deprotection, the desired product **104**, whose spectral data were in agreement with those of the natural product.



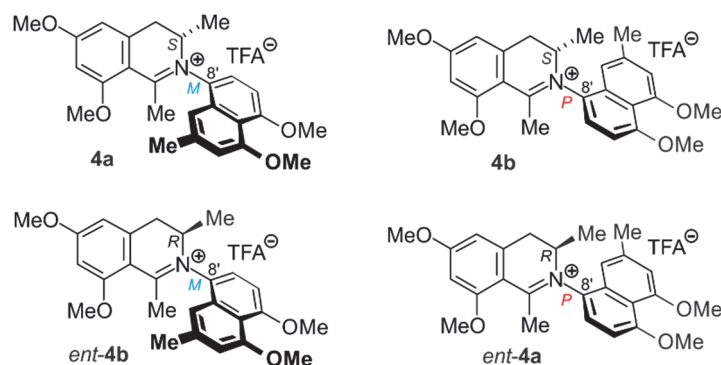
The absolute configuration at the biaryl axis of the atropo-diastereomers **104a** and **104b** was assigned by HPLC-ECD measurements. *In vitro* tests against several pathogens of infectious diseases showed a high antiplasmodial potential in a nanomolar concentration range for **104**.

Applying a biomimetic synthetic concept, the *N,C*-coupled pentacyclic naphthylisoquinoline alkaloid ancistrocyclinone A (**91**) was prepared by the oxidation of 4'-*O*-demethylancistrocladinium A (**5**) with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. The hence further plausible postulated biosynthetic concept of **91** was further supported by the formation of the quinoid intermediate **163**. In view of the successful previous total synthesis of **5**, the semi-synthesis of ancistrocyclinone A (**91**) thus simultaneously constitutes a formal first total synthesis of **91**.

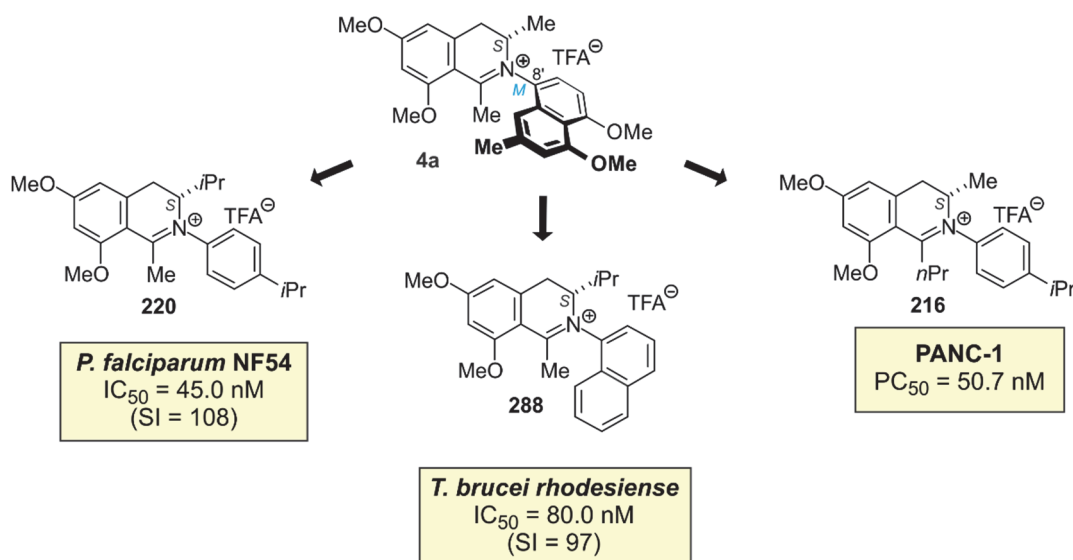


- The small group of *N,C*-coupled naphthylisoquinolines, in particular the two alkaloids ancistrocladinium A (**4**) and ancistrocladinium B (**7**), are highly effective against protozoan pathogens such as leishmania or trypanosoma, accompanied by a comparatively low cytotoxicity. Recent studies of substances of this class showed a high antitumor activity. For this reason, it seemed promising to conduct further investigations, such as studies on the structure-activity relationships of structurally simplified derivatives as well as studies of the mode of action and site of action using labeled compounds.

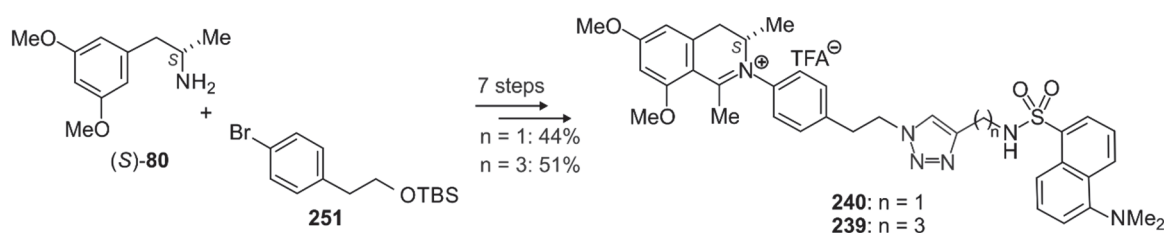
For the first time, all four stereoisomers of ancistrocladinium A (**4**) were prepared for comparative bioactivity studies by applying the synthetic sequence {Buchwald-Hartwig amination - acetylation - Bischler-Napieralski cyclization}. In particular, the naturally dominant (*M,S*) isomer **4a** and its unnatural (*P,R*) enantiomer *ent*-**4a** had very good activity against *L. donovani*, the pathogen of visceral leishmaniasis, and against *T. brucei rhodesiense*, the pathogen of African sleeping sickness, with simultaneously high selectivity indices.



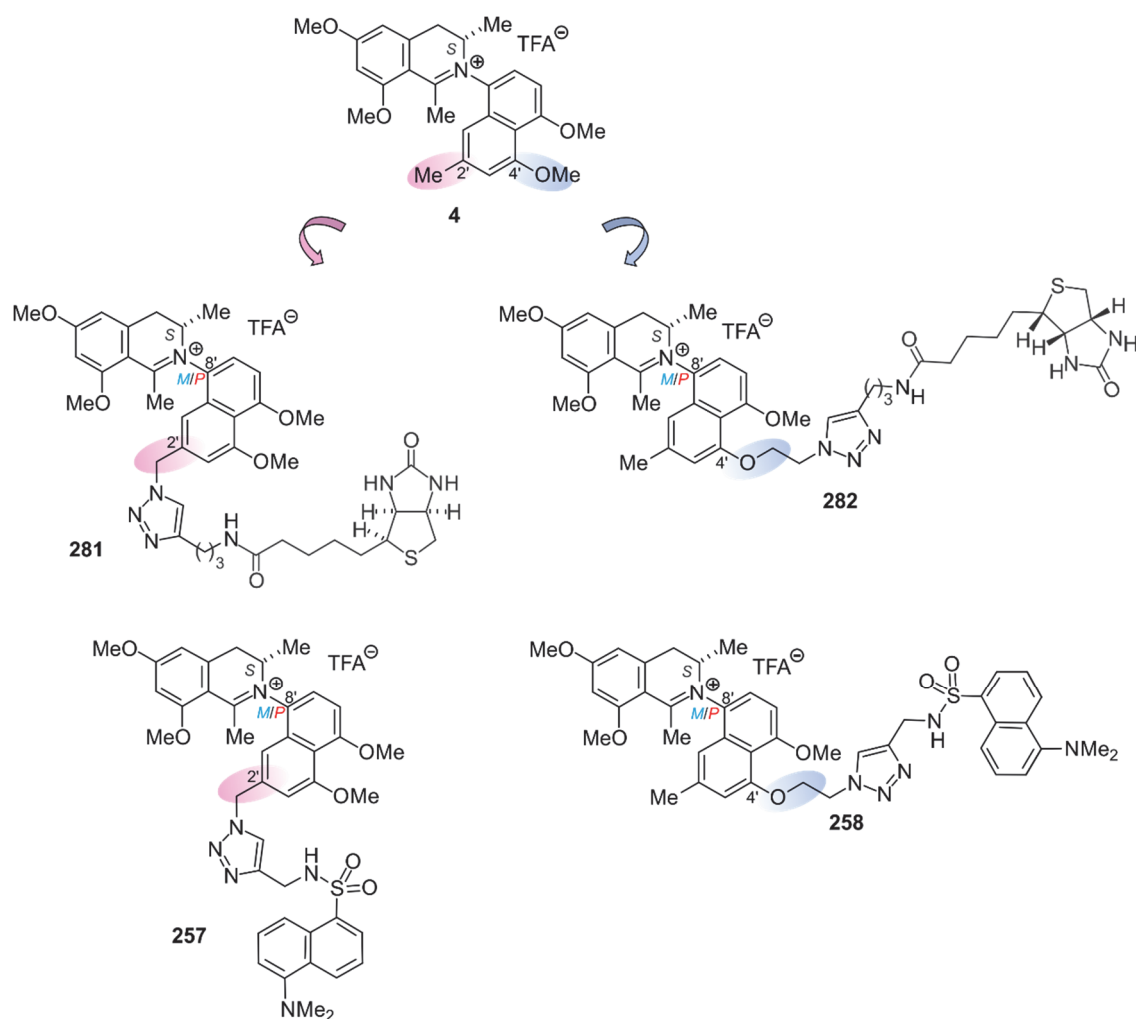
For more in-depth SAR studies, further structurally simplified derivatives were synthesized and then analyzed by our external partners for their antiinfective (Prof. R. Brun, Swiss Tropical Institute, Basel) and antitumoral effects (Prof. T. Efferth, University of Mainz, Dr. M. Chatterjee and Dr. D. Brännert, University Hospital Würzburg, Prof. S. Awale, University of Toyoma, Japan). A total of 15 compounds were synthesized, which varied both, in the isoquinoline half, by substitution of the C-1 and the C-3 position, as well as by the modification of their 'oxygenation patterns', and in the naphthalene building block. The derivatives did not reach the excellent IC_{50} values of ancistrocladinium A (**4**) against *T. brucei rhodesiense* and *L. donovani*. By contrast, the antiplasmodial activities of the simplified compounds were significantly higher than that of the natural product **4**. Most promising results were also obtained in the antitumoral tests. The growth of cells of the pancreatic cancer cell line PANC-1 was inhibited by some of the tested aryldihydroisoquinoline derivatives already in the low micro- and submicromolar concentration range.



For a better understanding of the mode of action of the *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids, our cooperation partners performed investigations on the site of action (Dr. U. Schurig and Dr. A. Masic, Zentrum für Infektionsforschung, Würzburg) and the identification of the target protein (Dr. M. Bach and Prof. A. Schlosser, Rudolf-Virchow-Zentrum, Würzburg, Dr. M. Chatterjee and Dr. D. Brunnert, Universitätsklinikum Würzburg). For this purpose, ancistrocladinium A (**4**) was functionalized with a fluorescence (as in **257** and **258**) or an affinity probe (as in **281** and **282**). Therefore, a synthetic approach to dansyl- or biotin-labeled aryldihydroisoquinolines was developed by using 'Click' chemistry.

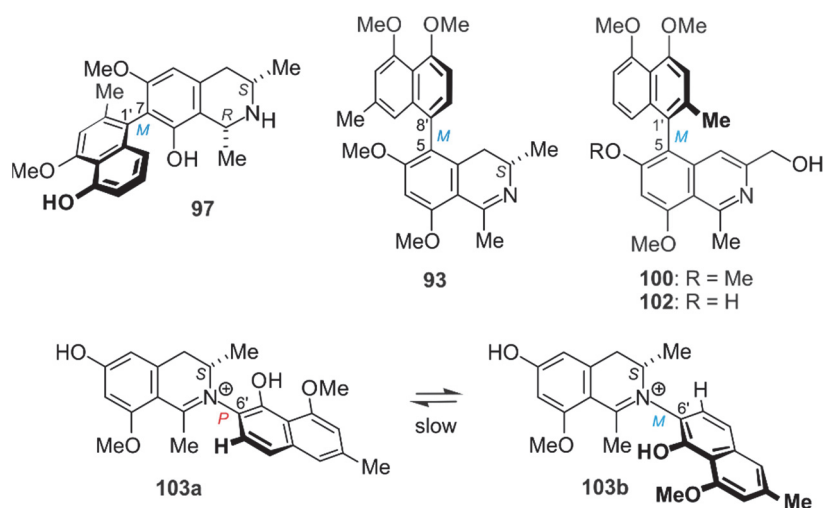


The optimized reaction conditions were then transferred to the synthesis of dansyl and biotin labeled ancistrocladinium A derivatives. For this purpose, ancistrocladinium A (**4**) was functionalized with a biotin or a dansyl residue at two positions in the molecule.

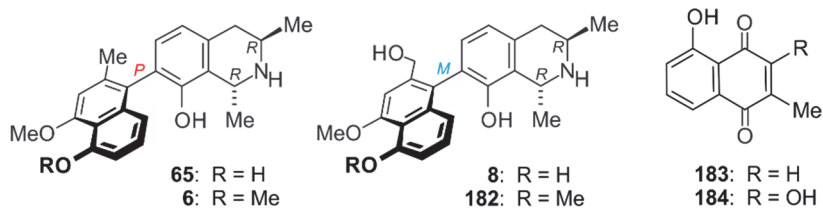


Based on the mass spectrometric data of the enriched proteins from affinity chromatography of **281** and **282**, mainly RNA-binding and mRNA-splicing proteins were identified as targets. Further investigations on the detection of RNA-splicing proteins are currently in progress.

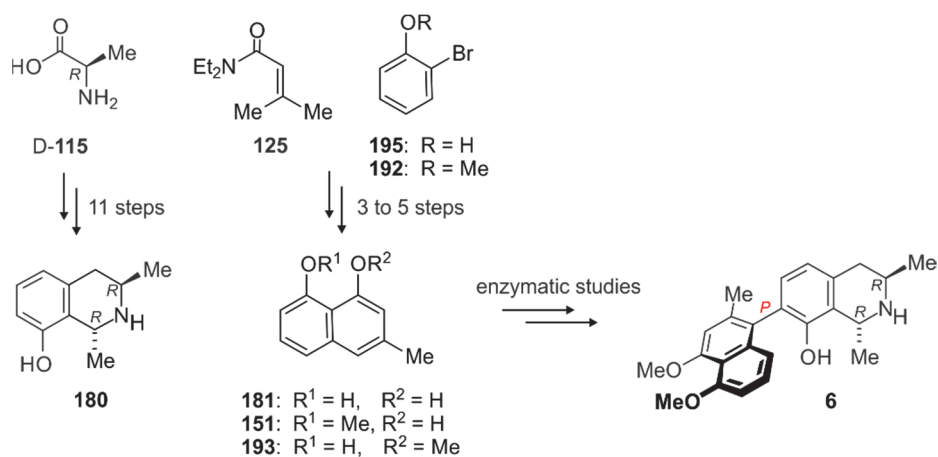
- From the twigs and bark material of the Southeast Asian Liana *A. tectorius*, M. Xu from our research group isolated a number of different minor alkaloids. In the context of this work, the structures of some of these metabolites were fully elucidated by spectroscopic and chiroptical methods. In addition to the 7,1'-coupled tetrahydroisoquinoline ancistectorine B₂ (**97**) and the 5,8'-linked dihydroisoquinoline ancistectorine D (**93**), which has a high antitumoral activity against leukemia cells, two fully aromatic alkaloids were discovered, ancistrobenomines B (**100**) and C (**102**). Furthermore, the small class of *N,C*-coupled naphthylisoquinolines was extended by the discovery of another representative.



- For the planned investigations on the biosynthesis of naphthylisoquinolines under molecular-biological aspects (e.g. identification and characterization of enzymes involved in the biosynthesis) by our cooperation partner (Prof. K. Fester, University of Leipzig), the production of alkaloids in callus cultures of *T. peltatum* were analyzed. In the course of these investigations, the identification of the already known naphthylisoquinoline alkaloids dioncophylline A (**6**), 5'-*O*-methyldioncophylline A (**65**), habropetaline A (**183**) and dioncopeltine A (**8**) and the two naphthoquinones plumbagin (**184**) and droserone (**185**) succeeded, so that these cultures can be considered as a promising source for the isolation of enzymes.



For the studies on expressed enzymes such as *O*-methyltransferases or coupling enzymes, which were obtained from *T. peltatum*, possible biosynthetic isoquinoline and naphthalene precursors for the naphthylisoquinolines were prepared for the Fester group. Comparative testing of all precursors is expected to provide information on the actual coupling precursors and on the substrate and product specificities of the enzymes.



In summary, synthetic access to structurally and pharmacologically interesting natural products has been elaborated in this work. The successful preparation of labeled *N,C*-coupled naphthylisoquinolines forms the basis for further research that will focus on target identification and elucidation of the mechanism of action of these unique alkaloids.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Apparaturen und Messgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Die Schmelzpunkte wurden an einem Thermovar-Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Fa. *Reichert* bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Drehwerte: Zur Drehwert-Bestimmung diente ein Polarimeter P-1020 der Fa. *Jasco*. Die Messungen wurden bei der Wellenlänge der Natrium-D-Line ($\lambda = 589 \text{ nm}$) durchgeführt. Die Angabe der ermittelten Drehwerte erfolgt in $^{\circ}$.

Infrarotspektroskopie (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Spektrometer FT-IR-410 der Fa. *Jasco*. $\tilde{\nu}$ bezeichnet die Wellenzahl in cm^{-1} . Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit. Alle IR-Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen. Die zu analysierende Substanz wurde dabei in Reinform (Öl, Feststoff) mit Hilfe eines ATR-Aufsatzes vermessen.

Kernresonanzspektroskopie ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur an den Spektrometern Avance-400 oder Avance III HD (400 bzw. 600 MHz für Protonenspektren und 100 bzw. 150 MHz für ^{13}C -Spektren) der Fa. *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$. Zur Kalibrierung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren dienen die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel als interner Standard: $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$, $\delta(\text{MeOD}) = 3.31$, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 2.50$. Die Eichung der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren erfolgte über das entsprechende ^{13}C -Resonanzsignale des Lösungsmittels: $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$, $\delta(\text{MeOD}) = 49.0$, $\delta(\text{DMSO-d}_6) = 39.52$. Die Auswertung der Spektren erfolgte entweder mit der Mnova-NMR-Software (*Mestrelab Research*) oder der Topspin-Software (Fa. *Bruker*). Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, doppeltes Dublett = dd, Triplett = t, Quartett = q, Quintett = quint, Septett = sep, Multipllett = m, br = breit. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Hertz (Hz).

Massenspektrometrie (MS): Elektronenstoß-Massenspektren (EI) wurden mit dem Spektrometer *Finnigan MAT-8200* bei einem Ionisationspotenzial von 70 eV aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensität der entsprechenden Signale in Prozent relativ zum Basispeak ($I = 100\%$) wieder. Zur Messung von Elektronenspray-Massenspektren (ESI), stand das micrOTOF-focus der Fa. *Bruker* bereit. Gemessen wurden die Spektren bei einer

Kapillartemperatur von 210 °C und einer Spannung von 3.5-4.0 kV mit N₂ als Tragergas. Die zu vermessenden Analyten wurden hierzu in der Regel mit CH₂Cl₂, CHCl₃ oder in MeOH gelöst. Die Matrix-unterstützten Massenspektren (MALDI) wurden mit dem Gerät Autoflex II der Fa. *Bruker* aufgezeichnet. Als Matrix diente DHB (Dihydroxybenzoesäure, Fa. *Bruker*).

Elementaranalyse (CHNS): Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg mit Hilfe des Gerätes *Leco-CHNS-932* durchgeführt.

Ultraviolett-Spektroskopie (UV-Vis): Für die Aufnahme der UV-Vis-Spektren stand das Spektrophotometer Cary 50 Conc der Fa. *Varian* bereit. Die Messungen wurden jeweils im angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Konzentration der Messlösungen betrug in der Regel ca. 1 mg/100mL. Die Wellenlängen (λ) und Extinktionskoeffizienten ($\log \epsilon$) der Absorptionsmaxima sind angegeben. In seltenen Fällen erfolgte die Angabe von λ_{\max} jeweils relativ zur stärksten Absorptionsbande.

Circular dichroismus-Spektroskopie (CD): Offline-CD-Spektren wurden an einem J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der dazugehörigen *Jasco*-Software verarbeitet. Die Scangeschwindigkeit betrug in der Regel 200 nm min⁻¹ bei einer Bandbreite von 1.0 nm sowie einer Antwortzeit von 0.25 s. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta \epsilon$ [cm² mol⁻¹] bei einer gegebenen Wellenlänge λ [nm] wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel bestimmt. Zur Korrektur der gemessenen Spektren wurde jeweils das Spektrum des verwendeten reinen Lösungsmittels subtrahiert. Die erhaltenen CD-Kurven wurden mit einem Smoothing-Faktor von 5-21 geglättet.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Aluminiumfolien-60-F₂₅₄ der Fa. *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte je nach Anforderung durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm, durch Anfärben mit Anisaldehyd-Lösung, Ninhydrin-Lösung, Kaliumpermanganat-Lösung, Vanillin-Lösung oder Molybdatophosphorsäure-Reagenz.

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (*SF*): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel (Korngröße: 0.063–0.200 mm oder 0.032–0.063 mm) der Fa. *Merck* sowie Sephadex-LH20-Material der Fa. *Amersham* verwendet. Die Desaktivierung des Kieselgels erfolgte durch

Zugabe von 7.5 Gewichtsprozent konz. NH_3 . Die Säulen wurden nass befüllt. Die Angabe der Fließmittelzusammensetzungen erfolgt in allen Fällen in Volumeneinheiten.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Analyse von Proben mittels HPLC wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Firma *Jasco* durchgeführt (Entgasungseinheit DG-2080-53 oder CD-2080-54, Mischer LG-980-02S oder LG-2080-04, Pumpe PU-1580, Probengeber AS-2055, Diodenarray-Detektor MD-2010). Zur Auswertung der Messergebnisse wurden die Programmpakete 'Galaxie' der Fa. *Agilent* verwendet. Die verwendeten Lösungsmittelsysteme, Gradienten und Säulen sind in den entsprechenden Kapiteln detailliert beschrieben. Die Abkürzung ' t_R ' bezeichnet die Retentionszeit einer Verbindung.

HPLC-CD-Kopplung: Das HPLC-System der Fa. *Jasco* bestand aus einer PU-1580-Pumpe, einem DG-2080-53-Entgaser, einem LG-980-02S-Gradientenmischer, einem AS-2055-Probengeber und einem Diodenarray-Detektor MD-2010. Als CD-Detektor wurde ein J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*), das mit einer über ein Motorventil 7010 (Fa. *Besta*) geschalteten 5-mm-Standardflusszelle der Fa. *Jasco* betrieben wurde. Säulen, Lösungsmittelsysteme und UV-Messbereich wurden den Analyten entsprechend angepasst und sind in den jeweiligen Kapiteln detailliert beschrieben. Die Messung der Online-CD-Spektren erfolgte im 'stopped-flow'-Modus mit drei bis zehn Akkumulationen im angegebenen Wellenlängenbereich, bei einer Scangeschwindigkeit von $200\text{-}500\text{ nm min}^{-1}$, einer Antwortzeit von $0.5\text{-}1.0\text{ s}$ und einer Bandbreite von $0.5\text{-}1.0\text{ nm}$. Das aus diesen Messungen gemittelte Spektrum wurde durch Subtraktion des CD-Spektrums des jeweiligen Laufmittelgemisches basislinienkorrigiert und mit einem Smoothing-Faktor von 5-21 geglättet.

1.3 Chemikalien

Lösungsmittel: Wasser (H_2O) für die HPLC wurde über eine Milli-Q-Anlage der Fa. *Millipore* gereinigt und deionisiert. Acetonitril (MeCN) und Methanol (MeOH) für die HPLC (Chromanorm[®], HPLC gradient grade, VWR International) wurden ebenso wie Trifluoressigsäure (TFA, Fa. *Sigma-Aldrich*) gekauft und ohne weitere Reinigung verwendet. Für die HPLC wurden die Laufmittel durch vorheriges 15 min Einleiten von Argon entgast. Für die Säulenchromatographie eingesetzten Lösungsmittel Dichlormethan (CH_2Cl_2), Essigsäureethylester (EtOAc), *n*-Hexan (*n*-Hex), Diethylether (Et_2O) und Methanol (MeOH) wurden kommerziell erworben und vor Verwendung destillativ gereinigt. Für alle Versuche wurden destillierte oder absolutierte (abs.) Lösungsmittel verwendet. Die Reinigung und Trocknung erfolgte nach Standardverfahren und unter Schutzgas.^[265,266] Die absolutierten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb (3Å) und unter Schutzgasatmosphäre gelagert.

Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über CaH_2 , unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Versuche mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre und unter Anwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Sonstige Chemikalien: Die für die Synthesen verwendeten Reagenzien wurden bei den Firmen *Sigma-Aldrich*, *ABCR*, *Alfa Aesar*, *TCI*, *Merck* oder *Fluka* erworben.

2 Strukturaufklärung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden aus *A. tectorius*

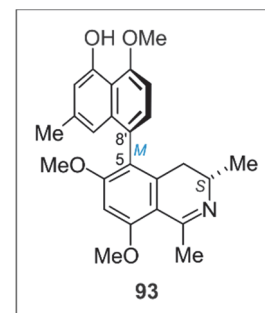
2.1 Pflanzenmaterial

Das Astrindenmaterial von *Ancistrocladus tectorius* wurde von Dr. Minjuan Xu im August 2004 in der Region Ledong in der chinesischen Provinz Hainan gesammelt. Ein Herbarexemplar wurde in der Peking Universität unter der Nummer HN-033 hinterlegt.

2.2 Ancistectorin D (93)

Farbloser, amorpher Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = +70.0^\circ$ (c = 0.44, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3384$ (br), 2948 (m), 1685 (s), 1635 (m), 1583 (s), 1457 (m), 1435 (m), 1389 (m), 1361 (m), 1336 (m), 1294 (m), 1221 (m), 1220 (s), 1130 (m), 1088 (m), 968 (w), 825 (m), 800 (m), 719 (m), 606 (w), 559 (w) cm^{-1} .

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 214 (-6.0)$, 231 (+5.6), 250 (-2.9), 311 (+1.0), 321 (+1.4), 355 (+0.6) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.24 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.29 (dd, $J = 16.9$ Hz, 9.9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax-4}}$), 2.71 (dd, $J = 16.9$ Hz, 5.5 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq-4}}$), 2.82 (s, 3H, 1- CH_3), 3.77 – 3.84 (m, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, 6- OCH_3), 4.11 (s, 3H, 5'- OCH_3), 4.15 (s, 3H, 8- OCH_3), 6.47 (s, 1H, H-1'), 6.67 (d, $J = 1.2$ Hz, H-3'), 6.84 (s, 1H, H-7), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD): $\delta = 17.9$ (3- CH_3), 21.9 (2'- CH_3), 25.1 (1- CH_3), 32.7 (C-4), 49.1 (C-3), 56.9 (5'- OCH_3), 57.1 (8- OCH_3), 57.2 (6- OCH_3), 96.0 (C-7), 104.4 (C-6'), 109.9 (C-9), 113.4 (C-3'), 114.8 (C-10'), 116.4 (C-1'), 123.6 (C-5), 126.3 (C-8'), 129.5 (C-7'), 137.1 (C-9'), 139.6 (C-2'), 141.6 (C-10), 156.3 (C-4'), 157.9 (C-5'), 166.4 (C-6), 168.6 (C-8), 176.0 (C-1) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (29), 405 $[\text{M}]^+$ (100), 404 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (29), 391 (6), 390 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (54).

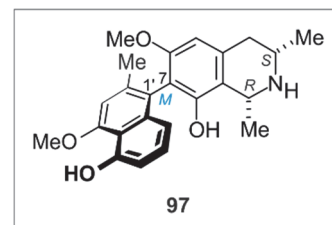
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.20128; gem. 355.15657.

Tabelle 23. NMR-Daten von **93** in MeOD; ¹H-NMR (600 MHz) und ¹³C-NMR (150 MHz).

Position	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	HMBC	COSY
1		176.0	1-CH ₃ , (7)	
3	3.77 – 3.84 (m)	49.1	4 _{ax} , 4 _{eq} , 3-CH ₃	4 _{ax} , 4 _{eq} , 3-CH ₃
4 _{ax}	2.29 (dd, 16.9, 9.9)	32.7	3-CH ₃ , 3, 9, 5, 10	3
4 _{eq}	2.71 (dd, 16.9, 5.5)		3-CH ₃ , 3, 9, 5, 10	3
5		123.6	4 _{ax} , 4 _{eq} , 7, 7'	
6		166.4	7, 6-OCH ₃	
7	6.84 (s)	96.0	9, 8, 6, 5, 6-OCH ₃ , 8-OCH ₃ , (1)	6-OCH ₃ , 8-OCH ₃
8		168.6	7, 8-OCH ₃	
9		109.0	7, 4 _{ax} , 4 _{eq} , 1-CH ₃	
10		141.6	4 _{ax} , 4 _{eq}	
1'	6.47 (s)	116.4	2'-CH ₃ , 3', 8', 9', (4')	2'-CH ₃ , 3'
2'		139.6	2'-CH ₃	
3'	6.67 (d, 1.2)	113.4	2'-CH ₃ , (10'), 4', 1'	2'-CH ₃ , 1'
4'		156.3	3', (1')	
5'		157.9	6', 7', 5'-OCH ₃	
6'	6.94 (d, 7.9)	104.4	10', 5', 8', 7', (9'), (5'-OCH ₃)	7', 5'-OCH ₃
7'	7.10 (d, 7.9)	129.5	6', 5', 5, 9', (10')	6'
8'		126.3	6', 1'	
9'		137.1	7', 1', (6')	
10'		114.8	6', (7'), (3')	
1-CH ₃	2.82 (s)	25.1	9, 1	
3-CH ₃	1.21 (d, 6.7)	17.9	4, 3	3
6-OCH ₃	3.84 (s)	57.2	6, 7	7
8-OCH ₃	4.15 (s)	57.1	8, 7	7
2'-CH ₃	2.24 (s)	21.9	1', 3', 2'	1', 3'
5'-OCH ₃	4.11 (s)	56.9	5', (6')	6'

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[54]

2.3 Ancistectorin B₂ (97)



Farbloser, amorpher Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = +62.3^\circ$ ($c = 0.77$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2941$ (w), 2846 (w), 1683 (s), 1613 (m), 1581 (m), 1458 (m), 1428 (m), 1389 (m), 1366 (m), 1340 (m), 1200 (s), 1135 (s), 958 (w), 834 (w), 799 (w), 721 (w) cm^{-1} .

CD (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 209$ (-10.5), 231 (+11.8), 250 (-0.3), 281 (+0.4), 315 (-0.7), 339 (+0.3) nm.

¹H-NMR (600 MHz, MeOD): $\delta = 1.53$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 1-CH₃), 2.15 (s, 3H, 2'-CH₃), 3.02 (m, 2H, H-4), 3.53 (m, 1H, H-3), 3.59 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.12 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4.69 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-1), 6.53 (s, 1H, H-5), 6.63 (dd, $J = 8.4$ Hz, 0.9 Hz, 1H, H-8'), 6.70 (dd, $J = 7.7$ Hz, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 6.92 (s, 1H, H-3'), 7.10 (dd, $J = 8.4$ Hz, 7.7 Hz, 1H, H-7') ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, MeOD): $\delta = 18.8$ (3-CH₃), 19.7 (1-CH₃), 20.6 (2'-CH₃), 35.5 (C-4), 51.2 (C-3), 52.4 (C-1), 56.1 (6-OCH₃), 56.7 (4'-OCH₃), 103.8 (C-5), 108.2 (C-3'), 110.4 (C-6'), 114.5 (C-9), 115.2 (C-10'), 115.2 (C-7), 117.2 (C-8'), 122.4 (C-1'), 128.5 (C-7'), 134.9 (C-10), 137.9 (C-2'), 137.9 (C-9'), 153.7 (C-8), 156.0 (C-5'), 157.6 (C-4'), 159.0 (C-6) ppm.

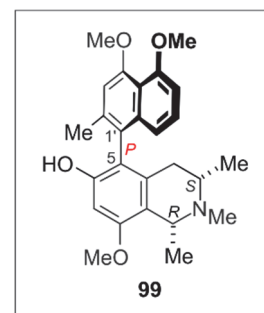
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 393 [M]⁺ (10), 379 [M-CH₃+H]⁺ (25), 378 [M-CH₃]⁺ (100), 363 [M-CH₃-CH₃]⁺ (14), 189 (22).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₄H₂₈NO₄ [M+H]⁺ 394.20128; gem. 394.20128.

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[54]

2.4 *Ancistroclin* (**99**)

Blassgelber, amorpher Feststoff.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3384 (br), 2923 (w), 1677 (s), 1596 (s), 1460 (m), 1397 (m), 1362 (m), 1333 (m), 1297 (m), 1262 (m), 1203 (s), 1174 (m), 1130 (m), 1094 (m), 1077 (m), 981 (w), 832 (m), 798 (w), 750 (m), 719 (m), 458 (w), 410 (w) cm^{-1} .

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 197 (+10.0), 212 (-8.0), 215 (-6.7), 221 (-7.8), 237 (+7.6) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): δ = 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 3- CH_3), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1- CH_3), 2.15 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.17 (dd, J = 17.3, 3.3 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{eq-4}}$), 2.42 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ax-4}}$), 3.01 (s, 3H, $N\text{-CH}_3$), 3.13 – 3.22 (m, 2H, H-3), 3.92 (s, 3H, 8- OCH_3), 3.92 (s, 3H, 5'- OCH_3), 3.97 (s, 3H, 4'- OCH_3), 4.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H-1), 6.63 (s, 1H, H-7), 6.76 (dd, J = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-8'), 6.87 (dd, J = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-6'), 6.93 (s, 1H, H-3'), 7.21 (dd, J = 8.4 Hz, 7.8 Hz, 1H, H-7') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD): δ = 18.1 (3- CH_3), 20.0 (1- CH_3), 20.5 (2'- CH_3), 32.9 (C-4), 41.7 ($N\text{-CH}_3$), 56.1 (8- OCH_3), 56.8 (4'- OCH_3), 56.9 (5'- OCH_3), 60.3 (C-3), 61.9 (C-1), 99.3 (C-7), 107.2 (C-6'), 110.4 (C-3'), 114.4 (C-9), 117.8 (C-10'), 118.4 (C-5), 1178.6 (C-8'), 124.6 (C-1'), 127.9 (C-7'), 134.4 (C-10), 137.9 (C-9'), 138.1 (C-2'), 157.0 (C-6) 157.2 (C-8), 158.1 (C-4'), 158.9 (C-5') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 421 [M] $^+$ (2), 420 [M-H] $^+$ (5), 407 [$\text{M-CH}_3\text{+H}$] $^+$ (29), 406 [M-CH_3] $^+$ (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ [M+H] $^+$ 422.23258; gem. 422.23279.

Tabelle 24. NMR-Daten von **99** in MeOD; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz).

Position	^1H [ppm] (J [Hz])	^{13}C [ppm]	HMBC	COSY
1	4.66 (q, 6.6)	61.9	1- CH_3 , $N\text{-CH}_3$, 9, 10, 8, (3)	1- CH_3

3	3.13 – 3.22 (m)	60.3	4 _{ax} , 4 _{eq} , <i>N</i> -CH ₃	4 _{ax} , 4 _{eq} , 3-CH ₃
4 _{ax}	2.42 (dd, 17.3, 10.9)	32.9	3-CH ₃ , 3, 9, 5, 10	3
4 _{eq}	2.17 (dd, 17.3, 3.3)		3-CH ₃ , 9, 5, 10	3
5		118.4	4 _{eq} , 7	
6		157.0	7	
7	6.63 (s)	99.3	9, 8, 6, 5, 1, 1'	4, 8-OCH ₃
8		157.2	7, 8-OCH ₃	
9		114.4	7, 1-CH ₃ , 1	
10		134.4	4 _{ax} , 4 _{eq} , 1	
1'		124.6	2'-CH ₃ , 3', 8'	
2'		138.1	2'-CH ₃ , 3'	
3'	6.93 (s)	110.4	2'-CH ₃ , 10', 4', 1', 2'	2'-CH ₃ , 4'-OCH ₃
4'		158.1	3', 4'-OCH ₃	
5'		158.9	6', 7', 5'-OCH ₃	
6'	6.87 (dd, 7.8, 0.9)	107.2	10', 5', 8', 7', (5'-OCH ₃)	7', 5'-OCH ₃ , 2'-CH ₃
7'	7.21 (dd, 8.4, 7.8)	127.9	6', 5', 9', 10'	6', 8'
8'	6.76 (dd, 8.4, 0.9)	118.6	6', 10', 9', 1'	7'
9'		137.9	7', 8'	
10'		117.8	6', 8', 3'	
1-CH ₃	1.72 (d, 6.6)	20.0	1, 9	1
<i>N</i> -CH ₃	3.01 (s)	41.7	1, 3	
3-CH ₃	1.25 (d, 6.6)	18.1	3, 4	3
8-OCH ₃	3.92 (s)	56.1	8	7

2'-CH ₃	2.15 (s)	20.5	1', 3', 2'	3'
4'-OCH ₃	3.97 (s)	56.8	4'	3'
5'-OCH ₃	3.92 (s)	56.9	5'	6'

Tabelle 25. Vergleich der NMR-Daten [¹H-NMR (600 MHz, MeOD) und ¹³C-NMR (150 MHz, MeOD)] der beiden Fraktionen von **99** mit den veröffentlichten Daten.

Position	99 (acid)		99 (neutral)		99 ^[185]		99 ^[175]
	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])
1	4.66 (q, 6.6)	61.9	3.78 – 3.84 (m)	58.9	3.74 (m)	57.2	3.67 (m)
3	3.13 – 3.22 (m)	60.3	2.29 – 2.38 (m)	56.8	2.30 (m)	55.0	2.22 (m)
4 _{ax}	2.42 (dd, 17.3, 10.9)	32.9	2.07 (dd, 16.3, 10.1)	36.2	2.10 (dd, 16.0, 10.8)	36.1	2.05 (m)
4 _{eq}	2.17 (dd, 17.3, 3.3)		1.88 (dd, 16.3, 3.1)		1.87 (dd, 16.0, 2.8)		1.85 (dd, 15.9, 2.7)
5		118.4		120.3		121.2	
6		157.0		154.9		152.2	
7	6.63 (s)	99.3	6.50 (s)	98.2	6.51 (s)	96.4	6.44 (s)
8		157.2		157.6		156.8	
9		114.4		117.7		115.6	
10		134.4		136.9		136.7	
1'		124.6		126.1		121.7	

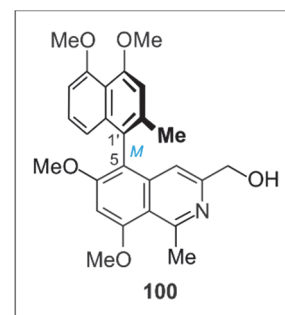
2'		138.1		138.1		138.3	
3'	6.93 (s)	110.4	6.92 (s)	110.5	6.78 (s)	109.0	6.76 (s)
4'		158.1		157.9		157.2	
5'		158.9		158.6		157.6	
6'	6.87 (dd, 7.8, 0.9)	107.2	6.85 (dd, 7.6, 0.8)	107.0	6.85 (dd, 8.4, 1.2)	106.0	6.74 (dd, 7.8, 0.5)
7'	7.21 (dd, 8.4, 7.8)	127.9	7.18 (8.5, 7.6)	127.5	7.19 (dd, 7.9, 8.1)	127.3	7.15 (dd, 8.4, 7.8)
8'	6.76 (dd, 8.4, 0.9)	118.6	6.78 (dd, 8.5, 0.8)	119.2	6.73 (dd, 8.4, 1.2)	117.8	6.78 (dd, 8.4, 0.8)
9'		137.9		137.8		136.9	
10'		117.8		117.7		116.5	
1-CH ₃	1.72 (d, 6.6)	20.0	1.45 (d, 6.3)	22.2	1.43 (d, 6.8)	22.9	1.37 (d, 6.2)
<i>N</i> -CH ₃	3.01 (s)	41.7	2.43	41.5	2.42 (s)	41.2	2.36 (s)
3-CH ₃	1.25 (d, 6.6)	18.1	0.95 (d, 6.3)	20.5	0.94 (d, 6.8)	21.2	0.89 (d, 6.2)
8-OCH ₃	3.92 (s)	65.1	3.86 (s)	55.6	3.86 (s)	55.3	3.80 (s)
2'-CH ₃	2.15 (s)	20.5	2.14 (s)	20.6	2.16 (s)	20.6	2.10 (s)
4'-OCH ₃	3.97 (s)	56.8	3.97 (s)	56.9	3.97 (s)	56.4	3.95 (s)
5'-OCH ₃	3.92 (s)	56.9	3.93 (s)	56.9	3.93 (s)	56.5	3.91 (s)

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[175,185]

2.5 *Ancistrobenomin B (100)*

Blass gelber, amorpher Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -6.8^\circ$ ($c = 0.31$, MeOH).



UV/Vis (MeOH): λ_{\max} ($\log \epsilon$) = 227 (1.46), 259 (1.31), 309 (1.09), 319 (1.07), 335 (1.07) nm.

IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2846$ (w), 1671 (s), 1614 (m), 1584 (m), 1558 (m), 1470 (m), 1388 (w), 1344 (s), 1263 (m), 1202 (s), 1120 (s), 962 (w), 835 (w), 800 (w), 721 (w) cm^{-1} .

CD (MeOH): λ_{\max} ($\Delta \epsilon$) = 206 (-3.9), 218 (-2.0), 223 (-3.7), 249 (+3.3), 262 (+3.5), 301 (-1.8) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): $\delta = 2.01$ (s, 3H, 2'-CH₃), 3.30 (s, 3H, 1-CH₃), 3.94 (s, 3H, 5'-OCH₃), 3.96 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4.28 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.57 (s, 2H, 3-CH₂OH), 6.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8'), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6'), 6.98 (s, 1H, H-3'), 6.98 (s, 1H, H-4), 7.12 (dd, $J = 7.9$ Hz, 8.4 Hz, 1H, H-7'), 7.28 (s, 1H, H-7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD): $\delta = 20.4$ (2'-CH₃), 23.6 (1-CH₃), 56.8 (4'-OCH₃), 57.0 (5'-OCH₃), 57.3 (6-OCH₃), 57.4 (8-OCH₃), 60.7 (3-CH₂OH), 98.4 (C-7), 107.3 (C-6'), 110.1 (C-3'), 114.9 (C-9), 116.4 (C-5), 117.0 (C-4), 117.9 (C-10'), 118.7 (C-8'), 122.8 (C-1'), 128.1 (C-7'), 138.0 (C-2'), 138.0 (C-9'), 141.9 (C-10), 145.2 (C-3), 158.6 (C-4'), 159.0 (C-5'), 159.3 (C-1), 164.4 (C-8), 166.5 (C-6) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 434 [M+H]⁺ (28), 433 [M]⁺ (100), 432 [M-H]⁺ (55), 404 (13).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₆H₂₈NO₅ [M+H]⁺ 434.19620; gem. 434.19675.

Tabelle 26. NMR-Daten von **100** in MeOD; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) und $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz).

Position	^1H [ppm] (J [Hz])	^{13}C [ppm]	HMBC	COSY
1		159.3	1-CH ₃	
3		145.2	3-CH ₂ OH, 4	

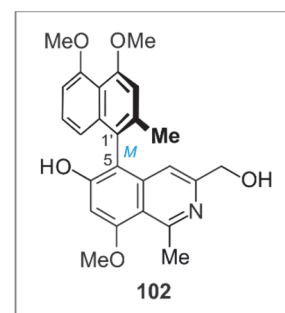
4	6.98 (s)	117.0	3-CH ₂ OH, 3, 9, 5	3-CH ₂ OH
5		116.4	7, 4	
6		166.5	7, 6-OCH ₃	
7	7.28 (s)	98.4	5, 6, 8, 9	6-OCH ₃ , 8-OCH ₃
8		164.4	7, 8-OCH ₃	
9		114.9	1-CH ₃ , 4, 7	
10		141.9		
1'		122.8	2'-CH ₃ , 3', 8'	
2'		138.0	2'-CH ₃	
3'	6.98 (s)	110.1	2'-CH ₃ , 10', 4', 1'	2'-CH ₃ , 4'-OCH ₃
4'		158.6	3', 4'-OCH ₃	
5'		159.0	6', 7', 5'-OCH ₃	
6'	6.86 (d, 7.9)	107.3	10', 5', 8', 7'	8', 7', 5'-OCH ₃
7'	7.12 (dd, 8.4, 7.9)	128.1	6', 5', 9'	6', 8'
8'	6.53 (d, 8.4)	118.7	6', 10', 9', 1'	7', 6'
9'		138.0	7', 8'	
10'		117.9	6', 8', 3'	
1-CH ₃	3.30 (s)	23.6	1, 9	
3-CH ₂ OH	4.57 (s)	60.7	4, 3	4
6-OCH ₃	3.96 (s)	57.3	6	7
8-OCH ₃	4.28 (s)	57.4	8	7
2'-CH ₃	2.01 (s)	20.4	1', 3', 2'	3'
4'-OCH ₃	4.01 (s)	56.8	4'	3'
5'-OCH ₃	3.94 (s)	57.0	5'	6'

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[50]

2.6 Ancistrobenomin C (**102**)

Blass gelber, amorpher Feststoff.

$[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$ (c = 0.73, MeOH).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2941$ (m), 1670 (s), 1614 (s), 1558 (m), 1491 (w), 1465 (m), 1373 (m), 1338 (m), 1263 (m), 1203 (s), 1117 (m), 1076 (m), 976 (m), 836 (m), 813 (m), 799 (m), 737 (m), 703 (w) cm^{-1} .

CD (MeOH): λ_{max} ($\Delta\epsilon$) = 195 (-3.1), 217 (-8.1), 246 (+7.7), 260 (+6.3), 294 (-1.1) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): $\delta = 2.06$ (s, 3H, 2'-CH₃), 3.25 (s, 3H, 1-CH₃), 3.94 (s, 3H, 5'-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4.17 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.56 (s, 2H, 3-CH₂OH), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8'), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6'), 6.93 (s, 1H, H-4), 6.99 (s, 1H, H-3'), 7.05 (s, 1H, H-7), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 8.4 Hz, 1H, H-7')

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD): $\delta = 20.4$ (2'-CH₃), 23.4 (1-CH₃), 56.8 (4'-OCH₃), 57.0 (5'-OCH₃), 57.1 (8-OCH₃), 60.7 (3-CH₂OH), 102.5 (C-7), 107.3 (C-6'), 110.2 (C-3'), 114.4 (C-5), 115.0 (C-9), 116.8 (C-4), 118.0 (C-10'), 118.7 (C-8'), 122.2 (C-1'), 128.2 (C-7'), 138.2 (C-9'), 138.6 (C-2'), 143.1 (C-10), 145.4 (C-3), 158.1 (C-1), 158.8 (C-4'), 159.0 (C-5'), 163.4 (C-8), 165.5 (C-6) ppm.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₆NO₅ [M+H]⁺ 420.18055; gem. 420.17819.

Tabelle 27. NMR-Daten von **102** in MeOD; ^1H -NMR (600 MHz) und ^{13}C -NMR (150 MHz).

Position	^1H [ppm] (J [Hz])	^{13}C [ppm]	HMBC	COSY
1		158.1	1-CH ₃ , 7	
3		145.4	3-CH ₂ OH, 4	
4	6.93 (s)	116.8	3-CH ₂ OH, 3, 9, 5	3-CH ₂ OH, 1-CH ₃
5		114.4	7, 4	
6		165.5	7	
7	7.05 (s)	102.5	5, 6, 8, 9, 1, 1'	8-OCH ₃
8		163.4	7, 8-OCH ₃	
9		115.0	1-CH ₃ , 4, 7	
10		143.1		
1'		122.2	2'-CH ₃ , 3', 8', 7'	
2'		138.6	2'-CH ₃	
3'	6.99 (s)	110.2	2'-CH ₃ , 10', 4', 1'	2'-CH ₃ , 4'-OCH ₃
4'		158.8	3', 4'-OCH ₃	
5'		159.0	6', 7', 8', 5'-OCH ₃	
6'	6.87 (d, 7.7)	107.3	(10'), 6', 5', 9'	(8'), 7', 5'-OCH ₃
7'	7.14 (dd, 8.4, 7.7)	128.2	6', 5', 9', 10', 1'	6', 8'
8'	6.61 (d, 8.4)	118.7	6', 10', 9', 1'	7', (6')
9'		138.2	7', 8'	
10'		118.0	6', 8', 3', (7')	
1-CH ₃	3.25 (s)	23.4	1, 9	4
3-CH ₂ OH	4.56 (s)	60.7	4, 3	4
8-OCH ₃	4.17 (s)	57.1	8	7

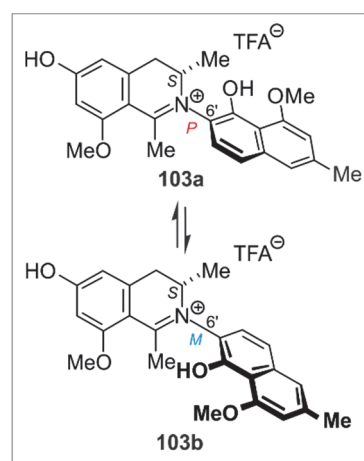
2'-CH ₃	2.06 (s)	20.4	1', 3', 2'	3'
4'-OCH ₃	4.01 (s)	56.8	4'	3'
5'-OCH ₃	3.94 (s)	57.0	5'	6'

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[50]

2.7 6-O-Demethylancistrocladinium B (**103**)

Brauner, amorpher Feststoff.

$[\alpha]_D^{21} = -68.5^\circ$ (c = 0.134, MeOH).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3193$ (w), 2976 (w), 2932 (w), 1666 (s), 1439 (m), 1376 (m), 1322 (m), 1279 (m), 1186 (s), 1132 (s), 949 (m), 841 (m), 900 (m), 723 (m), 613 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₄H₂₆NO₄ [M]⁺ 392.18563; gem. 392.18564.

Die Untersuchung der beiden Atrop-Diastereomere **103a** und **103b** erfolgte mittels analytischer HPLC unter Verwendung einer *Waters* Symmetry-C₁₈-Säule (4.6 × 250 mm, 5 μm), mit H₂O (0.05% TFA) (A) und MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines isokratischen Gradienten (45% A und 55% B) bei einer Flußrate von 0.8 mL/min und UV-Detektion bei 230 nm.

Atrop-Diastereomer **103a**: Retentionszeit $t_R = 11.7$ min.

Atrop-Diastereomer **103b** Retentionszeit $t_R = 14.0$ min.

(P)-6-*O*-Demethylancistrocladinium B (**103a**)

CD (MeOH): λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) = 193 (-9.4), 200 (-1.5), 202 (-5.5), 207 (+1.1), 211 (-1.6), 220 (+12.9), 229 (+0.7), 240 (+5.0), 264 (-3.1), 283 (0), 321 (-4.7), 359 (+1.8), 385 (-1.1) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): δ = 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.52 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.63 (s, 3H, 1-CH₃), 3.00 (dd, J = 16.6 Hz, 2.6 Hz, 1H, H_{eq}-4), 3.61 (dd, J = 16.6 Hz, 6.1 Hz, 1H, H_{ax}-4), 3.99 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.12 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4.42 – 4.45 (m, 1H, H-3), 6.52 (m, 1H, H-5), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-7), 7.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-3'), 7.35 (s, 1H, H-1'), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-7'), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD): δ = 14.7 (3-CH₃), 22.0 (2'-CH₃), 23.4 (1-CH₃), 35.1 (4-CH₂), 56.7 (8-OCH₃), 57.0 (4'-OCH₃), 60.8 (3-CH), 99.7 (C-7), 109.3 (C-3'), 109.8 (C-9), 110.5 (C-5), 114.0 (C-10'), 121.6 (C-8'), 121.7 (C-1'), 122.5 (C-6'), 125.2 (C-7'), 138.5 (C-9'), 140.7 (C-2'), 142.2 (C-10), 149.7 (C-5'), 158.0 (C-4'), 166.3 (C-8), 169.5 (C-6) 176.4 (C-1) ppm.

(M)-6-*O*-Demethylancistrocladinium B (**103b**)

CD (MeOH): λ_{\max} ($\Delta\epsilon$) = 198 (-13.7), 209 (+0.2), 1216 (-13.6), 230 (+17.7), 241 (-12.5), 327 (+6.4), 378 (-6.9) nm.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD): δ = 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.52 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.54 (s, 3H, 1-CH₃), 2.98 (dd, J = 16.4 Hz, 2.6 Hz, 1H, H_{eq}-4), 3.66 (dd, J = 16.4 Hz, 5.9 Hz, 1H, H_{ax}-4), 3.99 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.12 (s, 3H, 4'-OCH₃), 4.33 – 4.36 (m, 1H, H-3), 6.53 (m, 1H, H-5), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-7), 6.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-3'), 7.35 (s, 1H, H-1'), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-7'), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-8') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD): δ = 15.0 (3-CH₃), 22.0 (2'-CH₃), 24.1 (1-CH₃), 34.9 (4-CH₂), 56.8 (8-OCH₃), 57.0 (4'-OCH₃), 59.7 (3-CH), 99.7 (C-7), 109.1 (C-3'), 110.0 (C-9), 110.7 (C-5), 114.7 (C-10'), 120.5 (C-8'), 121.7 (C-1'), 123.1 (C-6'), 125.4 (C-7'), 138.7 (C-9'), 140.5 (C-2'), 142.4 (C-10), 149.7 (C-5'), 158.0 (C-4'), 166.2 (C-8), 169.7 (C-6) 176.1 (C-1) ppm.

Tabelle 28. NMR-Daten von **103a** in MeOD; ¹H-NMR (600 MHz) und ¹³C-NMR (150 MHz).

Position	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	HMBC	COSY
1		176.4	1-CH ₃ , (3)	
3	4.42 – 4.45 (m)	60.8	4 _{ax} , 4 _{eq} , 3-CH ₃ , (10), (1)	4 _{ax} , 4 _{eq} , 3-CH ₃
4 _{ax}	3.61 (dd, 16.6, 6.1)	35.1	3-CH ₃ , 3, (9), 5, 10, (6)	3, 4 _{eq} , 5
4 _{eq}	3.00 (dd, 16.6, 2.6)		3-CH ₃ , (3), (9), 5, (10)	3, 4 _{ax} , 5, 7
5	6.52 (m)	110.5	4 _{ax} , 4 _{eq} , 7, 9, 6	4 _{ax} , 4 _{eq} , 7
6		169.5	5, 7	
7	6.57 (d, 2.4)	99.7	9, 8, 6, 5, (8-OCH ₃)	4 _{ax} , 5, 8-OCH ₃ ,
8		166.3	7, 8-OCH ₃	
9		109.8	5, 7, (4 _{ax}), (4 _{eq}), 1-CH ₃	
10		142.2	(3), 4 _{ax} , (4 _{eq})	
1'	7.35 (s)	121.7	(2'), 2'-CH ₃ , 3', 9', 4', 8', 2'-CH ₃ , 3' 10'	
2'		140.7	(1'), 2'-CH ₃	
3'	7.00 (d, 1.0)	109.3	2'-CH ₃ , 10', 4', 1'	2'-CH ₃ , 1', 4'-OCH ₃
4'		158.0	3', (8'), 1', 4'-OCH ₃ ,	
5'		149.7	3', 8', 1', 7'	
6'		122.5	8', 7'	
7'	7.44 (d, 8.8)	125.2	6', 5', 8', 9', 10'	8'
8'	7.48 (d, 8.8)	121.6	6', 1', 10', 9', 5', (4')	7'
9'		138.5	8', 7', 1'	
10'		114.0	8', 6', 1', 3'	
1-CH ₃	2.63 (s)	23.4	9, 1, (6'), (8)	3

3-CH ₃	1.22 (d, 6.7)	14.7	4 _{ax} , 3	3, 4
8-OCH ₃	3.99 (s)	56.7	8, 7	7
2'-CH ₃	2.52 (s)	22.0	1', 3', 2'	1', 3'
4'-OCH ₃	4.12 (s)	57.0	4'	3'

Tabelle 29. NMR-Daten von **103a** und **103b** in MeOD; ¹H-NMR (600 MHz) und ¹³C-NMR (150 MHz).

Position	103a		103b	
	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]
1		176.4		176.1
3	4.42 – 4.45 (m)	60.8	4.33 – 4.36 (m)	59.7
4 _{ax}	3.61 (dd, 16.6, 6.1)	35.1	3.66 (dd, 16.4, 5.9)	34.9
4 _{eq}	3.00 (dd, 16.6, 2.6)		2.98 (dd, 16.4, 2.6)	
5	6.52 (m)	110.5	6.53 (m)	110.7
6		169.5		169.7
7	6.57 (d, 2.4)	99.7	6.57 (d, 2.6)	99.7
8		166.3		166.2
9		109.8		110.0
10		142.2		142.4
1'	7.35 (s)	121.7	7.35 (s)	121.7
2'		140.7		140.5
3'	7.00 (d, 1.0)	109.3	6.99 (d, 1.0)	109.1
4'		158.0		158.0
5'		149.7		149.7

6'		122.5		123.1
7'	7.44 (d, 8.8)	125.2	7.33 (d, 8.7)	125.4
8'	7.48 (d, 8.8)	121.6	7.43 (d, 8.7)	120.5
9'		138.5		138.7
10'		114.0		114.7
1-CH ₃	2.63 (s)	23.4	2.54 (s)	24.1
3-CH ₃	1.22 (d, 6.7)	14.7	1.29 (d, 6.9)	15.0
8-OCH ₃	3.99 (s)	56.7	3.99 (s)	56.8
2'-CH ₃	2.52 (s)	22.0	2.52 (s)	22.0
4'-OCH ₃	4.12 (s)	57.0	4.12 (s)	57.0

3 Totalsynthese von Dioncophyllin F (104)

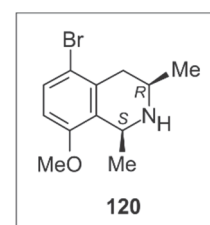
(1*R*,3*R*)-5-Brom-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**120**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu einer Lösung von 371 mg (1.0 eq, 1.38 mmol) des Dihydroisochinolins **114**^[191] in 10 mL MeOH bei 0 °C 157 mg (3.0 eq, 4.15 mmol) NaBH₄ hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt, anschließend H₂O hinzugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc, 2/1 mit 3% NEt₃), wurden 344 mg (1.27 mmol, 92%) des Tetrahydroisochinolins **120** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 344 mg (1.27 mmol, 92%).

$[\alpha]_D^{22} = -148.2^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2956$ (w), 2925 (w), 2835 (w), 1570 (m), 1458 (m), 1434 (m), 1363 (w), 1280 (s), 1046 (s), 1192 (w), 1170 (w), 1089 (m), 1067 (s), 959 (w), 923 (w), 883 (w), 797 (s), 743 (m), 683 (m), 632 (m), 605 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.30$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 2.30 (dd, $J = 16.8$ Hz, 11.0 Hz, 1H, CH₂), 2.78 – 2.92 (m, 2H, CH, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH), 6.62 (dd, $J = 8.7$ Hz, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (dd, $J = 8.7$ Hz, 0.8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2$ (CH₃), 22.3 (CH₃), 39.7 (CH₂), 48.4 (CH), 50.3 (CH), 55.4 (OCH₃), 109.8 (Ar-CH), 116.1 (Ar-C_q), 130.2 (Ar-CH), 131.4 (Ar-C_q), 136.5 (Ar-C_q), 156.3 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256/254 [M-CH₃]⁺ (96/100), 132 (15).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₂H₁₇BrNO [M+H]⁺ 270.04880; gem. 270.04891.

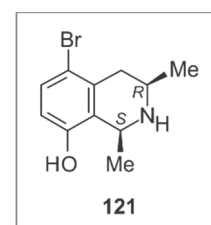
(1R,3R)-5-Brom-8-hydroxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (121)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 479 mg (1.0 eq, 1.87 mmol) des Tetrahydroisochinolins **120** in 40 mL CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 9.4 mL (5.0 eq, 9.35 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) einer BBr₃-Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben und auf Raumtemperatur gebracht. Nach 12 h Rühren wurde bei 0°C MeOH zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 40/1 → 10/1) wurden 816 mg (1.87 mmol, quant.) des Tetrahydroisochinolins **121** als gelbbraunes Öl erhalten werden.

Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 816 mg (1.87 mmol, quant.).

$[\alpha]_D^{22} = -115.6^\circ$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR) ν_{max} 3710 (w), 3237 (m), 2949 (m), 2820 (m), 2704 (m), 2523 (w), 2474 (m), 1595 (m), 1578 (m), 1375 (m), 1450 (m), 1418 (m), 1372 (m), 1326 (m), 1288 (s), 1243 (m), 1207 (m), 1094 (m), 1052 (s), 1033 (m), 1019 (m), 890 (w), 863 (w), 813 (s), 743 (w), 685 (m), 619 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.52$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 2.71 (dd, $J = 17.4$ Hz, 11.8 Hz, 1H, CH₂), 3.10 (dd, $J = 17.4$ Hz, 3.5 Hz, 1H, CH₂), 3.35 (s, 2H, NH, OH), $3.33 - 3.45$ (m, 1H, CH), 4.67 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH), 6.70 (dd, $J = 8.7$ Hz, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (dd, $J = 8.7$ Hz, 0.8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.8$ (CH₃), 19.1 (CH₃), 36.3 (CH₂), 50.6 (CH), 52.2 (CH), 114.3 (Ar-C_q), 116.6 (Ar-CH), 124.1 (Ar-C_q), 133.1 (Ar-CH), 134.3 (Ar-C_q), 155.5 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242/240 [M-CH₃]⁺ (98/100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₁H₁₅BrNO [M+H]⁺ 256.03315; gem. 256.03330.

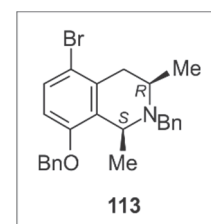
(1R,3R)-2-Benzyl-5-Brom-8-benzyloxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**113**)

Eine Suspension von 430 mg (1.0 eq, 1.68 mmol) **121**, 2.15 g (7.5 eq, 12.6 mmol) Benzylbromid und 2.73 g (5.0 eq, 8.39 mmol) Cs₂CO₃ in abs. DMF (50 mL) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration des Reaktionsgemischs wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 9/1 mit 1% NEt₃). Anschließend wurden 614 mg (1.41 mmol, 84%) der *N,O*-dibenzylierten Verbindung **113** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 614 mg (1.41 mmol, 84%).

$[\alpha]_D^{22} = -53.9^\circ$ (*c* = 0.09, MeOH).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3028$ (w), 2964 (w), 2924 (w), 1723 (w), 1680 (w), 1574 (w), 1495 (w), 1449 (m), 1372 (m), 1278 (m), 1255 (s), 1187 (w), 1158 (w), 1109 (m), 1085 (m), 1065 (m), 1027 (m), 949 (w), 906 (w), 841 (w), 796 (m), 731 (s), 694 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.19$ (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 2.54 (dd, *J* = 16.0 Hz, 8.7 Hz, 1H, CH₂), 2.76–2.88 (m, 1H, CH), 3.02 (dd, *J* = 16.0 Hz, 4.7 Hz, 1H, CH₂), 3.62 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NCH₂), 3.88 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NCH₂), 4.31 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 4.97–5.13 (m, 2H, OCH₂), 6.81 (dd, *J* = 8.8 Hz, 0.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.20–7.38 (m, 11H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 22.8$ (CH₃), 23.3 (CH₃), 37.0 (CH₂), 52.7 (CH), 54.7 (CH), 60.0 (NCH₂), 71.1 (OCH₂), 112.6 (Ar-CH), 115.8 (Ar-C_q), 127.9 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 130.1 (Ar-CH), 131.2 (Ar-CH), 132.8 (Ar-C_q), 136.8 (Ar-C_q), 138.5 (Ar-C_q), 141.3 (Ar-C_q), 155.5 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 422/420 [M-CH₃]⁺ (77/75), 331/329 (12/13), 91 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₇BrNO [M+H]⁺ 436.12705; gem. 436.12631.

4,5-Dimethoxy-2-methyl-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-naphthalin (112)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 666 mg (1.0 eq, 2.37 mmol) des Naphthalins **78**,^[128] 1.40 g (6.0 eq, 14.2 mmol) KOAc und 902 mg (1.5 eq, 3.55 mmol) Bis(pinacolato)diboran in 35 mL abs. DMF aufgenommen und 20 min unter Ultraschall entgast. Nach Zugabe von 274 mg (0.1 eq, 237 μ mol) Pd(PPh₃)₄ wurde erneut 20 min unter Ultraschall entgast und anschließend wurde das Reaktionsgemisch in einem vorgeheizten Ölbad über Nacht auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde EtOAc zur Reaktionsmischung hinzugegeben, über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 4/1) wurden 600 mg (1.83 mmol, 77%) des Boronsäureesters **112** als farbloser Schaum erhalten.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 600 mg (1.83 mmol, 77%).

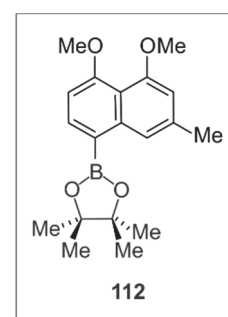
IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2931 (w), 2836 (w), 1738 (w), 1621 (w), 1578 (s), 1462 (m), 1323 (s), 1272 (s), 1240 (m), 1196 (w), 1176 (m), 1138 (s), 1086 (s), 1027 (s), 976 (m), 965 (m), 871 (m), 849 (m), 829 (m), 696 (m), 674 (m), 634 (m), 603 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 12H, CH₃), 2.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 6.70 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.4 (CH₃), 25.0 (CH₃), 56.1 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 83.5 (C_q), 104.4 (Ar-CH), 108.4 (Ar-CH), 115.5 (Ar-C_q), 120.6 (Ar-CH), 136.7 (Ar-C_q), 137.4 (Ar-CH), 141.4 (Ar-C_q), 157.1 (Ar-C_q), 160.0 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 329 [M+H]⁺ (21), 328 [M]⁺ (100), 327 (24), 255 (20), 228 (13).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₅BNaO₄ [M+Na]⁺ 351.17381; gem. 351.17446.



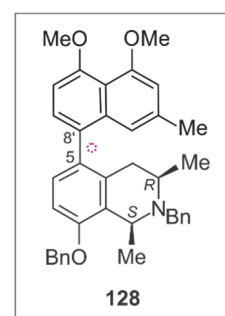
O,N-Dibenzylidioncophyllin F (128)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 65.0 mg (1.0 eq, 149 μmol) des Tetrahydroisochinolins **113**, 83.3 mg (1.7 eq, 254 μmol) des Naphthalin-Boronsäureesters **112** und 126 mg (4.0 eq, 596 μmol) K_3PO_4 in 15 mL abs. Toluol vorgelegt und 30 min unter Ultraschall entgast. Nach Zugabe von 13.6 mg (0.1 eq, 14.9 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 24.5 mg (0.4 eq, 59.6 μmol) S-Phos wurde erneut für 20 min unter Ultraschall entgast und anschließend wurde das Reaktionsgemisch in einem vorgeheizten Ölbad für 12 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde EtOAc zur Reaktionsmischung hinzugegeben, diese über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 9/1 \rightarrow 7/1) wurden 63.0 mg (113 μmol , 76%) des benzylgeschützten Isochinolins **128** als farbloser Schaum erhalten.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 63.0 mg (113 μmol , 76%).

$[\alpha]_D^{25} = -55.3^\circ$ ($c = 0.11$, CH_2Cl_2).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2920$ (w), 1620 (w), 1582 (s), 1485 (w), 1450 (m), 1372 (m), 1317 (m), 1268 (s), 1237 (m), 1169 (m), 1140 (m), 1110 (m), 1086 (s), 1041 (m), 1028 (m), 965 (m), 904 (w), 806 (m), 732 (s), 696 (s), 618 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.06$ und 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 und 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), $2.21 - 2.27$ (m, 2H, CH_2), 2.28 und 2.29 (s, 3H, CH_3), $2.53 - 2.72$ (m, 1H, CH), $3.58-3.71$ (m, 1H, OCH_2), $3.82 - 3.91$ (m, 1H, OCH_2), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.92 und 3.93 (s, 3H, OCH_3), $4.41 - 4.59$ (m, 1H, CH), 5.11 (s, 2H, OCH_2), $6.73 - 6.79$ (m, 2H, Ar-H), 6.87 und 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.92 und 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.98 und 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 und 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), $7.20 - 7.44$ (m, 10H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 22.1$ (CH_3), 23.0 (CH_3), 24.0 (CH_3), 34.7 und 35.0 (CH_2), 52.7 und 53.1 (CH), 55.4 und 55.9 (CH), 56.8 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 60.1 und 60.6 (OCH_2), 71.0 (OCH_2), 106.4 (Ar-CH), 109.7 (Ar-CH), 110.5 und 110.7 (Ar-CH), 117.0 (Ar-C_q), 119.2 und 119.5 (Ar-CH), 128.0 und 128.1 (Ar-C_q), 128.2 und 128.3 (Ar-C_q), 128.5 (Ar-CH), 128.8

(Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.3(Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 129.9 (Ar-CH), 130.2 (Ar-C_q), 130.4 (Ar-CH), 132.0 und 132.2 (Ar-C_q), 133.4 und 133.9 (Ar-C_q), 134.1 (Ar-C_q), 134.4 und 137.5 (Ar-C_q), 137.6 (Ar-C_q), 138.9 (Ar-C_q), 155.4 (Ar-C_q), 157.8 (Ar-C_q), 158.5 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 543 (42), 542 [M-CH₃]⁺ (100), 451 [M-C₆H₅-H]⁺ (16), 450 (24), 91 (23).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₈H₄₀NO₃ [M+H]⁺ 558.300; gem. 558.302.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₈H₄₀NO₃ [M+H]⁺ 558.30027; gem. 558.30003.

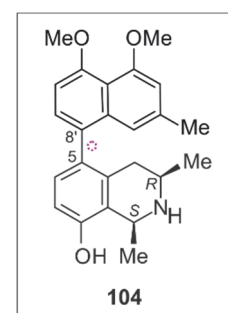
Dioncophyllin F (104)

51 mg (1.0 eq, 91.4 μmol) des benzylierten Naphthylisochinolins **128** wurden in 9 mL eines abs. MeOH/CH₂Cl₂-Gemisches (2:1) gelöst. Nach Zugabe von 20.0 mg Pd/C (10%) wurde 2 h unter H₂-Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desaktiviertes Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) wurden 29.0 mg (76.8 μmol, 84%) Dioncophyllin F (**104**) als farbloser Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 29.0 mg (76.8 μmol, 84%).

$[\alpha]_D^{25} = -113.2^\circ$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR) $\tilde{\nu} = 3149$ (br), 2949 (w), 2833 (w), 2360 (w), 1588 (s), 1453 (m), 1427 (m), 1379 (m), 1318 (m), 1287 (s), 1272 (s), 1238 (m), 1169 (m), 1142 (m), 1127 (m), 1090 (m), 1028 (m), 993 (m), 975 (m), 831 (s), 813 (m), 492 (w), 765 (w), 670 (m), 613 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.24$ und 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.82 und 1.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1-CH₃), 2.27 (dd, $J = 17.1$ Hz, 3.3 Hz, 1H, H_{eq}-4), 2.30 und 2.34 (s, 3H, 2'-CH₃), $2.39 - 2.43$ (m, 2H, H_{ax}-4, H_{eq}-4), 2.58 (dd, $J = 17.1$ Hz, 11.9 Hz, 1H, H_{ax}-4), $3.18 - 3.29$ (m, 1H, H-3), 3.93 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.95 (s, 3H, 5'-OCH₃), $4.68 - 4.83$ (m, 1H, H-1), 6.69 und

6.75 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1'), 6.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 6.86 und 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.90 und 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.00 und 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 7.13 und 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7') ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 18.7$ und 18.8 (3- CH_3), 19.4 und 19.5 (1- CH_3), 22.0 und 22.1 (2'- CH_3), 33.3 und 33.9 (C-4), 50.9 und 51.0 (C-3), 52.4 (C-1), 56.8 (5'- OCH_3), 56.9 (4'- OCH_3), 106.3 (C-6'), 109.9 (C-3'), 114.6 und 114.9 (C-7), 117.1 and 117.3 (C-10'), 118.5 und 118.8 (C-1'), 121.0 und 121.4 (C-9), 129.1 und 129.7 (C-7'), 130.8 und 131.5 (C-8'), 131.7 und 132.3 (C-6), 132.9 und 133.4 (C-5), 133.7 und 134.0 (C-10), 137.4 (C-9'), 138 (C-2'), 155.3 und 155.4 (C-8), 158.2 (C-5'), 158.7 und 158.8 (C-4') ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (13), 377 $[\text{M}]^+$ (23), 364 (19), 363 (67), 362 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.20637; gem. 378.20687.

Die beiden Atrop-Diastereomere **104a** und **104b** wurden im analytischen Maßstab mittels HPLC unter Verwendung einer *Waters XSelect*[®] HSS PFP Säule (4.6×250 mm, $5 \mu\text{m}$), mit H_2O (0.05% TFA) (A) und MeOH (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 50% B, 30 min 75% B) bei einer Flußrate von 1 mL/min und UV-Detektion bei 230 nm aufgetrennt und online durch Kopplung mit ECD-Spektroskopie analysiert.

Atrop-Diastereomer **104a** (Retentionszeit $t_R = 22.1$ min):

ECD (MeOH- H_2O , online, LC-ECD) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 200 (-5.79), 210 (-3.48), 228 (1.45), 239 (3.35), 261 (0.63), 275 (0.49), 282 (-0.21), 312 (1.23), 342 (0.08) mdeg.

Atrop-Diastereomer **104b** (Retentionszeit $t_R = 23.4$ min):

ECD (MeOH- H_2O , online, LC-ECD) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 200 (11.7), 225 (-14.9), 260 (-0.45), 283 (-1.38), 309 (0.63), 322 (-0.18) mdeg.

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[57]

Tabelle 30. NMR-Daten von **104b** und **104a** in MeOD; ¹H-NMR (400 MHz) und ¹³C-NMR (100 MHz).

Position	104b		104a	
	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]
1	4.68 – 4.83 (m)	52.4	4.68 – 4.83 (m)	52.4
3	3.18 – 3.29 (m)	51.0	3.18 – 3.29 (m)	50.9
4 _{ax}	2.58 (dd, 17.1, 11.9)	33.9	2.39 – 2.43	33.3
4 _{eq}	2.27 (dd, 17.1, 3.3)		2.39 – 2.43	
5		132.9		133.4
6	7.00 (d, 8.2)	132.2	7.06 (d, 8.2)	131.7
7	6.86 (d, 8.2)	114.6	6.88 (d, 8.2)	114.9
8		155.3		155.4
9		121.4		121.0
10		133.7		134.0
1'	6.69 (t, 1.5)	118.5	6.75 (t, 1.5)	118.8
2'		138.0		138.0
3'	6.80 (d, 1.5)	109.9	6.80 (d, 1.5)	109.9
4'		158.8		158.7
5'		158.2		158.2
6'	6.92 (d, 8.0)	106.3	6.90 (d, 8.0)	106.3
7'	7.15 (d, 8.0)	129.7	7.13 (d, 8.0)	129.1
8'		130.8		131.5
9'		137.4		137.4
10'		117.3		117.1
1-CH ₃	1.82 (d, 6.6)	19.4	1.86 (d, 6.6)	19.5
3-CH ₃	1.26 (d, 6.5)	18.8	1.24 (d, 6.5)	18.7
2'-CH ₃	2.30 (s)	22.0	2.34 (s)	22.1
4'-OCH ₃	3.93 (s)	56.9	3.93 (s)	56.9
5'-OCH ₃	3.95 (s)	56.8	3.95 (s)	56.8

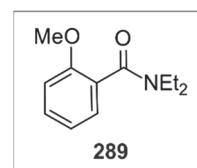
4 Totalsynthese von 5,3'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden

N,N-Diethyl-2-methoxybenzamid (**289**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 15.0 g (1.0 eq, 98.6 mmol) 2-Methoxybenzoesäure (**150**) und 35.9 mL (5.0 eq, 493 mmol, 58.6 g) Thionylchlorid über Nacht bei 80°C erhitzt. Nach der Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids unter verminderten Druck wurden 150 mL abs. THF zu dem Säurechlorid hinzugegeben. Anschließend wurde bei 0 °C langsam 30.7 mL (3.0 eq, 296 mmol, 21.6 g) Diethylamin in 250 mL abs. THF langsam hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser zur Reaktionsmischung wurde mit 0.5 N HCl angesäuert, anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und das THF unter verminderten Druck entfernt. Die Reaktionslösung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer Säulenfiltration (Kieselgel, Et₂O) wurden 20.4 g (98.6 mmol, quant.) des Benzamids **289** als hellgelbes Öl erhalten.

Hellgelbes Öl.

Ausbeute: 20.4 g (98.6 mmol, quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (w), 2939 (w), 1621 (s), 1598 (m), 1495 (m), 1479 (m), 1456 (m), 1430 (s), 1378 (m), 1365 (m), 1295 (m), 1280 (m), 1242 (s), 1222 (m), 1180 (w), 1124 (w), 1085 (m), 1046 (m), 1020 (m), 942 (w), 876 (w), 764 (s), 750 (m), 690 (w), 626 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.46 – 3.56 (m, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.84 (dd, J = 8.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (td, J = 7.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (dd, J = 7.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (ddd, J = 8.4 Hz, 7.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.8 (CH₃), 13.9 (CH₃), 38.7 (CH₂), 42.7 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 110.8 (Ar-CH), 120.6 (Ar-CH), 126.8 (Ar-C_q), 127.3 (Ar-CH), 129.8 (Ar-CH), 155.1 (Ar-C_q), 168.7 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207 [M]⁺ (11), 206 [M-H]⁺ (29), 135 [M-C₄H₁₀N]⁺ (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₂H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 230.11515; gem. 230.11530.

CHNS C₁₂H₁₇NO₂ (207.27): ber. C 69.54, H 8.27, N 6.76; gef. C 69.18, H 8.63, N 6.36.

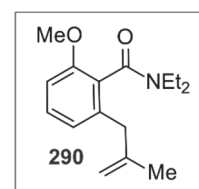
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[185,354]

N,N-Diethyl-2-methoxy-(2-methyl-allyl)-benzamid (**290**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 2.00 g (1.0 eq, 9.65 mmol) Benzamid **289** und 1.59 mL TMEDA (1.1 eq, 10.6 mmol, 1.23 g) in 50 mL abs THF vorgelegt. Bei -90 °C wurde zur Reaktionslösung 6.81 mL (1.2 eq, 11.6 mmol, 1.7 M in Pentan) *t*BuLi langsam hinzugegeben und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem innerhalb von 30 min die Reaktionslösung auf -78 °C erwärmt wurde, wurde bei dieser Temperatur 7.37 mL (2.0 eq, 19.3 mmol, 2.62 N) einer frisch hergestellten MgBr₂ · 2Et₂O-Lösung^[355] hinzugegeben und anschließend 30 min ohne Kühlung und 1 h bei -78 °C weitergerührt. Bei dieser Temperatur wurde zu der Reaktionsmischung 1.95 mL (2.0 eq, 19.3 mmol, 2.61 g) 3-Bom-2-methylpropen hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung wurde das THF unter verminderten Druck entfernt. Die zurückbleibende Suspension wurde anschließend mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc, 2/1). Es wurden 858 mg (3.28 mmol, 34%) des *ortho*-Allyl-benzamids **290** als farbloses Öl erhalten.

Farblose Öl.

Ausbeute: 858 mg (3.28 mmol, 34%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2971 (w), 2935 (w), 2838 (w), 1763 (w), 1626 (s), 1598 (m), 1580 (m), 1468 (m), 1426 (s), 1377 (m), 1347 (w), 1282 (m), 1258 (s), 1224 (m), 1172 (w), 1105 (m), 1069 (s), 942 (w), 888 (m), 876 (m), 788 (m), 760 (m), 670 (w), 632 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.98 – 3.18 (m, 2H, CH_2), 3.21 – 3.34 (m, 2H, CH_2), 3.34 – 3.44 (m, 1H, CH_2), 3.73 – 3.87 (m, 1H, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 4.69 (s, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.84 (s, 1H, $=\text{CH}_2$), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.29 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.9$ (CH_3), 13.7 (CH_3), 22.5 (CH_3), 38.3 (CH_2), 40.9 (CH_2), 42.7 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 108.5 (Ar-CH), 112.8 ($=\text{CH}_2$), 122.0 (Ar-CH), 126.8 (Ar- C_q), 129.1 (Ar-CH), 137.6 (Ar- C_q), 144.0 (Ar- C_q), 155.5 (Ar- C_q), 168.1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 261 $[\text{M}]^+$ (11), 189 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (100), 188 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}-\text{H}]^+$ (35), 161 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}]^+$ (60).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.180; gem. 262.180.

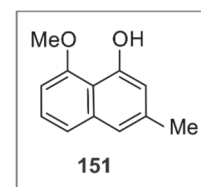
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[185]

5-Methoxy-2-methyl-4-naphthol (**151**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde bei -78 °C zu 2.68 g (1.0 eq, 10.3 mmol) *ortho*-Allyl-Benzamid **290** in 60 mL abs. THF 12.9 mL (2.2 eq, 20.6 mmol, 1.6 M in Et_2O) MeLi hinzugegeben. Nachdem sich die Reaktionslösung langsam über 5 h auf 0 °C erwärmte, wurde ges. NH_4Cl -Lösung hinzugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach einer Säulenfiltration (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc, 1/1), wurden 1.93 g (10.3 mmol, quant.) des Naphthols **151** als farbloser Feststoff erhalten.

Beiger bis farbloser Feststoff.

Ausbeute: 1.93 g (10.3 mmol, quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3359$ (m), 2972 (w), 1639 (m), 1612 (m), 1578 (m), 1508 (w), 1454 (w), 1437 (m), 1386 (m), 1371 (s), 1308 (w), 1279 (m), 1234 (m), 1186 (m), 1171 (m), 1160 (m), 1108 (m), 1091 (s), 1057 (m), 978 (w), 962 (m), 838 (s), 792 (w), 749 (s), 716 (m), 621 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.42$ (s, 3H, CH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 6.70 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (dd, $J = 8.3$ Hz, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H) 9.24 (s, 1H, OH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 145 (49), 173 (27), 188 (100).

CHNS $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (188.22): ber. C 76.57, H 6.43; gef. C 76.77, H 6.42.

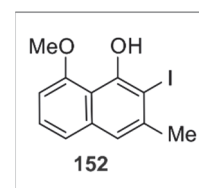
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[123]

2-Iod-4-hydroxy-5-methoxy-methylnaphthalin (152)

Unter Inertgasatmosphäre und Lichtausschluss wurde zu einer Lösung des Naphthol **151** aus (1.07 g, 1.0 eq, 5.68 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (130 mL) bei 0 °C I_2 (1.59 g, 1.1 eq, 6.25 mmol) gelöst in abs. CH_2Cl_2 (65 mL) tropfenweise hinzugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach einer Säulenfiltration (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 4/1) wurden 1.70 g (5.41 mmol, 95%) des iodierten Naphthols **152** als beiger Feststoff erhalten.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 1.70 g (5.41 mmol, 95%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3286$ (m), 2939 (w), 1597 (m), 1431 (m), 1350 (s), 1304 (m), 1265 (m), 1234 (m), 1180 (m), 1083 (m), 960 (m), 849 (m), 752 (m), 625 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.56$ (s, 3H, CH_3), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 6.72 – 6.79 (m, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.27 – 7.34 (m, 2H, Ar-H), 10.36 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.0$ (CH_3), 56.4 (OCH_3), 86.4 (Ar- C_q), 104.0 (Ar-CH), 112.7 (Ar- C_q), 118.9 (Ar-CH), 121.2 (Ar-CH), 126.4 (Ar-CH), 136.0 (Ar- C_q), 140.4 (Ar- C_q), 153.2 (Ar- C_q), 154.8 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 [M]⁺ (100), 299 [M-CH₃+H]⁺ (16), 172 [M-CH₃-I]⁺ (24).

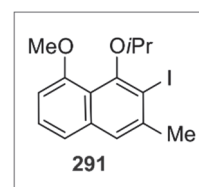
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₂H₁₂IO₂ [M+H]⁺ 314.98765; gem. 314.98725.

3-Iod-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-methyl-naphthalin (**291**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 713 mg (1.0 eq, 2.27 mmol) **152** in 160 mL dest. Aceton gelöst und 3.71 g (5.0 eq, 11.4 mmol) Cs₂CO₃ und 1.14 mL (1.94 g, 5.0 eq, 11.4 mmol) *i*PrI zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex → *n*-Hex/EtOAc, 20/1) wurden 676 mg (1.90 μmol, 84%) des Naphthalins **291** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 676 mg (1.90 μmol, 84%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2930 (w), 2833 (w), 1614 (w), 1561 (s), 1449 (m), 1366 (m), 1316 (s), 1267 (s), 1235 (m), 1206 (w), 1174 (m), 1142 (w), 1093 (s), 1069 (m), 1015 (m), 993 (m), 969 (m), 906 (m), 874 (m), 843 (m), 809 (w), 788 (w), 750 (s), 683 (m), 635 (m), 606 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H, CH₃), 0.95 (d, J = 1.0 Hz, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.49 (sept, J = 6.2 Hz, 1H, OCH), 6.68 (dd, J = 7.0 Hz, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.2 (CH₃), 29.6 (CH₃), 55.7 (OCH₃), 78.0 (OCH), 100.2 (Ar-C_q), 105.3 (Ar-CH), 118.7 (Ar-C_q), 120.2 (Ar-CH), 123.4 (Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 136.7 (Ar-C_q), 139.4 (Ar-C_q), 153.2 (Ar-C_q), 154.8 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 357 [M+H]⁺ (16), 356 [M]⁺ (100), 314 [M-CH₃+H]⁺ (73).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₅H₁₇IO₂ [M]⁺ 356.0268; gem. 356.0209.

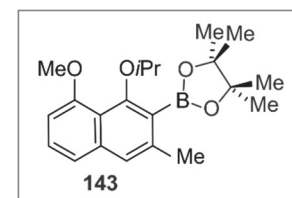
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₅H₁₇IO₂Na [M+Na]⁺ 379.01655; gem. 379.01631.

4-iso-Propoxy-5-methoxy-2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-naphthalin (143)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 482 mg (1.0 eq, 1.35 mmol) des Naphthalins **291**, 797 mg (6.0 eq, 8.10 mmol) KOAc und 514 mg (1.5 eq, 2.03 mmol) Bis(pinacolato)diboran in 25 mL abs. DMF aufgenommen und 20 min unter Ultraschall entgast. Nach Zugabe von 157 mg (0.1 eq, 135 μ mol) Pd(PPh₃)₄ wurde erneut 20 min unter Ultraschall entgast und anschließend wurde das Reaktionsgemisch in einem vorgeheizten Ölbad über Nacht auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde EtOAc zur Reaktionsmischung hinzugegeben, über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 \rightarrow 15/1) wurden 258 mg (724 μ mol, 54%) des Boronsäureesters **143** als farbloser Schaum erhalten.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 258 mg (724 μ mol, 54%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 2925 (w), 1740 (w), 1620 (w), 1561 (m), 1435 (m), 1353 (m), 1317 (s), 1295 (s), 1266 (s), 1232 (m), 1211 (m), 1167 (m), 1141 (s), 1090 (s), 1065 (m), 1036 (m), 1002 (m), 959 (m), 913 (m), 874 (m), 850 (m), 790 (w), 762 (m), 665 (m), 608 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH₃), 1.40 (s, 12H, CH₃), 2.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H, OCH), 6.67 – 6.69 (m, 1H, Ar-H), 7.25 – 7.26 (m, 3H Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 22.0 (CH₃), 22.1 (CH₃), 25.1 (CH₃), 55.5 (OCH₃), 76.6 (OCH), 83.7 (C_q), 104.5 (Ar-CH), 105.3 (Ar-C_q), 118.0 (Ar-C_q), 120.3 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 126.2 (Ar-CH) 138.3 (Ar-C_q), 138.6 (Ar-C_q) 155.9 (Ar-C_q), 157.2 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 356 [M]⁺ (22), 314 [M-C₃H₇+H]⁺ (44), 313 [M-C₃H₇]⁺ (11), 215 [M-Bpin-CH₃]⁺ (15), 214 [M-Bpin-CH₃-H]⁺ (100), 213 [M-Bpin-CH₃-H₂]⁺ (29), 171 [M-Bpin-OC₃H₇+H]⁺.

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₁H₂₉BO₄ [M]⁺ 356.2153; gem. 356.2164.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₁H₂₉BO₄Na [M+Na]⁺ 379.20511; gem. 379.20574.

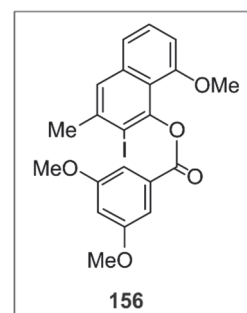
3'-Iod-5'-methoxy-2'-methylnaphthalin-3'-yl-3,5-dimethoxybenzoate (156)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 6.22 g (1.0 eq, 19.8 mmol) **152**, 3.97 g (1.1 eq, 21.8 mmol) 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**157**), 8.15 g (2.0 eq, 39.6 mmol) DCC und 484 mg (0.2 eq, 3.96 mol) DMAP in 350 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation des Rückstands aus *n*-Hex/CH₂Cl₂ wurden 9.30 g (19.4 mmol, 98%) des Esters **156** als beiger Feststoff erhalten.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 9.30 g (19.4 mmol, 98%).

Schmp.: 166 °C (*n*-Hex/CH₂Cl₂).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2927 (w), 1738 (s), 1591 (m), 1569 (m), 1451 (m), 1424 (m), 1374 (m), 1296 (m), 1268 (m), 1229 (m), 1205 (s), 1156 (m), 1099 (m), 1087 (m), 1052 (m), 1014 (m), 984 (w), 930 (w), 908 (w), 878 (m), 844 (m), 807 (w), 778 (w), 757 (m), 737 (m), 676 (w), 607 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.63 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 6H, OCH₃), 6.71 – 6.80 (m, 2H, Ar-H), 7.31 – 7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.60 (d, J = 1.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 29.0 (CH₃), 55.8 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 98.0 (Ar-C_q), 105.8 (Ar-CH), 106.2 (Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 117.8 (Ar-C_q), 120.1 (Ar-CH), 125.7 (Ar-CH), 127.2 (Ar-CH), 132.1 (Ar-C_q), 136.3 (Ar-C_q), 139.3 (Ar-C_q), 147.0 (Ar-C_q), 154.3 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 164.6 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 478 [M]⁺ (13), 312 [C₁₂H₁₀IO₂+H]⁺ (20), 310 [C₁₂H₁₀IO₂-H]⁺ (20), 166 [C₉H₉O₃+H]⁺ (20), 164 [C₉H₉O₃-H]⁺ (100).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₁H₁₉IO₅ [M]⁺ 478.027; gem. 478.043.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₁H₁₉IO₅Na [M+Na]⁺ 501.01694; gem. 501.01688.

CHNS C₂₁H₁₉IO₅ (478.28): ber. C 52.74, H 4.00; gef. C 52.95, H 3.89.

Intramolekulare Kupplung zum Lacton 155

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu einer entgasten Suspension von **156** (101 mg, 1.0 eq, 212 μmol) und NaOAc (88.7 mg, 5.1 eq, 1.08 mmol) in abs. DMF (25 mL) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (29.8 mg, 0.2 eq, 42.4 μmol) hinzugegeben und erneut entgast. Anschließend wurde die Reaktionslösung 2 h für 150 °C im vorgeheizten Ölbad erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit EtOAc verdünnt und über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/EtOAc, 2/1) gereinigt. Es wurden 62.2 mg (177 μmol , 83%) des Lactons **155** als gelblicher Feststoff erhalten sowie in Spuren den hydrodehalogenierten Ester **292**.

Lacton 155

Gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 62.2 mg (177 μmol , 83%).

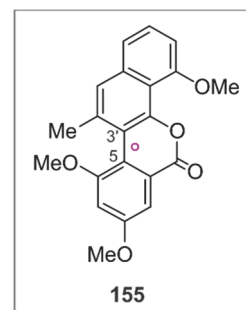
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 1720 (s), 1623 (m), 1604 (m), 1556 (m), 1469 (m), 1432 (m), 1360 (m), 1325 (s), 1299 (m), 1271 (m), 1243 (m), 1222 (m), 1207 (m), 1143 (s), 1104 (m), 1065 (m), 1038 (m), 968 (m), 943 (m), 904 (w), 880 (w), 849 (m), 798 (m), 755 (s), 711 (m), 668 (w), 619 (m), 610 (w) cm⁻¹.

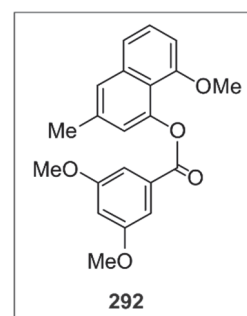
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.50 (d, J = 0.8 Hz, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃), 6.88 – 6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (dd, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 – 7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 – 7.53 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 23.0 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 102.2 (Ar-CH), 105.6 (Ar-CH), 106.4 (Ar-CH), 113.6 (Ar-C_q), 113.8 (Ar-C_q), 119.5 (Ar-CH), 119.8 (Ar-C_q), 125.2 (Ar-CH), 125.3 (Ar-C_q), 127.5 (Ar-CH), 134.0 (Ar-C_q), 135.5 (Ar-C_q), 147.0 (Ar-C_q), 156.9 (Ar-C_q), 157.1 (Ar-C_q), 160.6 (Ar-C_q), 161.6 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 351 [M+H]⁺ (20), 350 [M]⁺ (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₁H₁₉O₅ [M+H]⁺ 351.12270; gem. 351.12201.



5'-Methoxy-2'-methylnaphthalin-3'-yl-3,5-dimethoxybenzoate (292)

Gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.50 (s, 3H, CH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (t, J = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (d, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 – 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 21.4 (CH_3), 55.7 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 105.2 (Ar-CH), 106.1 (Ar-CH), 107.8 (Ar-CH), 117.3 (Ar- C_q), 120.4 (Ar-CH), 121.5 (Ar-CH), 125.6 (Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 132.4 (Ar- C_q), 136.2 (Ar- C_q), 137.2 (Ar- C_q), 146.7 (Ar- C_q), 155.4 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 166.0 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352 [$\text{M}]^+$ (32), 165 [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3$] $^+$ (100), 137 [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{-CO}_2$] $^+$ (13), 122 [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{-CO}_2\text{-CH}_3$] $^+$ (12).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$ [$\text{M}]^+$ 352.131; gem. 352.032.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}]^+$ 375.1206; gem. 375.1196.

Atropselektive Ringöffnung des Lactons (155)

Unter Inertgasatmosphäre wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von BH_3 (5.25 mL, 2.75 eq, 5.25 mmol, 1 M in THF) und (*S*)-CBS (5.25 mL, 2.75 eq, 5.25 mmol, 1 M in Toluol) in abs THF (100 mL) eine Lösung des Lactons **155** (669 mg, 1.0 eq, 1.91 mmol) in abs. THF (70 mL) hinzugegeben. Nach 2 h Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H_2O versetzt und anschließend mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100/1 \rightarrow 20/1), wurde das Diol **154b** (592 mg, 1.67 mmol, 87%) in einem Enantiomeren-Verhältnis von 91:9 als farbloser

Schaum erhalten. Neben dem gewünschten Produkt **154b** wurden signifikante Mengen des Tetrahydropyrans **293** isoliert.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 592 mg (1.67 mmol, 87%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3375 (br), 2931 (w), 2846 (w), 1581 (m), 1496 (w), 1454 (m), 1358 (s), 1323 (m), 1269 (m), 1200 (m), 1153 (s), 1088 (s), 968 (m), 837 (m), 756 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.23 – 4.32 (m, 2H, Ar-H CH_2), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (dd, J = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, Ar-H), 7.29 (dd, J = 8.3 Hz, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (dd, J = 8.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.67 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.6 (CH_3), 55.5 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 64.5 (CH_2), 98.7 (Ar-CH), 103.6 (Ar-CH), 105.1 (Ar-CH), 113.6 (Ar- C_q), 117.6 (Ar- C_q), 119.1 (Ar- C_q), 119.3 (Ar-CH), 121.4 (Ar-CH), 125.8 (Ar-CH), 136.2 (Ar- C_q), 138.4 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 150.6 (Ar- C_q), 156.0 (Ar- C_q), 158.2 (Ar- C_q), 160.5 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 [M] $^+$ (51), 337 [M-OH] $^+$ (20), 336 [M-OH-H] $^+$ (78), 224 (29), 143 (24), 99 (31), 98 (20), 61 (24), 56 (100), 55 (21), 44 (25), 18 (68).

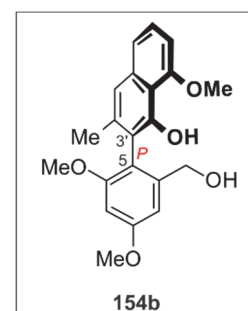
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$ [M+H] $^+$ 355.15400; gem. 355.15657.

CHNS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (354.40): ber. C 71.17, H 6.26; gef. C 70.58, H 6.68.

(P)-konfigurierter Alkohol **154b**

Die Darstellung von **154b** erfolgte durch Verwendung von (*S*)-CBS als chirales Reduktionsmittel.

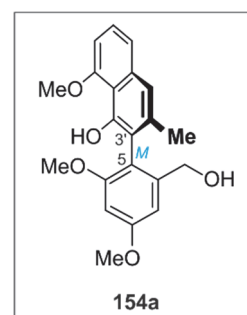
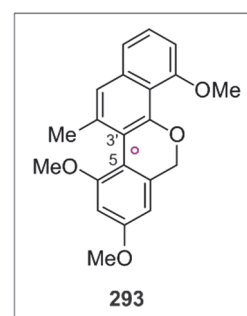
$[\alpha]_D^{23} = -41.3^\circ$ ($c = 0.10$, CH_2Cl_2).



(M)-konfigurierter Alkohol **154a**

Die Darstellung von **154a** erfolgte durch Verwendung von (*R*)-CBS als chirales Reduktionsmittel.

$$[\alpha]_D^{23} = +39.8^\circ \text{ (c = 0.10, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

*Tetrahydropyran* **293**

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2837 (w), 1688 (w), 1604 (m), 1557 (m), 1490 (m), 1453 (m), 1371 (m), 1332 (s), 1293 (m), 1269 (m), 1240 (m), 1223 (m), 1200 (m), 1154 (s), 1094 (s), 1064 (s), 1003 (m), 979 (m), 951 (m), 931 (m), 832 (m), 799 (m), 761 (m), 741 (m), 627 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.47$ (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.68 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2), 5.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH_2), 6.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (dd, $J = 6.4$ Hz, 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (CH_3), 55.2 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 70.6 (CH_2), 98.7 (Ar-CH), 101.5 (Ar-CH), 104.9 (Ar-CH), 113.0 (Ar- C_q), 115.2 (Ar- C_q), 119.0 (Ar- C_q), 119.9 (Ar-CH), 121.8 (Ar-CH), 126.0 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 137.8 (Ar- C_q), 153.0 (Ar- C_q), 156.5 (Ar- C_q), 156.6 (Ar- C_q), 160.0 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (24), 336 $[\text{M}]^+$ (100), 321 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (14).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 336.1356; gem. 336.1344.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.12538; gem. 359.12421.

Schützung des Alkohols 154

Unter Inertgasatmosphäre wurden 153 mg (1.0 eq, 432 μmol) **154** in 60 mL dest. Aceton gelöst und 703 mg (5.0 eq, 2.16 mmol) Cs_2CO_3 und 216 μL (367 mg, 5.0 eq, 2.16 mmol) *i*PrI zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 1/1), wurden 159 mg (400 μmol , 93%) des Alkohols **294** als farbloser Schaum erhalten.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 159 mg (400 μmol , 93%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3450$ (br), 2969 (w), 2933 (w), 2836 (w), 1703 (w), 1604 (m), 1562 (s), 1454 (m), 1366 (m), 1317 (s), 1268 (s), 1197 (m), 1149 (s), 1092 (s), 1066 (s), 1041 (m), 1014 (m), 971 (m), 948 (m), 910 (m), 837 (m), 762 (s), 719 (m), 610 (m) cm^{-1} .

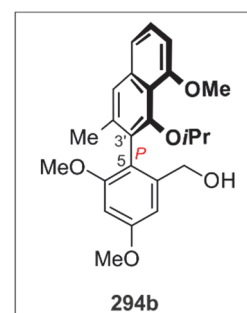
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (h, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH), 4.01 – 4.14 (m, 2H, CH_2), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.69 – 6.75 (m, 2H, Ar-H), 7.18 – 7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.38 – 7.43 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.4$ (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.9 (CH_3), 55.3 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 64.8 (CH_2), 76.9 (CH), 98.2 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 105.8 (Ar-CH), 119.4 (Ar-C_q), 119.9 (Ar-C_q), 120.4 (Ar-CH), 124.1 (Ar-CH), 126.1 (Ar-CH), 129.2 (Ar-C_q), 136.8 (Ar-C_q), 137.6 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 151.0 (Ar-C_q), 156.5 (Ar-C_q), 158.1 (Ar-C_q), 160.4 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 396 [M]⁺ (26), 354 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H}$]⁺ (21), 337 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$]⁺ (24), 336 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}-\text{H}$]⁺ (100), 321 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}-\text{CH}_3-\text{H}$]⁺ (21).

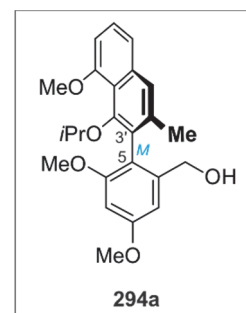
(*P*)-konfigurierter Benzylalkohol **294b**

$[\alpha]_D^{22} = -16.0^\circ$ ($c = 0.10$, CH_2Cl_2).



(M)-konfigurierter Benzylalkohol **294a**

$$[\alpha]_D^{23} = +33.3^\circ \text{ (c = 0.10, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

*Oxidation des Alkohols 294***Methode A:**

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 129 mg (1.0 eq, 326 μmol) Alkohol **294** gelöst in 10 mL in abs. CH_2Cl_2 1.30 mL Dess-Martin-Periodan-Lösung (1.2 eq, 391 μmol , 0.3 M in CH_2Cl_2) hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde zuerst 20 mL Et_2O , dann 10 mL ges. NaHCO_3 -Lösung und anschließend 10 mL ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hinzugegeben und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 5/1), wurden 110 mg (279 μmol , 86%) des Aldehyds **158** als beiger Schaum erhalten.

Methode B:

Eine Suspension von 139 mg (1.0 eq, 351 μmol) **294** und 305 mg (10.0 eq, 3.51 mmol) MnO_2 in 20 mL abs. CH_2Cl_2 wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 5/1), wurden 130 mg (330 μmol , 94%) des Aldehyds **158** als beiger Schaum erhalten.

Beiger Schaum.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 2836 (w), 1687 (m), 1601 (m), 1561 (m), 1454 (m), 1389 (m), 1367 (m), 1315 (s), 1281 (m), 1269 (s), 1221 (m), 1199 (m), 1150 (s), 1093 (s), 1069 (s), 1013 (w), 996 (w), 970 (m), 929 (m), 910 (m), 845 (m), 796 (w), 764 (m), 738 (m), 702 (w), 654 (m), 624 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH), 6.77 – 6.84 (m, 2H, Ar-H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.31 – 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.48 – 7.49 (m, 1H, Ar-H), 9.66 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.6$ (CH_3), 21.8 (CH_3), 22.1 (CH_3), 55.7 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 76.0 (OCH), 100.4 (Ar-CH), 104.6 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 119.7 (Ar- C_q), 120.4 (Ar-CH), 123.8 (Ar-CH), 125.4 (Ar- C_q), 125.4 (Ar- C_q), 126.4 (Ar-CH), 135.4 (Ar- C_q), 137.1 (Ar- C_q), 137.2 (Ar- C_q), 152.1 (Ar- C_q), 156.6 (Ar- C_q), 158.7 (Ar- C_q), 160.3 (Ar- C_q), 161.6 (CHO) ppm.

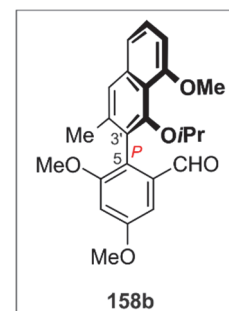
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394 $[\text{M}]^+$ (28), 353 (25), 352 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H}]^+$ (100).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 394.161; gem. 394.177.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 417.16725; gem. 417.16654.

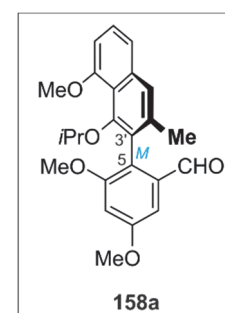
(P)-konfigurierter Aldehyd **158b**

$[\alpha]_D^{25} = -124.0^\circ$ (c = 0.10, CH_2Cl_2).



(M)-konfigurierter Aldehyd **158a**

$[\alpha]_D^{25} = +126.5^\circ$ (c = 0.10, CH_2Cl_2).



Darstellung des Nitrostyrols 159

Unter Inertgasatmosphäre wurden 61.5 mg (1.0 eq, 156 μmol) des Aldehyds **158**, 15.6 mg (1.3 eq, 203 μmol) NH_4OAc und 1.2 mL Nitroethan 90 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das überschüssige Nitroethan unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, Hex/ CHCl_3 , 1/1) des Rückstands wurden 66.0 mg (146 μmol , 94%) des Nitrostyrols **159** als gelber Schaum erhalten.

Gelber Schaum.

Ausbeute: 66.0 mg (146 μmol , 94%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 1599 (m), 1561 (m), 1517 (m), 1453 (m), 1307 (s), 1267 (m), 1200 (m), 1153 (m), 1092 (s), 1069 (m), 997 (m), 950 (w), 910 (w), 839 (m), 763 (s), 661 (w), 606 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH), 6.52 (dd, $J = 2.3$ Hz, 0.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 – 7.69 (m, 1H, =CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1$ (CH_3), 20.4 (CH_3), 21.7 (CH_3), 22.4 (CH_3), 55.5 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 56.8 (OCH_3), 76.1 (CH), 99.0 (Ar-CH), 105.2 (Ar-CH), 107.4 (Ar-CH), 120.2 (Ar- C_q), 120.9 (Ar-CH), 121.4 (Ar- C_q), 123.8 (Ar-CH), 126.2 (Ar-CH), 127.7 (Ar- C_q), 134.5 (=CH), 134.8 (Ar- C_q), 136.3 (Ar- C_q), 137.1 (=C $_q$), 148.1 (Ar- C_q), 152.0 (Ar- C_q), 156.8 (Ar- C_q), 158.4 (Ar- C_q), 159.9 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (26), 348 (45), 363 (100), 364 (27), 409 (39), 451 (71), 452 (21).

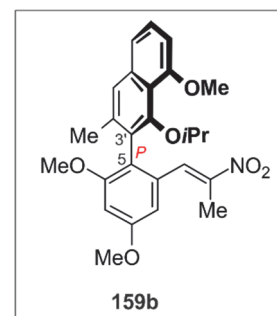
MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$ 451.199; gem. 451.184.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 474.18871; gem. 474.18845.

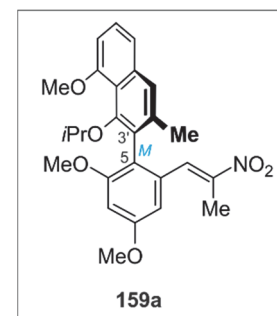
CHNS $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (451.51): ber. C 69.16, H 6.47, N 3.10; gef. C 69.20, H 6.43, N 2.91.

(P)-konfiguriertes Nitrostyrol **159b**

$$[\alpha]_D^{25} = -249.5^\circ \text{ (c = 0.10, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

*(M)*-konfiguriertes Nitrostyrol **159a**

$$[\alpha]_D^{25} = +277.4^\circ \text{ (c = 0.10, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

*Darstellung der Acetamide 160*

Unter Inertgasatmosphäre wurden 177 mg (1.0 eq, 392 μmol) des Nitrostyrols **159** in 7 mL abs. Et₂O gelöst, 59.5 mg (4.0 eq, 1.57 mmol) LiAlH₄ hinzugegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde bei Raumtemperatur zuerst 60 μL dest. H₂O, dann 60 μL 15%ige NaOH-Lösung und anschließend 180 μL dest. H₂O vorsichtig zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, 10 mL dest. H₂O hinzugegeben und mittels 10%iger HCl ein pH von 1 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase anschließend noch zweimal mit 10 mL H₂O und 10%iger HCl extrahiert. Zu den vereinigten wässrigen Phasen wurde bei 0°C KOH-Plätzchen hinzugegeben bis pH 12 und anschließend dreimal mit 10 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Es wurden 141 mg (333 μmol , 80%) des Amins als beiger bis bräunlicher Schaum erhalten und direkt weiter umgesetzt.

Unter Inertgasatmosphäre wurden zu einer Lösung des vorher hergestellten Amins (86.0 mg, 1.0 eq, 203 μmol) in abs. CH₂Cl₂ (12 mL) bei Raumtemperatur 15.9 μL (17.5 mg, 1.1 eq, 223 μmol) Acetylchlorid hinzugegeben. Anschließend wurden 85.6 μL (61.6 mg, 3.0 eq, 609 μL) NEt₃ hinzugegeben und dann 1 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 7 mL dest. H₂O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 8 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter

verminderten Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 20/1) wurden 83.0 mg (178 μmol, 88%) des Acetamids **160** als gelblicher bis bräunlicher Schaum erhalten werden.

Die Trennung der Acetamide **160** erfolgte mittels präparativer HPLC unter Verwendung einer *Waters SymmetryPrep*TM-C₁₈-Säule (19 × 300 mm, 7 μm), mit 90% H₂O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H₂O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines isokratischen Gradienten (40% A und 60% B) bei einer Flußrate von 12 mL/min und UV-Detektion bei 234 nm.

Atrop-Diastereomer **160b** bzw. (*ent*)-**160b**: Retentionszeit $t_R = 19.6$ min

Atrop-Diastereomer **160a** bzw. (*ent*)-**160a**: Retentionszeit $t_R = 22.6$ min

Gelblicher bis bräunlicher Schaum.

Ausbeute: 83.0 mg (178 μmol, 88%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3294$ (br), 2970 (w), 2931 (w), 2836 (w), 1650 (m), 1604 (m), 1561 (m), 1453 (m), 1267 (m), 1316 (m), 1267 (m), 1232 (w), 1200 (m), 1151 (m), 1093 (s), 1068 (m), 1013 (w), 996 (w), 971 (w), 909 (m), 830 (m), 762 (m), 728 (s), 646 (m), 607 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 44 (100), 86 (24), 338 (29), 364 (96), 365 (25), 423 (39), 465 (24).

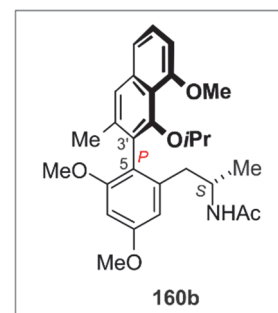
MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₈H₃₅NO₅ [M]⁺ 465.251; gem. 465.253.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₈H₃₅NO₅Na [M+Na]⁺ 488.24074; gem. 488.24034.

Acetamid 160b

$[\alpha]_D^{23} = -27.5^\circ$ (c = 0.07, CH₂Cl₂).

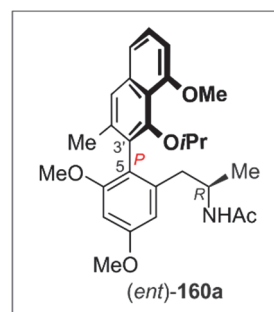
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.91$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃), 2.04 (d, $J = 0.9$, 3H, CH₃), 2.44 – 2.57 (m, 2H, CH₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH), 4.11 (m, 1H, CH), 5.59 – 5.67 (m, 1H, NH), 6.43 (d, $J = 2.4$



Hz, 1H, Ar-H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 20.5$ (CH_3), 21.3 (CH_3), 21.8 (CH_3), 22.5 (CH_3), 23.2 (CH_3), 39.3 (CH_2), 46.7 (CH), 55.2 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 76.0 (OCH), 96.7 (Ar-CH), 105.2 (Ar-CH), 106.0 (Ar-CH), 120.2 (Ar- C_q), 120.4 (Ar-CH), 120.5 (Ar- C_q), 123.8 (Ar-CH), 126.1 (Ar-CH), 129.3 (Ar- C_q), 136.7 (Ar- C_q), 137.6 (Ar- C_q), 139.3 (Ar- C_q), 151.8 (Ar- C_q), 156.7 (Ar- C_q), 158.3 (Ar- C_q), 159.9 (Ar- C_q), 169.8 (C=O) ppm.

Acetamid (*ent*)-160a

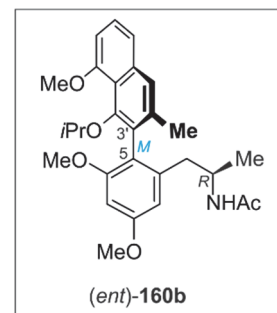


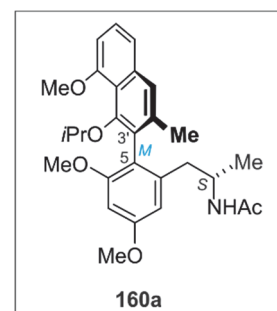
$[\alpha]_D^{23} = +35.1^\circ$ ($c = 0.07$, CH_2Cl_2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.28 (dd, $J = 14.7$ Hz, 9.9 Hz, 1H, CH_2), 2.38 (dd, $J = 14.7$ Hz, 5.2 Hz, 1H, CH_2), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH), 4.11 – 4.23 (m, 1H, CH), 6.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.52 – 6.57 (m, 1H, NH), 6.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (dd, $J = 7.1$ Hz, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 20.4$ (CH_3), 21.2 (CH_3), 22.1 (CH_3), 22.5 (CH_3), 23.5 (CH_3), 39.2 (CH_2), 46.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 77.3 (OCH), 96.9 (Ar-CH), 104.2 (Ar-CH), 105.0 (Ar-CH), 120.1 (Ar- C_q), 120.2 (Ar- C_q), 120.3 (Ar-CH), 123.9 (Ar-CH), 126.0 (Ar-CH), 129.8 (Ar- C_q), 136.6 (Ar- C_q), 137.9 (Ar- C_q), 139.6 (Ar- C_q), 151.7 (Ar- C_q), 156.7 (Ar- C_q), 158.2 (Ar- C_q), 160.3 (Ar- C_q), 170.5 (C=O) ppm.

Acetamid (ent)-160b

$$[\alpha]_D^{23} = +26.3^\circ \text{ (c = 0.07, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$
*Acetamid 160a*

$$[\alpha]_D^{23} = -37.9^\circ \text{ (c = 0.08, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$
*Cyclisierung zum Dihydroisochinolin 295*

Unter Inertgasatmosphäre wurden zu einer Lösung des Acetamids **160** (36.4 mg, 1.0 eq, 78.2 μmol) in MeCN (8 mL) bei Raumtemperatur 21.4 μL (36.0 mg, 1.1 eq, 223 μmol) POCl_3 hinzugegeben und die Reaktionslösung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc + 3% NEt_3 , 1/1) wurden 29.1 mg (56.0 μmol , 83%) des Dihydroisochinolins **295** als gelbliches Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 29.1 mg (56.0 μmol , 83%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970$ (w), 2930 (w), 2838 (w), 1736 (w), 1613 (m), 1581 (m), 1562 (m), 1493 (w), 1454 (m), 1367 (m), 1319 (m), 1268 (m), 1209 (m), 1173 (w), 1089 (s), 966 (m), 908 (s), 876 (w), 847 (w), 814 (w), 725 (s), 641 (m) cm^{-1} .

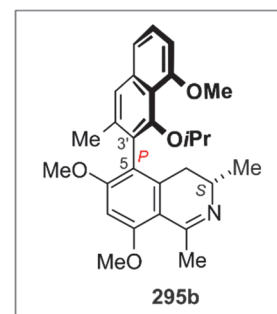
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 448 $[M+H]^+$ (13), 447 $[M]^+$ (39), 406 (30), 405 $[M-C_3H_7+H]^+$ (100), 404 $[M-C_3H_7]^+$ (31), 390 $[M-C_3H_7-CH_3+H]^+$ (20).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{28}H_{34}NO_4$ $[M+H]^+$ 448.2482; gem.448.2628.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{28}H_{34}NO_4$ $[M+H]^+$ 448.24823; gem.448.24908.

Dihydroisochinolin **295b**

$[\alpha]_D^{23} = -152.1^\circ$ (c = 0.1, CH_2Cl_2).

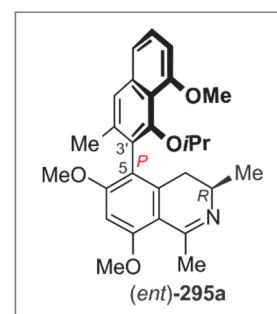


1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH_3), 1.85 (dd, J = 16.0 Hz, 11.3 Hz, 1H, CH_2), 2.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H, CH_3), 2.52 (dd, J = 16.0 Hz, 4.7 Hz, 1H, CH_2), 2.53 (d, J = 1.7 Hz, 3H, CH_3), 3.33 – 3.43 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (sept, J = 6.2 Hz, 1H, OCH), 6.45 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (dd, J = 7.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, J = 8.2 Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (dd, J = 8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 22.1 (CH_3), 22.3 (CH_3), 27.7 (CH_3), 32.0 (CH_2), 51.0 (CH), 55.5 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 75.6 (OCH), 93.3 (Ar-CH), 105.9 (Ar-CH), 112.5 (Ar- C_q), 118.6 (Ar- C_q), 120.4 (Ar- C_q), 120.5 (Ar-CH), 123.6 (Ar-CH), 126.0 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 136.8 (Ar- C_q), 137.2 (Ar- C_q), 140.9 (Ar- C_q), 151.9 (Ar- C_q), 156.8 (Ar- C_q), 156.0 (Ar- C_q), 160.1 (Ar- C_q), 164.1 ($C_q=N$) ppm.

Dihydroisochinolin (ent)-**295a**

$[\alpha]_D^{24} = -165.7^\circ$ (c = 0.1, CH_2Cl_2).

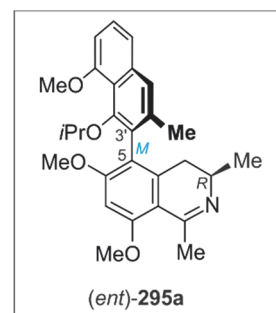


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_3), 2.06 (dd, $J = 16.4$ Hz, 4.4 Hz, 1H, CH_2), 2.07 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, CH_3), 2.22 (dd, $J = 16.4$ Hz, 13.4 Hz, 1H, CH_2), 2.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH_3), 3.06 – 3.17 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H, OCH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.45 (s, 1H, Ar-H), 6.77 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (dd, $J = 8.2$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (CH_3), 22.1 (CH_3), 22.2 (CH_3), 22.2 (CH_3), 27.7 (CH_3), 32.2 (CH_2), 51.6 (CH), 55.4 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 76.1 (OCH), 93.1 (Ar-CH), 105.6 (Ar-CH), 112.8 (Ar- C_q), 118.1 (Ar- C_q), 120.3 (Ar- C_q), 120.4 (Ar-CH), 123.5 (Ar-CH), 126.0 (Ar-CH), 128.3 (Ar- C_q). 136.8 (Ar- C_q), 136.9 (Ar- C_q), 141.8 (Ar- C_q), 152.7 (Ar- C_q), 156.7 (Ar- C_q), 158.7 (Ar- C_q), 159.6 (Ar- C_q), 163.9 ($\text{C}_q=\text{N}$) ppm.

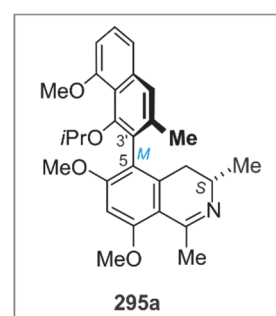
Dihydroisochinolin (ent)-295b

$[\alpha]_D^{23} = +140.6^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



Dihydroisochinolin 295a

$[\alpha]_D^{23} = +195.5^\circ$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2).



Entschützung mit AlCl_3 zum Naturstoff 13

Unter Inertgasatmosphäre wurden zu einer Lösung des Dihydroisochinolins **295** (27.3 mg, 1.0 eq, 61.0 μmol) in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) bei Raumtemperatur 12.2 mg (1.5 eq, 91.5 μmol) AlCl_3 hinzugegeben. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurde H_2O hinzugegeben die Phasen getrennt wurden. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und

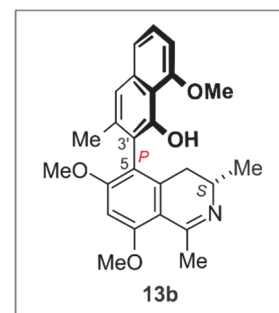
das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc + 3% NEt₃, 1/1 → 1/4) wurden 20.8 mg (51.3 μmol, 84%) des Naturstoffs **13** als gelbliches Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 20.8 mg (51.3 μmol, 84%).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₂₈NO₄ [M+H]⁺ 406.20128; gem.406.20133.

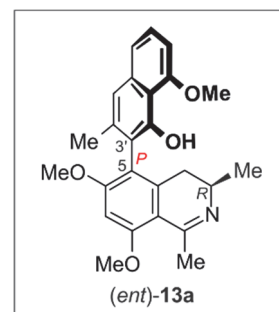
Ancistrotoctorin C (13b)



$[\alpha]_D^{23} = -140.9^\circ$ (c = 0.1, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 2.14 – 2.22 (m, 1H, CH₂), 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.97 – 4.05 (m, 1H, CH), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 6.51 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.46 (s, 1H, OH) ppm.

(ent)-Ancistrotanzanin A [(ent)-13a]



$[\alpha]_D^{23} = -153.5^\circ$ (c = 0.1, MeOH).

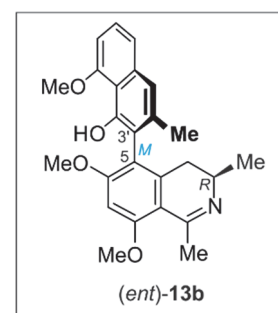
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.08 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 2.14 – 2.22 (m, 1H, CH₂), 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.97 – 4.05 (m, 1H, CH), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 6.51 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 9.46 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (CH_3), 22.0 (CH_3), 27.4 (CH_3), 32.0 (CH_2), 51.2 (CH), 55.6 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 93.5 (Ar-CH), 103.5 (Ar-CH), 112.6 (Ar-C_q), 113.5 (Ar-C_q), 116.8 (Ar-C_q), 118.4 (Ar-C_q), 118.4 (Ar-CH), 121.3 (Ar-CH), 125.8 (Ar-CH), 136.2 (Ar-C_q), 137.8 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 151.6 (Ar-C_q), 156.2 (Ar-C_q), 159.2 (Ar-C_q), 160.2 (Ar-C_q) ppm.

Im ^{13}C -NMR Spektrum fehlte das Signal des quartären Kohlenstoffs an C-1.

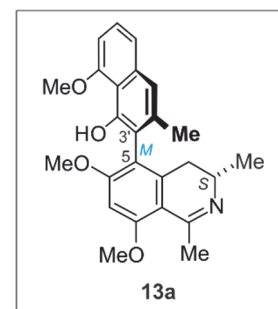
(ent)-Ancistrotectorin C [(*ent*)-**13b**]

$[\alpha]_D^{23} = +137.4^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).



Ancistrotanzanin A (**13a**)

$[\alpha]_D^{23} = +155.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).



5 Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (91)

5.1 Isolierung von 4'-O-Demethylancistrocladinium A (5) aus *A. tectorius* und *A. cochinchinensis*

5.1.1 Isolierung aus Astrindenmaterial von *A. tectorius* 91

Das Astrindenmaterial von *Ancistrocladus tectorius* wurde von Dr. Minjuan Xu im August 2004 in der Region Ledong in der chinesischen Provinz Hainan gesammelt. Ein Herbarexemplar wurde in der Peking Universität unter der Nummer HN-033 hinterlegt.

116 g luftgetrocknetes Astrindenmaterial wurde gemahlen und in Portionen zu je 23.2 g mit jeweils 400 mL MeOH für 7 d bei Raumtemperatur mazeriert. Der Pflanzenrückstand wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der so erhaltene dunkelbraune Rückstand wurde in MeOH gelöst und über eine Waters C₁₈-Spritzenvorsäule und anschließend über einen PTFE-Spritzenaufsatz-Filter (Porengröße 0.2 µm) vorgereinigt.

Die Trennung erfolgte mittels präparativer HPLC unter Verwendung einer Waters SymmetryPrepTM-C₁₈-Säule (19 × 300 mm, 7 µm), mit 90% H₂O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H₂O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 30% B, 18 min 70% B, 19 min 100% B) bei einer Flußrate von 12 mL/min und UV-Detektion bei 234 nm.

Dabei wurden die *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide 6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**75**, $t_R = 12.8$ min), Ancistrocladinium A (**4**, $t_R = 13.5$ min), 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**, $t_R = 14.2$ min) und Ancistrocladinium B (**7**, $t_{R1} = 16.6$ min und $t_{R2} = 16.8$ min) isoliert.

5.1.2 Isolierung aus Astrindenmaterial von *A. cochinchinensis*

Das Astrindenmaterial von *Ancistrocladus cochinchinensis* wurde von Dr. Michael Dreyer im April 2004 in der vietnamesischen Provinz Da Nang gesammelt. Ein Herbarexemplar wurde im Herbarium Bringmann in der Universität Würzburg unter der Nummer 63 hinterlegt.

160 g luftgetrocknetes Astrindenmaterial wurde gemahlen und in Portionen zu je 40 g mit jeweils 600 mL MeOH über Nacht bei Raumtemperatur mazeriert. Der Pflanzenrückstand wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der so erhaltene

dunkelbraune Rückstand wurde in MeOH gelöst und über eine *Waters* C₁₈-Spritzenvorsäule und anschließend über einen PTFE-Spritzenaufsatz-Filter (Porengröße 0.2 µm) vorgereinigt.

Die Trennung erfolgte mittels präparativer HPLC unter Verwendung einer *Waters* SymmetryPrep™-C₁₈-Säule (19 × 300 mm, 7 µm), mit 90% H₂O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H₂O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 30% B, 18 min 70% B, 19 min 100% B) bei einer Flußrate von 12 mL/min und UV-Detektion bei 234 nm.

Dabei wurden die *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide 6,4'-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**75**, $t_R = 12.8$ min), Ancistrocladinium A (**4**, $t_R = 13.5$ min) und 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**, $t_R = 14.2$ min) isoliert werden.

5.2 Totalsynthese von 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**)

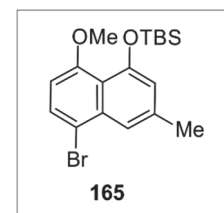
Methyl-8-brom-4-tert-butyldimethylsiloxy-5-methoxy-2-naphthoat (**165**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 424 mg (1.0 eq, 1.59 mmol) Naphthol **127**^[125] 359 mg (1.5 eq, 2.38 mmol) TBSCl und 184 mg (1.7 eq, 2.70 mmol) Imidazol in 35 mL abs. DMF gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0°C H₂O zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 50/1 → 20/1) wurden 519 mg (1.36 mmol, 86%) des TBS-geschützten Naphthols **165** als farbloser Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 519 mg (1.36 mmol, 86%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928$ (w), 2855 (w), 1616 (w), 1592 (m), 1571 (m), 1463 (w), 1403 (m), 1365 (m), 1310 (m), 1284 (m), 1246 (m), 1172 (m), 1143 (m), 1109 (m), 1085 (m), 997 (m), 968 (w), 836 (s), 804 (s), 777 (s), 670 (m), 640 (m) cm⁻¹.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.21$ (s, 6H, SiCH_3), 1.05 (s, 9H, CH_3), 2.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (dd, $J = 1.6$ Hz, 0-9 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.2$ (SiCH_3), 18.7 (C_q), 22.0 (CH_3), 26.1 (CH_3), 55.4 (OCH_3), 104.6 (Ar-CH), 113.0 (C_q), 119.0 (Ar-CH), 119.1 (C_q), 120.1 (Ar-CH), 130.1 (Ar-CH), 135.0 (C_q), 137.9 (C_q), 152.6 (C_q), 157.1 (C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$ 380.080; gem. 380.099.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.08800; gem. 381.08830.

Methyl-8-brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-naphthoat (296)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 1.99 g (1.0 eq, 6.39 mmol) Naphthol **127** gelöst in 300 mL dest. Aceton 1.30 mL (2.0 eq, 12.8 mmol, 2.17 g) Iodpropan und 5.20 g (2.5 eq, 16.0 mmol) Cs_2CO_3 hinzugeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 9/1 \rightarrow 1/1) wurden 2.13 g (6.03 mmol, 94 %) des Naphthalins **296** als farbloser Feststoff isoliert.

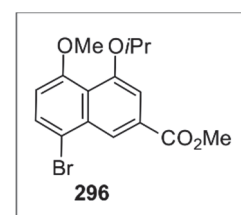
Farbloser Feststoff.

Schmp.: 91-94 °C (*n*-Hex).

Ausbeute: 2.13 g (6.03 mmol, 94 %).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2984$ (w), 2933 (w), 2831 (w), 1725 (m), 1591 (m), 1576 (m), 1505 (w), 1459 (w), 1435 (m), 1404 (m), 1365 (m), 1324 (m), 1279 (s), 1253 (m), 1230 (s), 1210 (m), 1192 (m), 1173 (m), 1097 (s), 1078 (m), 1006 (m), 979 (m), 930 (m), 901 (m), 879 (m), 858 (m), 845 (m), 814 (m), 803 (m), 760 (s), 717 (m), 637 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (d, $J = 6.0$ Hz, 6H, CH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1H, OCH), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (dd, $J = 1.6$ Hz, 0.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.1$ (CH_3), 52.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 73.0 (OCH), 109.0 (Ar-CH), 111.0 (Ar-CH), 115.0 (Ar-C_q), 122.6 (Ar-C_q), 123.0 (Ar-CH), 129.0 (Ar-C_q), 131.0 (Ar-C_q), 134.5 (Ar-CH), 155.9 (Ar-C_q), 157.2 (Ar-C_q), 167.0 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352/354 $[\text{M}]^+$ (29/29), 310/312 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H}_2]^+$ (100/100), 295 (22).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{BrO}_8\text{Na}$ $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 727.05126; gem. 727.05162.

CHNS $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ (353.21): ber. C 54.41, H 4.85; gef. C 54.61, H 4.81.

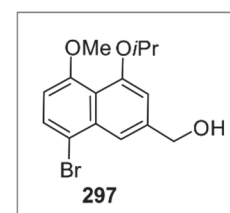
8-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-hydroxymethylnaphthalin (297)

Unter Inertgasatmosphäre wurde bei 0°C zu einer Lösung aus 1.42 g (1.0 eq, 4.02 mmol) Ester **296** in 40 mL abs. THF 168 mg (1.1 eq, 4.42 mmol) LiAlH_4 vorsichtig hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C und anschließend 10 min bei Raumtemperatur wurde bei 0°C die Reaktionsmischung vorsichtig mit konz. H_2SO_4 bis pH 1-2 versetzt und 5 min gerührt. Anschließend wurde H_2O hinzugegeben und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 3/2) wurden 1.22 g (3.75 mmol, 93%) des Alkohols **297** als farbloser Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff.

Schmp.: 110°C (*n*-Hex/ CH_2Cl_2).

Ausbeute: 1.22 g (3.75 mmol, 93%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3451$ (br), 2979 (w), 2931 (w), 2876 (w), 2840 (w), 1619 (w), 1592 (m), 1574 (m), 1501 (w), 1462 (w), 1410 (w), 1369 (s), 1318 (m), 1276 (m), 1261 (m), 1232 (m), 1196 (m), 1175 (m), 1137 (m), 1113 (m), 1080 (s), 1056 (m), 1027 (m), 987 (m), 960 (m), 918 (m), 865 (m), 839 (m), 811 (s), 782 (m), 696 (m), 676 (m), 641 (m), 608 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.58 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H, OCH), 4.82 (s, 2H, CH_2OH), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.71-7.82 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.1$ (CH_3), 56.5 (OCH_3), 65.4 (CH_2OH), 73.2 (OCH), 106.9 (Ar-CH), 111.9 (Ar-CH), 113.8 (Ar- C_q), 118.1 (Ar-CH), 120.0 (Ar- C_q), 130.5 (Ar-CH), 134.9 (Ar- C_q), 140.5 (Ar- C_q), 155.8 (Ar- C_q), 157.2 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324/326 $[\text{M}]^+$ (36/34), 282/284 $[\text{M-CH}(\text{CH}_3)_2]^+$ (100/94), 267/269 $[\text{M-CH}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_3]^+$ (30/27), 115 (21), 18 (18).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrO}_4$ $[\text{M+H}]^+$ 325.04338; gem. 325.04231.

CHNS $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ (325.20): ber. C 55.40, H 5.27; gef. C 56.22, H 5.42.

8-Brom-4-iso-propoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (168)

Variante A:

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 1.20 g (1.0 eq, 3.69 mmol) Hydroxymethylnaphthalin **297** gelöst in 75 mL abs. CH_2Cl_2 1.94 g (2.0 eq, 7.38 mmol) PPh_3 und 2.40 g (2.0 eq, 7.38 mmol) $(\text{CBrCl}_2)_2$ zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde der Rückstand in 75 mL abs. THF aufgenommen. Bei 0°C wurden 420 mg (3.0 eq, 11.1 mmol) LiAlH_4 portionsweise zur Reaktionslösung gegeben. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wurde bei 0°C die Reaktionsmischung vorsichtig mit konz. H_2SO_4 bis pH 1-2 versetzt und 5 min gerührt. Anschließend wurde H_2O hinzugegeben und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 100/1 \rightarrow 3/1) wurden 915 mg (2.56 mmol, 80%) des Naphthalins **168** als farbloser Feststoff erhalten.

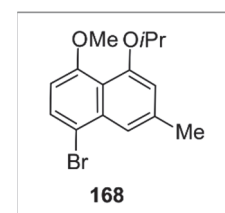
Variante B:

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 243 mg (1.0 eq, 910 μmol) Naphthol^[125] **127** gelöst in 20 mL dest. Aceton 182 μL (2.0 eq, 1.82 mmol, 309 mg) Iodpropan und 741 mg (2.5 eq, 2.27 mmol) Cs_2CO_3 hinzugeben und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 100/1 \rightarrow 10/1) wurden 265 mg (857 μmol , 94 %) des Naphthalins **168** als farbloser Feststoff isoliert.

Farbloser Feststoff.

Schmp.: 123-124 °C (CH_2Cl_2).

Ausbeute: 265 mg (857 μmol , 94 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978$ (w), 2930 (w), 2837 (w), 1616 (w), 1590 (w), 1573 (w), 1499 (w), 1458 (w), 1428 (w), 1409 (w), 1368 (m), 1333 (w), 1315 (m), 1276 (m), 1242 (m), 1196 (w), 1173 (w), 1145 (m), 1117 (m), 1103 (m), 1086 (s), 999 (m), 971 (m), 919 (m), 846 (m), 833 (s), 807 (m), 780 (w), 727 (w), 646 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH_3), 2.49 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.53 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-CH), 6.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-CH), 7.64 (dd, $J = 1.7$ Hz, 0.9 Hz, 1H, Ar-CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0$ (CH_3), 22.1 (CH_3), 56.4 (OCH_3), 73.4 (OCH), 106.0 (Ar-CH), 113.3 (Ar- C_q), 115.9 (Ar-CH), 118.9 (Ar- C_q), 120.3 (Ar-CH), 130.2 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 137.8 (Ar- C_q), 155.1 (Ar- C_q), 157.1 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308/310 [M]⁺ (36/35), 266/268 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H}_2$]⁺ (100/97), 251/253 [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}+\text{H}_2$]⁺ (35/34), 223/225 (20/19), 128 (21), 115 (17).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ [M]⁺ 308.041; gem. 308.048.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ [M]⁺ 308.0406; gem. 308.0407.

CHNS $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ (309.20): ber. C 58.27, H 5.54; gef. C 59.39, H 5.78.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-tert-butyl-dimethylsiloxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**166**) und *(S)*-*N*-(2''-Methyl-4''-hydroxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**167**)

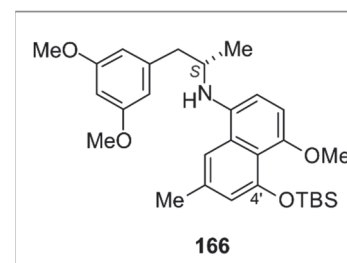
Unter Inertgasatmosphäre wurde eine Lösung aus 640 mg (1.0 eq, 1.68 mmol) des 1-Bromnaphthalins **165**, 347 mg (1.06 eq, 1.78 mol) des Amins (*S*)-**80** und 41 mg (2.0 eq, 3.36 mmol) KOtBu in 130 mL abs. Toluol im Ultraschallbad 30 min entgast. Anschließend wurden 15.4mg (0.01 eq, 16.8 μmol) Pd₂(dba)₃ und 20.9 mg (0.02 eq, 33.6 μmol) *rac*-BINAP zur Reaktionslösung hinzugegeben, erneut 15 min im Ultraschallbad entgast und im vorgeheizten Ölbad für 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 → 4/1) gereinigt. Es wurden 254 mg (513 μmol, 30%) des TBS-geschützten sekundären Amins **166** und 340 mg (891 μmol, 53%) des freien sekundären Amins **167** als braune Öle erhalten.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-tert-butyl-dimethylsiloxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**166**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 254 mg (513 μmol, 30%).

$[\alpha]_D^{23} = +69.4^\circ$ (c = 0.13, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 2862 (w), 1597 (m), 1458 (m), 1377 (m), 1342 (m), 1284 (m), 1257 (m), 1200 (m), 1149 (m), 1065 (m), 833 (s), 779 (m), 671 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.22$ (s, 6H, SiCH₃), 1.07 (s, 9H, CH₃), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.84 (dd, *J* = 13.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 2.97 (dd, *J* = 13.3 Hz, 5.0 Hz, 1H, CH₂), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.80-3.89 (m, 1H, CH), 6.36 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.69 (s, 2H, Ar-H), 6.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.2$ (SiCH₃), 18.8 (SiC_q), 20.4 (CH₃), 21.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 42.4 (CH₂), 50.1 (CH), 55.3 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 98.5 (Ar-CH), 105.2 (Ar-CH), 107.7

(Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 113.3 (Ar-CH), 118.6 (Ar-CH), 118.8 (Ar-C_q), 128.6 (Ar-C_q), 135.0 (Ar-C_q), 135.5 (Ar-C_q), 141.1 (Ar-C_q), 150.1 (Ar-C_q), 152.8 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (19), 344 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (100), 345 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (28), 495 [M]⁺ (34), 496 [M+H]⁺ (13).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₉H₄₁NO₄Si [M]⁺ 495.27994; gem. 495.28091.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-hydroxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-amino-propan (167)

Braunes Öl.

Ausbeute: 340 mg (891 μmol, 53%).

$[\alpha]_D^{23} = +68.8^\circ$ (c = 0.09, CH₂Cl₂).

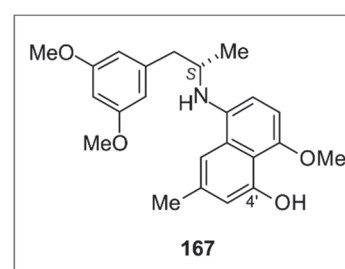
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3371$ (br), 2931 (w), 2850 (w), 1597 (s), 1523 (m), 1458 (m), 1389 (m), 1281 (m), 1200 (m), 1149 (s), 1084 (s), 1057 (s), 1003 (m), 829 (m), 702 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.83 (dd, $J = 13.3$ Hz, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 2.97 (dd, $J = 13.3$ Hz, 5.1 Hz, 1H, CH₂), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 3.83-3.91 (m, 1H, CH), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 6.39 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.00-7.05 (m, 1H, Ar-H), 9.68 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.3$ (CH₃), 22.0 (CH₃), 42.3 (CH₂), 49.6 (CH), 55.2 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 98.3 (Ar-CH), 104.0 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 107.6 (Ar-CH), 110.9 (Ar-CH), 112.6 (Ar-CH), 113.8 (Ar-C_q), 127.3 (Ar-C_q), 136.4 (Ar-C_q), 137.0 (Ar-C_q), 140.9 (Ar-C_q), 148.6 (Ar-C_q), 155.1 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 188 (17), 230 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (100), 231 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (16), 381 [M]⁺ (29), 382 [M+H]⁺ (8).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₃H₂₈NO₄ [M+H]⁺ 382.20128; gem. 382.20132.

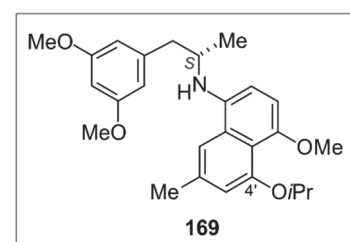


(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-iso-propoxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-amino-propan (**169**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde eine Lösung aus 209 mg (1.0 eq, 676 μ mol) des 1-Bromnaphthalins **168**, 185 mg (1.4 eq, 946 μ mol) des Amins (*S*)-**80** und 152 mg (2.0 eq, 1.35 mmol) KO t Bu in 40 mL abs. Toluol im Ultraschallbad 30 min entgast. Anschließend wurden 6.19 mg (0.01 eq, 6.76 μ mol) Pd₂(dba)₃ und 8.42 mg (0.02 eq, 13.5 μ mol) *rac*-BINAP zur Reaktionslösung hinzugegeben, erneut 15 min im Ultraschallbad entgast und im vorgeheizten Ölbad für 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 \rightarrow 4/1) gereinigt. Es wurden 186 mg (439 μ mol, 65%) des sekundären Amins **169** als gelbbraunes Öl erhalten.

Braunes Öl.

Ausbeute: 186 mg (439 μ mol, 65%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2970 (w), 2930 (w), 2834 (w), 1594 (s), 1517 (m), 1455 (m), 1428 (m), 1373 (s), 1279 (s), 1202 (s), 1148 (s), 1110 (s), 1092 (s), 1057 (s), 1029 (m), 927 (m), 826 (s), 783 (m), 729 (m), 702 (m), 622 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.39 (d, J = 6.1 Hz, 6H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.80 (dd, J = 13.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 2.95 (dd, J = 13.3 Hz, 5.1 Hz, 1H, CH₂), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 3.78-3.87 (m, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.53 (sept, J = 6.1 Hz, 1H, OCH), 6.34 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.74-6.80 (m, 2H, Ar-H), 7.11-7.16 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (CH₃), 22.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 42.7 (CH₂), 50.0 (CH), 55.3 (OCH₃), 58.2 (OCH₃), 72.9 (OCH), 98.5 (Ar-CH), 107.6 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 108.9 (Ar-CH), 113.5 (Ar-CH), 115.5 (Ar-CH), 119.0 (Ar-C_q), 128.3 (Ar-C_q), 135.3 (Ar-C_q), 136.2 (Ar-C_q), 141.1 (Ar-C_q), 149.7 (Ar-C_q), 155.1 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 424 [M+H]⁺ (24), 423 [M]⁺ (79), 273 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (12), 272 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (59), 231 (16), 230 [M-C₉H₁₁O₂-C₃H₇+H]⁺ (100), 214 (16), 188 (20), 149 (15).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₆H₃₃NO₄ [M]⁺ 423.240; gem. 423.213.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{26}H_{33}NO_4Na$ $[M+Na]^+$ 446.23018; gem. 446.22874.

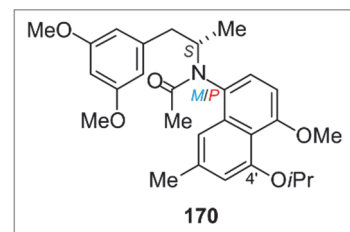
CHNS $C_{26}H_{33}NO_4$ (423.54): ber. C 73.73, H 7.85, N 3.31; gef. C 73.06, H 8.02, N 3.42.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-iso-propoxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**170**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 331 mg (1.0 eq, 782 μ mol) des sekundären Amins **169** und 286 mg (3.0 eq, 2.35 mmol) DMAP gelöst in 40 mL abs. Toluol 167 μ L (184 mg, 3.0 eq, 2.35 mmol) Acetylchlorid hinzugegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde zur Reaktionslösung ges. K_2CO_3 -Lösung hinzugegeben, die Phasen getrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 4/1 \rightarrow 1/4) wurden 293 mg (629 μ mol, 80%) der Acetamide **170** in einer 1.1:1 Mischung der beiden Atrop-Diastereomere als blassgelber Schaum erhalten, die säulenchromatographisch (Kieselgel) getrennt wurden.

Blassgelber Schaum.

Ausbeute: 293 mg (629 μ mol, 80%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974 (w), 2933 (w), 2837 (w), 1650 (s), 1595 (s), 1581 (s), 1456 (m), 1430 (m), 1375 (m), 1314 (s), 1272 (s), 1238 (m), 1202 (m), 1148 (s), 1092 (s), 1056 (s), 1028 (m), 916 (w), 830 (m), 726 (w), 688 (m), 629 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 466 $[M+H]^+$ (15), 465 $[M]^+$ (47), 314 $[M-C_9H_{11}O_2]^+$ (36), 287 (52), 272 $[M-C_9H_{11}O_2-C_2H_3O+H]^+$ (61), 245 (24), 230 $[C_{15}H_{17}O_2+H]^+$ (100), 229 (16), 214 (28), 188 (25), 179 (35).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{28}H_{36}NO_5$ $[M+H]^+$ 466.259; gem. 466.261.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{28}H_{35}NO_5Na$ $[M+Na]^+$ 488.24074; gem. 488.24084.

(M)-Atrop-Diastereomer 170a

Blassgelber Schaum.

$$[\alpha]_D^{22} = -27.4^\circ \text{ (c = 0.11, MeOH)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.61 (dd, $J = 12.7$ Hz, 10.1 Hz, 1H, CH_2), 3.26 (dd, $J = 12.7$ Hz, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1H, OCH), 4.93-5.08 (m, 1H, CH), 6.33 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.76-6.80 (m, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.17 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.3 (CH_3), 23.2 (CH_3), 43.0 (CH_2), 53.9 (CH), 55.5 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 72.8 (OCH), 98.7 (Ar-CH), 104.2 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 114.4 (Ar-CH), 115.7 (Ar-CH), 118.1 (Ar- C_q), 127.5 (Ar-CH), 128.6 (Ar- C_q), 136.0 (Ar- C_q), 137.9 (Ar- C_q), 141.7 (Ar- C_q), 155.6 (Ar- C_q), 157.7 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 172.5 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer 170b

Blassgelber Schaum.

$$[\alpha]_D^{22} = +31.1^\circ \text{ (c = 0.11, MeOH)}.$$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.19 (dd, $J = 13.2$ Hz, 9.9 Hz, 1H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.08 (dd, $J = 13.2$ Hz, 5.4 Hz, 1H, CH_2), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1H, OCH), 4.84-4.97 (m, 1H, CH), 6.18-6.32 (m, 3H, Ar-H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73-6.79 (m, 1H, Ar-H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.14-7.21 (m, 1H Ar-H) ppm.

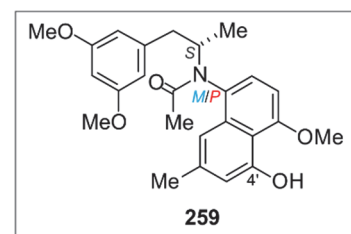
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0$ (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.3 (CH_3), 23.3 (CH_3), 40.9 (CH_2), 54.9 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 72.8 (OCH), 98.7 (Ar-CH), 104.3 (Ar-CH), 107.2 (Ar-CH), 114.4 (Ar-CH), 115.8 (Ar-CH), 118.1 (Ar- C_q), 127.7 (Ar-CH), 129.4 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 137.8 (Ar- C_q), 141.8 (Ar- C_q), 155.6 (Ar- C_q), 157.5 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 172.4 (C=O) ppm.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-hydroxy-5''-methoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**259**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde 145 mg (1.0 eq, 311 μmol) des Acetamids **170** in 12 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Bei 0°C wurde 935 μL (3.0 eq, 934 μmol , 1M in CH_2Cl_2) einer BCl_3 -Lösung zugegeben und anschließend 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung zur Reaktionsmischung wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O) wurden 82.0 mg (194 μmol , 84%) des entschützten Acetamids **259** als farbloser Schaum erhalten.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 82.0 mg (194 μmol , 84%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3390 (br), 2935 (w), 1650 (m), 1594 (s), 1515 (w), 1453 (m), 1430 (m), 1392 (s), 1320 (s), 1275 (s), 1231 (m), 1202 (m), 1148 (s), 1087 (s), 1055 (s), 1012 (w), 975 (w), 945 (w), 842 (m), 750 (m), 719 (w), 688 (m), 608 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 423 $[\text{M}]^+$ (13), 272 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (26), 245 (52), 230 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (100), 188 (15).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.212; gem. 424.172.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.21185; gem. 424.21050.

(M)-Atrop-Diastereomer **259a**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = -27.4^\circ$ (c = 0.12, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.60 (dd, J = 12.7 Hz, 10.0 Hz, 1H, CH_2), 3.23 (dd, J = 12.7 Hz, 3.9 Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.96-5.08 (m, 1H, CH), 6.31 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.46

(d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.72-6.85 (m, 1H, Ar-H), 6.98-7.15 (m, 2H, Ar-H), 9.30 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$ (CH_3), 22.0 (CH_3), 23.1 (CH_3), 42.9 (CH_2), 53.4 (CH), 55.2 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 98.5 (Ar-CH), 102.2 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 113.2 (Ar-CH), 113.9 (Ar-CH), 113.9 (Ar- C_q), 127.0 (Ar-CH), 130.0 (Ar- C_q), 135.3 (Ar- C_q), 139.5 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 154.7 (Ar- C_q), 156.2 (Ar- C_q), 160.7 (Ar- C_q), 171.7 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **259b**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{22} = +25.6^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.20 (dd, $J = 13.1$ Hz, 9.7 Hz, 1H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 3.10 (dd, $J = 13.1$ Hz, 5.6 Hz, 1H, CH_2), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 4.08 (s, 3H, OCH_3), 4.80-4.94 (m, 1H, CH), 6.28 (s, 3H, Ar-H), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73-6.79 (m, 1H, Ar-H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.07-7.12 (m, 1H Ar-H), 9.31 (s, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0$ (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.3 (CH_3), 40.8 (CH_2), 54.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 98.6 (Ar-CH), 102.3 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 113.2 (Ar-CH), 114.0 (Ar-CH), 114.1 (Ar- C_q), 127.2 (Ar-CH), 130.9 (Ar- C_q), 135.0 (Ar- C_q), 139.5 (Ar- C_q), 141.6 (Ar- C_q), 154.8 (Ar- C_q), 156.2 (Ar- C_q), 160.7 (Ar- C_q), 171.8 (C=O) ppm.

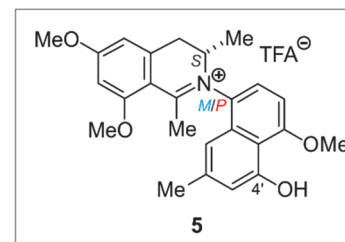
4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu einer Lösung der Acetamide **259** (41.0 mg, 1.0 eq, 96.8 μmol) in abs. Acetonitril (5 mL) frisch destilliertes POCl_3 (44.2 μL , 74.2 mg, 5.0 eq, 484 μmol) zugegeben und 2 h bei 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden einige Tropfen H_2O mit 1% TFA zugegeben. Anschließend wurde das MeCN unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 50.3 mg (96.8 μmol , quant) **5** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 50.3 mg (96.8 μmol , quant).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3380 (br), 2934 (w), 2848 (w), 1689 (m), 1607 (m), 1576 (m), 1434 (m), 1362 (m), 1308 (m), 1278 (s), 1196 (m), 1161 (s), 1114 (s), 1085 (s), 1044 (m), 935 (m), 819 (m), 730 (m), 622 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 405 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (21), 391 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (27), 390 $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}]^+$ (100).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}]^+$ 406.20128; gem. 406.20789.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}]^+$ 406.20128; gem. 406.20082.

(M)-4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5a**)

^1H -NMR (600 MHz, MeOD): δ = 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 3- CH_3), 2.46 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.53 (s, 3H, 1- CH_3), 3.13 (dd, J = 16.8 Hz, 2.4 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.83 (dd, J = 16.8 Hz, 6.1 Hz, 1H, H-4_{ax}), 4.03 (s, 3H, 6- OCH_3), 4.05 (s, 3H, 8- OCH_3), 4.17 (s, 3H, 5'- OCH_3), 4.22 – 4.29 (m, 1H, H-3), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-7), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-6'), 7.03 (dd, J = 1.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-1'), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-7') ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): δ = 15.4 (3- CH_3), 22.0 (2'- CH_3), 24.7 (1- CH_3), 34.9 (C-4), 57.0 (6- OCH_3), 57.0 (8- OCH_3), 57.3 (5'- OCH_3), 59.3 (C-3), 98.8 (C-7), 103.4 (C-6'), 109.3 (C-5), 111.1 (C-9), 112.1 (C-1'), 115.4 (C-10'), 115.4 (C-3'), 126.7 (C-7'), 130.9 (C-8'), 131.4 (C-9'), 141.9 (C-10), 143.0 (C-2'), 157.0 (C-4'), 159.7 (C-5'), 166.3 (C-8), 170.6 (C-6), 177.8 (C-1) ppm.

(P)-4'-*O*-Demethylancistrocladinium **A** (**5b**)

¹H-NMR (600 MHz, MeOD): δ = 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.43 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.49 (d, J = 0.9 Hz, 3H, 1-CH₃), 3.18 (dd, J = 16.8 Hz, 5.3 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.66 (dd, J = 16.8 Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4_{ax}), 4.03 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.05 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.17 (s, 3H, 5'-OCH₃), 4.50–4.55 (m, 1H, H-3), 6.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-7), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-5), 6.78–6.79 (m, 1H, H-1'), 6.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-3'), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-6'), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7') ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ = 16.0 (3-CH₃), 22.0 (2'-CH₃), 24.3 (1-CH₃), 35.7 (C-4), 57.0 (6-OCH₃), 57.1 (8-OCH₃), 57.3 (5'-OCH₃), 62.1 (C-3), 98.9 (C-7), 104.3 (C-6'), 108.8 (C-5), 111.1 (C-9), 112.5 (C-1'), 114.9 (C-10'), 115.0 (C-3'), 126.8 (C-7'), 132.0 (C-8'), 132.1 (C-9'), 142.7 (C-10), 142.8 (C-2'), 156.9 (C-4'), 159.5 (C-5'), 166.3 (C-8), 170.6 (C-6), 177.9 (C-1) ppm.

Die beiden Atrop-Diastereomere **5a** und **5b** wurden im analytischen Maßstab mittels HPLC unter Verwendung einer *Waters* XSelect[®] HSS PFP Säule (4.6 × 250 mm, 5 μ m), mit H₂O (0.05% TFA) (A) und MeOH (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 60% B, 19 min 90% B) bei einer Flußrate von 1 mL/min und UV-Detektion bei 236 nm aufgetrennt und online durch Kopplung mit ECD-Spektroskopie analysiert.

Atropodiastereomer **5b** (Retentionszeit t_R = 17.5 min):

ECD (MeOH-H₂O, online, LC-ECD) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 217 (4.04), 225 (0.19), 241 (18.82), 264 (-1.02), 286 (-0.73), 323 (-4.25), 362 (0.84), 410 (-0.81) mdeg.

Atropodiastereomer **5a** (Retentionszeit t_R = 18.5 min):

ECD (MeOH-H₂O, online, LC-ECD) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 203 (-13.45), 206 (-9.20), 213 (-13.04), 231 (12.00), 243 (-14.09), 329 (8.04), 380 (-5.85), 469 (-0.65) mdeg.

Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[83,160,203]

5.3 Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (**91**)

Biomimetische Synthese von Ancistrocyclinon A (**91**) und dem chinoiden Naphthylisochinolin **163** mittels $\text{Pb}(\text{OAc})_4$:

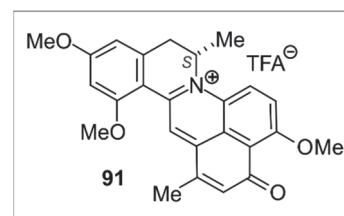
Zu einer Lösung von 1.7 mg (1.0 eq, 3.27 μmol) 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**5a/5b**, 4:1) in MeOH (2 mL) wurden 7.25 mg $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (5.0 eq, 16.4 μmol) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 60 min Rühren wurde H_2O zur Reaktionslösung gegeben und anschließend fünfmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst, über eine Waters C_{18} -Spritzenvorsäule und anschließend über einen PTFE-Spritzenaufsatz-Filter (Porengröße 0.2 μm) vorgereinigt. Nach einer Reinigung mittels präparativer HPLC unter Verwendung einer Waters SymmetryPrepTM- C_{18} -Säule (19 \times 300 mm, 7 μm), mit 90% H_2O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H_2O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 30% B, 18 min 70% B, 19 min 100% B) bei einer Flußrate von 12 mL/min und UV-Detektion bei 324 nm konnten 0.6 mg (1.16 μmol , 36%) Ancistrocyclinon **91** und 0.4 mg (0.75 μmol , 23%) des chinoiden Intermediats **163** erhalten werden.

Cyclisierung von **163** zu Ancistrocyclinon A (**91**):

Eine Lösung von 2.00 mg (3.75 μmol , 1.0 eq) **163** in 1 mL MeOH wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurden 1.90 mg (3.75 μmol , quant.) Ancistrocyclinon A (**91**) als roter Feststoff erhalten.

Ancistrocyclinon A (**91**)

Roter amorpher Feststoff.



MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 403 $[\text{M}]^+$ (3), 288 $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+$ (8), 272 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$ (1), 69 (10), 57 (16), 55 (15), 44 (100), 43 (16), 41 (17), 28 (30), 18 (99), 17 (21).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}]^+$ 402.170; gem. 402.134.

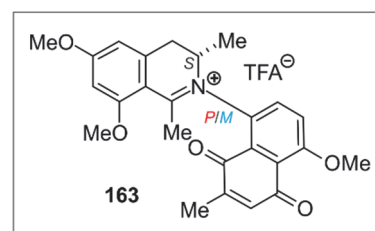
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}]^+$ 402.16998; gem. 402.17009.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.50$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 3.21 (dd, $J = 16.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H-4_{ax}), 3.56 (dd, $J = 16.8$ Hz, 5.2 Hz, 1H, H-4_{eq}), 4.01 (s, 3H, 6-O CH_3), 4.12 (s, 3H, 8-O CH_3), 4.25 (s, 3H, 5'-O CH_3), 5.90 – 6.03 (m, 1H, H-3), 6.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-7), 6.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-3'), 8.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-6'), 8.92 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-7'), 9.18 (s, 1H, H-11') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 16.7$ (3- CH_3), 18.7 (2'- CH_3), 34.3 (C-4), 55.3 (C-3), 56.7 (6-O CH_3), 57.2 (8-O CH_3), 57.9 (5'-O CH_3), 99.5 (C-7), 108.4 (C-5), 109.7 (C-9), 115.1 (C-10'), 122.5 (C-6'), 125.0 (C-11'), 126.4 (C-9'), 127.4 (C-7'), 132.9 (C-8'), 136.7 (C-3'), 139.5 (C-10), 141.4 (C-1'), 146.0 (C-2'), 148.6 (C-1), 162.9 (C-8), 163.9 (C-5'), 168.2 (C-6), 184.2 (C-4') ppm.

Chinoides 4'-O-Demethylancistrocladinium A (163)

Gelbes Öl.



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2988$ (w), 2948 (w), 2848 (w), 1660 (m), 1611 (m), 1575 (m), 1459 (m), 1436 (m), 1364 (m), 1310 (m), 1281 (s), 1164 (s), 1131 (s), 1088 (m), 1051 (m), 961 (m), 934 (m), 795 (m), 705 (m) cm^{-1} .

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}]^+$ 420.181; gem. 420.119.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}]^+$ 420.18055; gem. 420.18064.

M-konfiguriertes Atrop-Diastereomer 163a (Hauptkomponente)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta = 1.29$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 2.53 (s, 3H, 1- CH_3), 3.01 (dd, $J = 16.8$ Hz, 2.3 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.96 (dd, $J = 16.8$ Hz, 6.5 Hz, 1H, H-4_{ax}), 4.02 (s, 3H, 6-O CH_3), 4.04 (s, 3H, 8-O CH_3), 4.07 (s, 3H, 5'-O CH_3), 4.22 – 4.29 (m, 1H, H-3), 6.72 (s, 1H, H-7), 6.73 (s, 1H, H-5), 6.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-7') ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD) δ = 15.2 (3-CH₃), 15.8 (2'-CH₃), 24.7 (1-CH₃), 35.7 (C-4), 56.9 (6-OCH₃), 57.0 (8-OCH₃), 57.7 (5'-OCH₃), 60.3 (C-3), 98.8 (C-7), 109.1 (C-5), 110.9 (C-9), 120.5 (C-6'), 122.9 (C-10'), 129.2 (C-8'), 132.0 (C-9'), 135.7 (C-7'), 137.9 (C-3'), 142.2 (C-10), 147.8 (C-2'), 162.4 (C-5'), 166.1 (C-8), 170.6 (C-6), 175.9 (C-1), 184.8 (C-4'), 186.8 (C-1') ppm.

P-konfiguriertes Atrop-Diastereomer **163b** (Minderkomponente)

^1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ = 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.07 (d, J = 1.5 Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.53 (s, 3H, 1-CH₃), 3.26 (dd, J = 16.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, H-4_{eq}), 3.50 (dd, J = 16.8 Hz, 5.2 Hz, 1H, H-4_{ax}), 4.02 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.05 (s, 3H, 8-OCH₃), 4.07 (s, 3H, 5'-OCH₃), 4.37 – 4.46 (m, 1H, H-3), 6.73 (s, 1H, H-7), 6.72 (s, 1H, H-5), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-6'), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-7') ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD) δ = 15.8 (2'-CH₃), 16.2 (3-CH₃), 24.4 (1-CH₃), 35.1 (C-4), 56.9 (6-OCH₃), 57.0 (8-OCH₃), 57.5 (5'-OCH₃), 61.4 (C-3), 98.9 (C-7), 108.7 (C-5), 111.4 (C-9), 121.7 (C-6'), 122.9 (C-10'), 129.5 (C-8'), 131.7 (C-9'), 135.9 (C-7'), 138.1 (C-3'), 143.1 (C-10), 147.8 (C-2'), 162.2 (C-5'), 166.2 (C-8), 170.4 (C-6), 178.4 (C-1), 184.7 (C-4'), 187.0 (C-1') ppm.

Die beiden Atrop-Diastereomere **163a** und **163b** wurden im analytischen Maßstab mittels HPLC unter Verwendung einer Waters XSelect[®] HSS PFP Säule (4.6 × 250 mm, 5 μ m), mit H₂O (0.05% TFA) (A) und MeOH (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 50% B, 30 min 75% B) bei einer Flußrate von 1 mL/min und UV-Detektion bei 348 nm aufgetrennt und online durch Kopplung mit ECD-Spektroskopie analysiert.

Atrop-Diastereomer **163b** (Retentionszeit t_R = 22.0 min):

ECD (MeOH-H₂O, online, LC-ECD) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 204 (14.71), 205 (14.54), 219 (1.01), 224 (1.80), 229 (1.47), 241 (6.09), 264 (-2.08), 280 (0.12), 357 (-6.09), 452 (2.42) mdeg.

Atrop-Diastereomer **163a** (Retentionszeit $t_R = 23.6$ min):

ECD (MeOH-H₂O, online, LC-ECD) λ_{\max} ($\Delta\epsilon$): 202 (-15.36), 204 (-11.94), 207 (-15.41), 218 (7.04), 240 (-11.74), 265 (7.69), 288 (1.97), 293 (2.14), 326 (-1.08), 353 (1.04), 378 (-3.79), 436 (3.50) mdeg.

Tabelle 31: NMR-Daten von **163a** und **163b** in MeOD; ¹H-NMR (400 MHz) und ¹³C-NMR (100 MHz).

Position	163a		163b	
	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]	¹ H [ppm] (<i>J</i> [Hz])	¹³ C [ppm]
1		175.9		178.4
3	4.22 – 4.29 (m)	60.3	4.37 – 4.46 (m)	61.4
4 _{ax}	3.96 (dd, 16.8, 6.5)	35.7	3.50 (dd, 16.8, 5.2)	35.1
4 _{eq}	3.01 (dd, 16.8, 2.3)		3.26 (dd, 16.8, 7.2)	
5	6.73 (s)	109.1	6.73 (s)	108.4
6		170.6		170.4
7	6.72 (s)	98.8	6.72 (s)	98.9
8		166.1		166.2
9		110.9		111.4
10		142.2		143.1
1'		186.8		187.0
2'		147.8		147.8
3'	6.83 (d, 1.5)	137.9	6.83 (d, 1.5)	138.1
4'		184.8		184.7
5'		162.4		162.2
6'	7.71 (d, 9.2)	120.5	7.78 (d, 9.2)	121.7
7'	7.74 (d, 9.2)	135.7	7.84 (d, 9.2)	135.9
8'		129.2		129.5

9'		132.0		131.7
10'		122.9		122.9
1-CH ₃	2.53 (s)	24.7	2.53 (s)	24.4
3-CH ₃	1.29 (d, 6.8)	15.2	1.08 (d, 6.8)	16.2
6-OCH ₃	4.02 (s)	56.9	4.02 (s)	56.9
8-OCH ₃	4.04 (s)	57.0	4.05 (s)	57.0
2'-CH ₃	2.10 (d, 1.5)	15.8	2.07 (d, 1.5)	15.8
5'-OCH ₃	4.07 (s)	57.5	4.07 (s)	57.5

6 Phytochemische Analyse von steril kultivierten Kalluskulturen von *Triphyophyllum peltatum* sowie Synthese von biosynthetischen Naphthylisochinolin-Präkursoren für enzymatische Studien Synthese verschiedener Benzopyrylium-Salze

6.1 Untersuchung der steril kultivierten Kalluskulturen von *T. peltatum*

Die Kalluskulturen wurden von K. Fester (Universität Leipzig) vom Kulturmedium gesammelt und anschließend lyophilisiert. Nach der Bestimmung des Trockengewichts wurde das Kallusmaterial mit Mörser und Pistill gemahlen und dreimal 24 h durch Rühren in CH₂Cl₂/MeOH (1:1) extrahiert. Der Rückstand wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Zur Analyse wurde der so erhaltene dunkelbraune Rückstand in Methanol gelöst und durch die Verwendung eines PTFE-Spritzenaufsatz-Filters (Porengröße 0.2 µm) von unlöslichen Bestandteilen abgetrennt.

Tabelle 32. Gewicht der Kalli-Proben A-C vor, während und nach der Aufarbeitung, sowie deren äusseres Erscheinungsbild.

	Kallusmaterial A	Kallusmaterial B	Kallusmaterial C
Nassgewicht [g]	5.0	5.0	5.0
Trockengewicht [g]	0.949	0.883	0.923
Masse des Rohextrakts [g]	0.321	0.294	0.416
Farbe	Dunkelbraun	Dunkelbraun bis schwarz	Hellbraun bis ocker

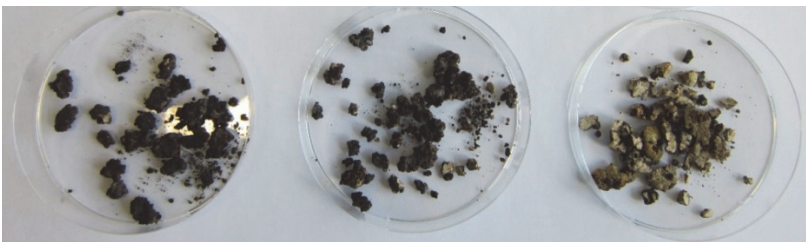


Tabelle 33. Bedingungen der Kultivierung der sterilen *T.-peltatum*-Kalli.

	Kallusmaterial A	Kallusmaterial B	Kallusmaterial C
Temperatur [°C]	25	25	25
Lichtaussetzung	Dunkel	Dunkel	Dunkel
Medium	1/5 MS	1/5 MS	1/5 MS
(NAA) [mg L ⁻¹]	0.1	0.5	0.5
(BA) [mg L ⁻¹]	2.0	2.0	2.0

Die Untersuchung des Metabolitenspektrums erfolgte mittels analytischer HPLC unter Verwendung einer *Waters* Symmetry-C₁₈-Säule (4.6 × 250 mm, 5 μm), mit 90% H₂O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H₂O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 10% B, 25 min 70% B, 26 min 100% B) bei einer Flußrate von 0.8 mL/min und UV-Detektion bei 232 nm.

Dabei wurden die *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide Habropetalin A (**182**, *t_R* = 14.5 min), Dioncopeltin A (**8**, *t_R* = 15.2 min), Dioncophyllin A (**4**, *t_R* = 18.1 min) und das co-eluierende 5'-*O*-Methyldioncophyllin A (**65**, *t_R* = 18.1 min), sowie die Naphthochinone Droseron (**184**, *t_R* = 21.8 min) und Plumbagin (**183**, *t_R* = 26.1 min) identifiziert.

6.2 Synthese von Isochinolin- und Naphthalin-Bausteinen als Präkursoren für enzymatische Studien

4,5-Dihydroxy-2-methylnaphthalin (**181**)

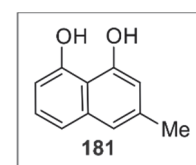
Unter Inertgasatmosphäre wurde zu einer Lösung von 309 mg (1.0 eq, 1.64 mmol) des Naphthols **127**^[123,124] in 35 ml abs. CH₂Cl₂ bei 0 °C 4.93 mL BBr₃ (3.0 eq, 4.93 mmol, 1M in CH₂Cl₂) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei 0 °C und weitere 20 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 25 mL H₂O bei 0 °C hinzugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 1/1) wurden 205 mg (1.18 mmol, 72%) des Dihydroxynaphthalins **181** als beiger Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 205 mg (1.18 mmol, 72%).

Schmp.: 138 °C (Et₂O/*n*-Hex); Lit.:^[112,248] 140-141 °C (PE), 141 °C (*n*-Hep).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3220 (br), 3050 (w), 1642 (w), 1614 (m), 1583 (m), 1529 (w), 1435 (m), 1387 (m), 1372 (m), 1341 (m), 1299 (m), 1202 (w), 1164 (m), 1058 (m), 1043 (m), 1002 (w), 974 (w), 832 (s), 747 (s), 711 (w) cm⁻¹.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 2.40$ (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH_3), 6.64 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 - 7.15 (m, 1H, Ar-H), 7.21 - 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (s, 2H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 21.7$ (CH_3), 108.7 (Ar-CH), 111.6 (Ar-CH), 113.1 (Ar- C_q), 119.8 (Ar-CH), 120.0 (Ar-CH), 127.1 (Ar-CH), 137.4 (Ar- C_q), 137.5 (Ar- C_q), 153.0 (Ar- C_q), 153.2 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (13), 174 $[\text{M}]^+$ (100), 173 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (11), 145 (11), 131 (12), 128 (19).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 174.068; gem. 174.015.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 173.0597; gem. 173.0604.

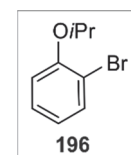
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[112,248]

1-Brom-2-isopropoxybenzen (196)

Zu einer Lösung von 8.3 g (1.0 eq, 48.0 mmol) 2-Bromphenol in 350 mL Aceton wurden 16.3 mL (3.0 eq, 143.9 mmol, 24.5 g) 2-Iodpropan und 19.9 g (3.0 eq, 143.9 mmol) K_2CO_3 zugegeben. Nach 72 h Rühren bei 60 °C wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex \rightarrow *n*-Hex/ Et_2O , 5/1) des Rohprodukts lieferten 10.3 g (48.0 mmol, quant.) des geschützten Bromphenols **196** als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 10.3 g (48.0 mmol, quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978$ (w), 2933 (w), 1739 (m), 1714 (m), 1681 (w), 1586 (m), 1474 (s), 1442 (m), 1373 (m), 1274 (m), 1245 (s), 1219 (m), 1177 (w), 1129 (m), 1105 (s), 1047 (m) 1030 (s), 951 (m), 962 (w), 746 (s), 662 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 6H, CH_3), 4.56 (sept, J = 6.1 Hz, 1H, CH), 6.82 (ddd, J = 7.9 Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.92 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (ddd, J = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (dd, J = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 214/216 $[\text{M}]^+$ (95/100), 172/174 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ (54/55), 43 (32).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[132,356,357]

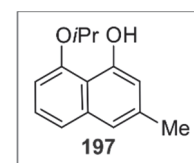
5-Isopropoxy-2-methyl-naphth-4-ol (**197**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu 11.5 mL (70.8 mmol, 3.5 eq, 10.0 g) *N,N*-Cyclohexylisopropylamin 48.0 mL (76.9 mmol, 1.6M in *n*-Hexan) *n*-BuLi langsam zugetropft. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 20 mL abs. THF zur Reaktionslösung geben. Bei -78 °C wurden 10.0 g (46.5 mmol, 2.3 eq) des Amids **125** gelöst in 12 mL abs. THF zur Reaktionsmischung zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 3.14 g (20.2 mmol, 1.0 eq) 1-Brom-2-isopropoxybenzen (**196**) gelöst in 12 mL abs. THF wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch die anschließende Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung fiel ein Niederschlag aus, der sich durch die Zugabe von 10%iger HCl wieder auflöste. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit dest. H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex \rightarrow *n*-Hex/EtOAc, 100/1). Es wurden 1.73 g (8.00 mmol, 40%) des Naphthols **197** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 1.73 g (8.00 mmol, 40%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3375 (br), 2976 (w), 2929 (w), 2871 (w), 1631 (m), 1608 (m), 1578 (m), 1508 (w), 1435 (m), 1383 (s), 1373 (s), 1283 (s), 1234 (m), 1198 (w), 1159 (m), 1103 (s), 1066 (s), 1024 (m), 944 (m), 915 (m), 839 (s), 749 (s), 624 (s) cm^{-1} .



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH_3), 2.42 (s, CH_3), 4.84 (sept, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH), 6.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.33 (m, 2H, Ar-H), 9.67 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton) $\delta = 21.6$ (CH_3), 22.1 (CH_3), 73.4 (OCH), 106.8 (Ar-CH), 112.4 (Ar-CH), 114.9 (Ar-CH), 118.8 (Ar-CH), 121.7 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 138.1 (Ar- C_q), 138.2 (Ar- C_q), 155.0 (Ar- C_q), 155.6 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 $[\text{M}]^+$ (25), 175 (13), 174 $[\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}]^+$ (100), 128 (12), 99 (12), 43 (16).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 216.114; gem. 216.061.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239.10425; gem. 239.10496.

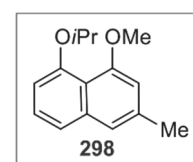
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[132]

5-Isopropoxy-4-methoxy-2-methylnaphalin (298)

Eine Mischung des Naphthols **197** (1.73 g, 8.00 mmol, 1.0 eq), Dimethylsulfat (5.27 mL, 7.01 g, 7.0 eq, 56.0 mmol), NaOH (8.00 g, 25.0 eq, 200 mmol) und Benzyltributylammoniumchlorid (1.50 g, 0.6 eq, 4.80 mmol) in 80 mL CH_2Cl_2 und 20 mL dest. H_2O wurden 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ CH_2Cl_2 , 3/1) wurden 1.73 g (7.52 mmol, 94%) des Naphtalins **298** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 1.73 g (7.52 mmol, 94%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3053 (w), 2974 (w), 2930 (w), 1624 (w), 1576 (m), 1504 (w), 1452 (m), 1375 (m), 1332 (w), 1278 (m), 1241 (m), 1216 (m), 1174 (m), 1132 (m), 1109 (s), 1092 (s), 1059 (s), 1014 (w), 961 (m), 918 (m), 833 (s), 753 (s), 624 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 6H, CH_3), 2.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H, CH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.57 (sept, J = 6.1 Hz, 1H, CH), 6.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (dd, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 – 7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.32 – 7.40 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.8 (CH_3), 22.2 (CH_3), 56.3 (OCH_3), 73.1 (OCH), 108.7 (Ar-CH), 112.5 (Ar-CH), 117.8 (Ar- C_q), 120.2 (Ar-CH), 121.1 (Ar-CH), 126.3 (Ar-CH), 135.9 (Ar- C_q), 137.8 (Ar- C_q), 154.9 (Ar- C_q), 156.8 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (8), 230 $[\text{M}]^+$ (46), 189 (14), 188 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H}]^+$ (100), 173 $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{C}_3\text{H}_7+\text{H}]^+$ (32), 145 (35), 129 (10), 128 (16), 115 (15).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 230.130; gem. 230.062.

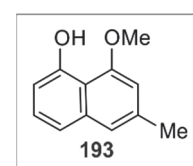
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 253.1199; gem. 253.1197.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[132]

4-Methoxy-2-methylnaphth-5-ol (**193**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu einer Lösung von 135 mg (1.0 eq, 586 μmol) des Naphthalins **298** in 15 ml abs. CH_2Cl_2 bei 0 °C 1.76 mL BCl_3 (3.0 eq, 1.76 mmol, 1M in CH_2Cl_2) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei 0 °C und weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurden 15 mL H_2O bei 0 °C hinzugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc, 20/1) wurden 97 mg (515 μmol , 88%) des Naphthols **193** als farbloser Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3374 (br), 2922 (w), 2852 (w), 1614 (m), 1580 (m), 1508 (w), 1422 (m), 1396 (m), 1364 (m), 1315 (m), 1254 (s), 1198 (m), 1172 (m), 1119 (s), 1076 (s), 1037 (m), 952 (m), 882 (w), 857 (w), 829 (s), 755 (m), 717 (m), 626 (s), 606 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.45 (d, J = 1.2 Hz, 3H, CH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 6.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 - 7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 22.1 (CH_3), 56.2 (OCH_3), 106.3 (Ar-CH), 109.7 (Ar-CH), 113.4 (Ar- C_q), 118.4 (Ar-CH), 120.9 (Ar-CH), 127.9 (Ar-CH), 135.7 (Ar- C_q), 137.0 (Ar- C_q), 154.5 (Ar- C_q), 156.1 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (13), 188 $[\text{M}]^+$ (100), 173 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (30), 145 (56), 127 (11), 115 (18).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 188.083; gem. 188.018.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 189.0910; gem. 189.0909.

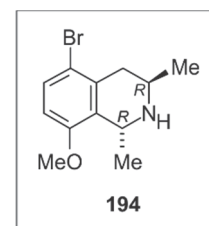
(1R,3R)-5-Brom-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (194)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 650 mg (1.0 eq, 2.42 mmol) Dihydroisochinolin **114** in 100 mL abs. THF gelöst. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 643 mg (7.0 eq, 16.9 mmol) LiAlH_4 , gefolgt von 8.48 mL AlMe_3 (7.0 eq, 17.0 mmol, 2M in *n*-Hexan) zugegeben und nacheinander 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 60 min bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 60 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und 60 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 150 mL abs. THF verdünnt und 10.2 g (100 eq, 242 mmol) NaF hinzugegeben. Nach 5 min Rühren wurde vorsichtig 3.3 mL dest. H_2O hinzuge tropft. Nach 1 h Rühren bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 4/1 \rightarrow 3/1 + 3% NEt_3) wurden 452 mg (1.67 mmol, 69%) des *trans*-konfigurierten Tetrahydroisochinolins **194** und 78.0 mg (289 μmol , 12%) des *cis*-konfigurierten Tetrahydroisochinolins **120** jeweils als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 452 mg (1.67 mmol, 69%).

$[\alpha]_D^{25} = -16.6$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2976$ (w), 2956 (w), 2920 (w), 2837 (w), 1567 (m), 1462 (m), 1445 (m), 1432 (m), 1377 (w), 1349 (w), 1326 (w), 1303 (w), 1278 (m), 1245 (s), 1191 (m), 1143 (m), 1110 (m), 1085 (s), 1068 (s), 955 (w), 876 (w), 808 (m), 795 (m), 764 (s), 687 (m), 616 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.93 (s, 1H, NH), 2.22 (dd, $J = 17.4$ Hz, 10.9 Hz, 1H, CH_2), 2.85 (dd, $J = 17.4$ Hz, 4.3 Hz, 1H, CH_2), 3.21 - 3.36 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.37 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.0$ (CH_3), 22.8 (CH_3), 38.3 (CH_2), 42.0 (CH), 47.7 (CH), 55.5 (OCH_3), 109.3 (Ar-CH), 116.2 (Ar- C_q), 130.3 (Ar-CH), 131.6 (Ar- C_q), 134.9 (Ar- C_q), 155.2 (Ar- C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.049; gem. 270.104.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0488; gem. 270.0493.

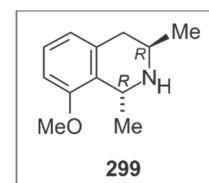
(1R,3R)-8-Methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (**299**)

Zu einer Lösung von 330 mg (1.0 eq, 1.22 mmol) des Isochinolins **194** in 50 mL MeOH wurden 165 mg (1.65 eq, 2.01 mmol) NaOAc und 105 mg Pd/C hinzugegeben. Nach 3 h Rühren unter H_2 -Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 2N HCl aufgenommen und mit Et_2O gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde mit 2N NaOH auf 11 eingestellt. Nach der Extraktion mit EtOAc extrahiert wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch die anschließende säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, 4/1 \rightarrow 3/1 mit 3% NEt_3) wurden 226 mg (1.18 mmol, 97%) des hydrodebromierten Isochinolins **299** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 226 mg (1.18 mmol, 97%).

Farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{24} = -18.7$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3286$ (br), 2959 (w), 2927 (w), 2835 (w), 1584 (m), 1469 (m), 1437 (m), 1363 (w), 1287 (w), 1252 (s), 1205 (w), 1115 (m), 1071 (s), 1029 (w), 957 (w), 889 (w), 768 (m), 736 (s), 682 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.44 (dd, $J = 16.3$ Hz, 11.6 Hz, 1H, CH_2), 2.75 (dd, $J = 16.3$ Hz, 3.7 Hz, 1H, CH_2), 3.21 - 3.30 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 20.8$ (CH_3), 22.3 (CH_3), 37.8 (CH_2), 42.8 (CH), 48.3 (CH), 55.6 (OCH_3), 108.6 (Ar-CH), 122.3 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 129.1 (Ar- C_q), 136.3 (Ar- C_q), 157.3 (Ar- C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M-H}]^+$ 192.138; gem. 192.130.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M-H}]^+$ 192.1383; gem. 192.1382.

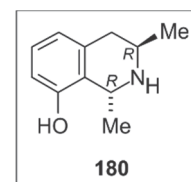
(1R,3R)-1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (180)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 100 mg (1.0 eq, 523 μmol) des Tetrahydroisochinolins **299** in 35 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.05 mL (2.0 eq, 1.05 mmol, 1M in CH_2Cl_2) einer BBr_3 -Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde bei 0 °C 10 mL MeOH zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100/1 \rightarrow 10/1) wurden 90 mg (508 μmol , 97 %) des Tetrahydroisochinolins **180** als farbloser Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff

Schmp.: > 200 °C (CH₂Cl₂/MeOH).

$[\alpha]_D^{24} = -5.6$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3305$ (br), 2947 (m), 2807 (m), 2744 (w), 2459 (m), 2213 (m), 1590 (s), 1469 (s), 1424 (m), 1389 (m), 1302 (m), 1281 (s), 1255 (m), 1207 (m), 1165 (w), 1090 (m), 1049 (m), 952 (m), 769 (s), 731 (s), 672 (m), 639 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.49$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 2.83 (dd, $J = 17.5$ Hz, 11.7 Hz, 1H, CH₂), 3.12 (dd, $J = 17.5$ Hz, 4.7 Hz, 1H, CH₂), 3.75 - 3.89 (m, 1H, CH), 4.75 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 6.63 - 6.78 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 18.0$ (CH₃), 19.3 (CH₃), 34.5 (CH₂), 45.3 (CH), 49.5 (CH), 114.0 (Ar-CH), 120.7 (Ar-CH), 121.3 (Ar-C_q), 129.9 (Ar-CH), 133.0 (Ar-C_q), 155.1 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 177 [M]⁺ (3), 164 (24), 163 [M-CH₃+H]⁺ (83), 162 [M-CH₃]⁺ (100), 147 (10), 146 (10), 134 (18), 133 (12).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₁H₁₆NO [M+H]⁺ 178.123; gem. 178.105.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₁H₁₆NO [M+H]⁺ 178.1226; gem. 178.1224.

7 Synthese aller vier Stereoisomere des Ancistrocladiniums A (4)

7.1 Synthese der Acetamide **81** bzw. (*ent*)-**84**

Die Darstellung der Acetamide **81** und *ent*-**84** erfolgte analog der Literatur.[lit] Die Trennung beider Atrop-Diastereomere **81a** und **81b** sowie *ent*-**81a** und *ent*-**81b** erfolgte mittels präparativer HPLC unter Verwendung einer Waters SymmetryPrepTM-C₁₈-Säule (19 × 300 mm, 7 μm), mit 90% H₂O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H₂O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines isokratischen Gradienten (50% A und 50% B) bei einer Flußrate von 12 mL/min und UV-Detektion bei 232 nm. *t_R* (**81a**) bzw. *t_R* (*ent*-**81a**) = 31.3 min, *t_R* (**81b**) bzw. *t_R* (*ent*-**81b**) = 37.4 min.

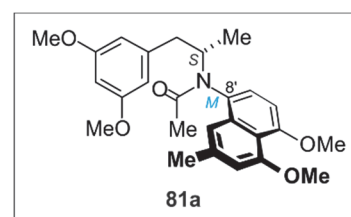
N-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propane (**81**)

Blassgelbes Öl.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 1610 (ms), 1580 (s), 1551 (w), 1463 (m), 1310 (s), 1280 (s), 1200 (s), 1150 (s), 1085 (m), 1059 (m), 832 (m), 745 (m), 722 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₆H₃₁NO₅ [M+H]⁺ 438.22750; gem. 438.22787.

(*M,S*)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propane (**81a**)

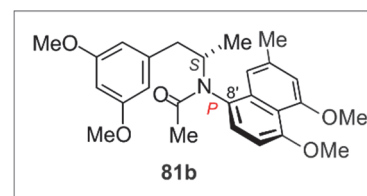


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.76 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 2.62 (dd, *J* = 10.1 Hz, 12.7 Hz, 1H, CH₂), 3.26 (dd, *J* = 3.8 Hz, 12.7 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.98 – 5.08 (m, 1H, CH), 6.33 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.11 – 7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.2 (CH₃), 22.4 (CH₃), 23.0 (CH₃), 43.0 (CH₂), 54.2 (CH), 55.4 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 98.8 (Ar-CH), 104.1 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 109.1

(Ar-CH), 115.0 (Ar-CH), 116.5 (Ar-C_q), 127.7 (Ar-CH), 128.3 (Ar-C_q), 135.7 (Ar-C_q), 138.3 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 157.6 (Ar-C_q), 157.7 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 173.2 (C=O) ppm.

(P,S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propane (**81b**)

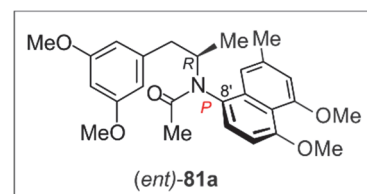


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.72 (s, 3H, CH₃), 2.19 (dd, J = 13.2 Hz, 9.9 Hz, 1H, CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.08 (dd, J = 13.2 Hz, 5.5 Hz, 1H, CH₂), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.83 – 5.01 (m, 1H, CH), 6.28 (s, 3H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 – 7.21 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (CH₃), 22.2 (CH₃), 22.7 (CH₃), 40.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃) (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.5 (CH), 98.7 (Ar-CH), 104.1 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 114.9 (Ar-CH), 116.4 (Ar-C_q), 127.7 (Ar-CH), 128.7 (Ar-C_q), 135.0 (Ar-C_q), 138.2 (Ar-C_q), 141.3 (Ar-C_q), 157.6 (Ar-C_q), 157.6 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 173.7 (C=O) ppm.

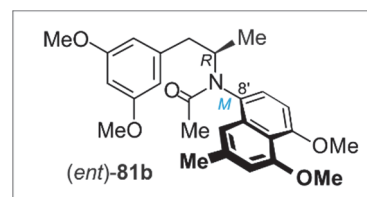
(P,R)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propane [(*ent*)-**81a**]

$[\alpha]_D^{25} = -72.0^\circ$ (c = 0.11, MeOH).



(*M,R*)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propane [(*ent*)-**81b**]

$[\alpha]_D^{24} = -20.2^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[161]

Für das Recycling wurde eine Lösung der Acetamide **81** bzw. *ent*-**81** in Acetonitril für 48 h und Rückfluss erhitzt und anschließend wie oben beschrieben mittels präparativer HPLC in die Atrop-Diastereomere **81a** und **81b** bzw. *ent*-**81a** und *ent*-**81b** getrennt.

7.2 Synthese von *Ancistrocladinium A* (**4**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu einer Lösung der Acetamide (**81**) (30.0 mg, 68.6 μmol , 1.0 eq) in abs. Acetonitril (15 mL) frisch destilliertes POCl_3 (18.8 μL , 31.5 mg, 206 μmol , 3.0 eq) zugegeben und 90 min bei 75-80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden einige Tropfen H_2O mit 1% TFA zugegeben. Anschließend wurde das MeCN unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC unter Verwendung einer Chromolith® RP-18-Säule (Merck, 3 μ , 100 mm x 10 mm); mit 90% H_2O (0.05% TFA)/10% MeCN (0.05% TFA) (A) und 10% H_2O (0.05% TFA)/90% MeCN (0.05% TFA) (B) als Lösungsmittel unter Einsatz eines linearen Gradienten (0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100%) bei einer Flußrate von 10 mL/min und UV-Detektion bei 232 nm gereinigt. t_R (**4**) = 4.8 min. Nach der Reinigung wurde **4** als gelbes Öl in einem Atrop-Diastereomerenverhältnis von größer 15:1 erhalten.

Gelbes Öl.

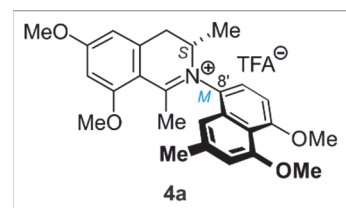
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935$ (w), 2838 (w), 1596 (s), 1460 (m), 1431 (m), 1389 (m), 1374 (m), 1319 (m), 1276 (m), 1203 (s), 1150 (s), 1085 (m), 1059 (m), 832 (m), 736 (m), 702 (m) cm^{-1} .

EI-MS: m/z (%) = 421 $[M+H]^+$ (24), 420 $[M]^+$ (72), 406 $[M-CH_3+H]^+$ (23), 405 (45), $[M-CH_3]^+$, 404 $[M-CH_3-H]^+$ (100), 390 $[M-OCH_3+H]$ (38), 389 $[M-OCH_3]^+$ (11), 390 $[M-OCH_3-H]^+$ (38), 202 (15), 44 (18), 18 (22).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{26}H_{30}NO_4$ $[M]^+$ 420.2169; gem. 420.2181.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{26}H_{30}NO_4$ $[M]^+$ 420.2169; gem. 420.2169.

(M)-Ancistrocladinium A (**4a**)

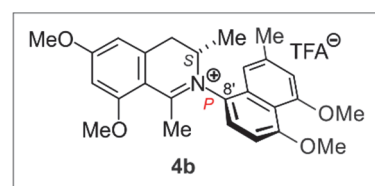


Ausbeute: 32.2 mg (60.4 μ mol, 88%).

1H -NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃), 3.13 (dd, J = 2.5 Hz, 16.9 Hz, 1H, CH₂), 3.84 (dd, J = 6.3 Hz, 16.8 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.21 – 4.30 (m, 1H, CH), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (s, 1H, Ar-H), 7.09 – 7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): δ = 15.4 (CH₃), 22.2 (CH₃), 24.7 (CH₃), 34.9 (CH₂), 56.8 (OCH₃), 56.8 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 59.5 (CH), 98.8 (Ar-CH), 104.7 (Ar-CH), 109.3 (Ar-CH), 111.0 (Ar-CH), 111.2 (Ar-C_q), 113.0 (Ar-CH), 117.9 (Ar-C_q), 127.1 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 132.0 (Ar-C_q), 141.9 (Ar-C_q), 142.1 (Ar-C_q), 159.7 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 166.2 (Ar-C_q), 170.6 (Ar-C_q), 177.8 (N=C_q) ppm.

(P)-Ancistrocladinium A (**4b**)



Ausbeute: 31.1 mg (58.3 μ mol, 85%).

1H -NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.47 (s, 6H, CH₃), 3.18 (dd, J = 5.6, 16.3 Hz, 1H, CH₂), 3.66 (dd, J = 6.0, 16.3 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.53 (m, 1H, CH), 6.76 (d, J = 3.6 Hz,

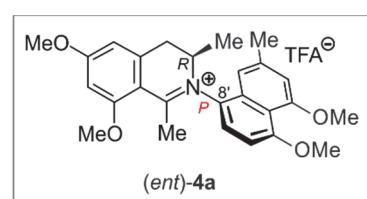
2H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 16.0$ (CH_3), 22.3 (CH_3), 24.5 (CH_3), 36.0 (CH_2), 56.9 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 57.1 (OCH_3), 57.2 (OCH_3), 62.3 (CH), 99.1 (Ar-CH), 105.9 (Ar-CH), 108.9 (Ar-CH), 110.8 (Ar-CH), 111.3 (Ar- C_q), 113.6 (Ar-CH), 117.3 (Ar- C_q), 127.2 (Ar-CH), 130.9 (Ar- C_q), 132.9 (Ar- C_q), 141.7 (Ar- C_q), 143.1 (Ar- C_q), 159.9 (Ar- C_q), 161.0 (Ar- C_q), 166.4 (Ar- C_q), 170.7 (Ar- C_q), 178.2 (N= C_q) ppm.

(P)-ent-Ancistrocladinium A [(ent)-**4a**]

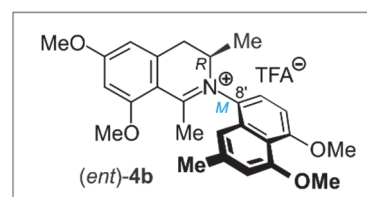
Ausbeute: 33.0 mg (61.9 μmol , 90%).

$[\alpha]_D^{25} = +38.9^\circ$ ($c = 0.06$, MeOH).



(M)-ent-Ancistrocladinium A [(ent)-**4b**]

Ausbeute: 32.3 mg (60.4 μmol , 88%).



Die erhaltenen spektroskopischen und physikalischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[161]

8 Synthese strukturell vereinfachter *N,C*-vernüpfter Naphthylisochinolin-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1) zur Synthese der primären Amine:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 eq Boc-geschütztes Aminoalkohol zusammen mit 1.2 eq TsCl und 4.0 eq KOH in abs. Et₂O für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Eiswasser versetzt, 15 min weitergerührt und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das isolierte Aziridin wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 2.5 eq mit Iod aktivierten Magnesium eine Lösung von 1.5 eq Arylbromid in abs. THF bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt, 0.2 eq CuBr · SMe₂ zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und das vorher hergestellte Aziridin gelöst in abs. THF zügig zugetropft. Nach weiteren 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde bei 0 °C langsam gesättigte NH₄Cl-Lösung hinzugegeben und solange gerührt, bis die Phasen eine homogene Mischung ergaben. Anschließend wurden die Phasen getrennt, dreimal mit EtOAc extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der entstandene Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit TFA versetzt. Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung dreimal mit dest. H₂O extrahiert und der pH-Wert der vereinigten wässrigen Phasen mit KOH-Plätzchen auf 12 eingestellt. Die wässrige Phase wurde daraufhin dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das primäre Amin erhalten.

(R)-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-amino-3-methyl-butan (300)

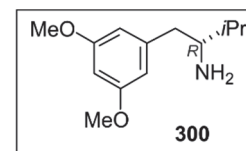
Nach AVV1 wurden für die Synthese des Aziridins der entsprechenden Boc-Aminoalkohol (3.25 g, 1.0 eq, 16.0 mmol), TsCl (3.66 g, 1.2 eq, 19.2 mmol) und KOH (3.83 g, 4.0 eq, 64.0 mmol) in abs. Et₂O (300 mL) miteinander umgesetzt. Anschließend wurden Mg (890 mg, 2.5 eq, 36.6 mmol), 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (4.77 g, 1.5 eq, 22.0 mmol) gelöst in abs.

THF (40 mL), CuBr · SMe₂ (602 mg, 0.2 eq, 2.93 mmol) und das vorher hergestellte Aziridin gelöst in abs. THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach der Entschützung mit 45 mL TFA in 40 mL CH₂Cl₂ wurden 2.70 g (12.1 mmol, 75%) erhalten.

Rotes Öl.

Ausbeute: 2.70 g (12.1 mmol, 75%).

$[\alpha]_D^{21} = +32.8^\circ$ (c = 0.15, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3368$ (br), 2954 (w), 2871 (w), 2836 (w), 1592 (s), 1460 (m), 1428 (m), 1386 (w), 1344 (m), 1314 (w), 1294 (m), 1204 (s), 1148 (s), 1148 (s), 1057 (s), 992 (w), 923 (w), 827 (w), 696 (m), 655 (w), 624 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 1.81 – 1.89 (m, 1H, CH), 2.59 (dd, $J = 13.6$ Hz, 9.9 Hz, 1H, CH₂), 2.83 (dd, $J = 13.6$ Hz, 5.3 Hz, 1H, CH₂), 3.01 – 3.06 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 6H, OCH₃), 4.99 (br, 2H, NH₂), 6.31 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.5$ (CH₃), 18.7 (CH₃), 31.0 (CH), 38.4 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 58.6 (CH), 98.9 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 140.1 (Ar-C_q), 161.1 (Ar-C_q) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 180 [M-C₃H₇]⁺ (16), 152 [C₉H₁₁O₂]⁺ (6), 72 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (100).

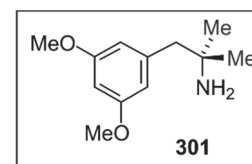
MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₃H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 224.1645; gem. 224.1670.

1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-2-aminopropan (301)

Nach AVV1 wurden für die Synthese des Aziridins der entsprechende Boc-Aminoalkohol (6.93 g, 1.0 eq, 36.6 mmol), TsCl (8.38 g, 1.2 eq, 43.9 mmol) und KOH (8.72 g, 4.0 eq, 146 mmol) in abs. Et₂O (500 mL) miteinander umgesetzt. Anschließend wurden Mg (2.23 g, 2.5 eq, 91.6 mmol), 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (11.9 g, 1.5 eq, 54.9 mmol) gelöst in abs. THF (60 mL), CuBr · SMe₂ (1.51 g, 0.2 eq, 7.32 mmol) und das vorher hergestellte Aziridin gelöst in abs. THF (40 mL) zur Reaktion gebracht. Nach der Entschützung mit 100 mL TFA wurden 5.45 g (26.0 mmol, 71%) erhalten.

Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 5.45 g (26.0 mmol, 71%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2965 (br), 1679 (s), 1595 (m), 1461 (m), 1431 (m), 1375 (m), 1203 (s), 1177 (m), 1148 (s), 1130 (s), 1064 (m), 939 (w), 837 (m), 801 (m), 722 (m), 707 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH): δ = 1.09 (s, 6H, CH_3), 2.59 (s, 2H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 6.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H, Ar-H), 6.33 (t, J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH): δ = 29.2 (CH_3), 50.8 (C_q), 51.6 (CH_2), 55.7 (OCH_3), 99.4 (Ar-CH), 109.7 (Ar-CH), 141.0 (Ar- C_q), 162.1 (Ar- C_q) ppm.

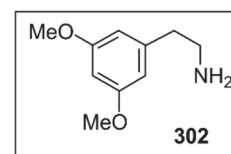
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.14886 ; gem. 210.14796.

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-aminoethan (302)

Nach AVV1 wurden für die Synthese des Aziridins der entsprechende Boc-Aminoalkohol (6.80 g, 42.2 mmol, 1.0 eq), TsCl (9.65 g, 50.6 mmol, 1.2 eq) und KOH (10.0 g, 169 mmol, 4.0 eq) in abs Et_2O (500 mL) miteinander umgesetzt. Anschließend wurden Mg (2.56 g, 2.5 eq, 105 mmol), 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (13.7 g, 1.5 eq, 63.3 mmol) gelöst in abs. THF (60 mL), $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (1.73 g, 0.2 eq, 8.44 mmol) und das vorher hergestellte Aziridin gelöst in abs. THF (40 mL) zur Reaktion gebracht. Nach der Entschützung mit 100 mL TFA wurden 5.88 g (32.4 mmol, 77%) erhalten.

Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 5.88 g (32.4 mmol, 77%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3368 (br), 2998 (w), 2937 (w), 2837 (w), 1592 (s), 1459 (m), 1428 (m), 1345 (m), 1292 (m), 1203 (s), 1146 (s), 1057 (s), 923 (m), 827 (s), 695 (m), 656 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H, NCH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 6.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 40.3$ (CH_2), 43.4 (NCH_2), 55.4 (OCH_3), 98.2 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 142.2 (Ar-C_q), 161.0 (Ar-C_q) ppm.

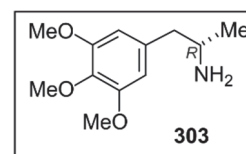
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 30 (48), 70 (21), 152 [$\text{M-CH}_2\text{NH}_2+\text{H}$] $^+$ (100), 153 (11), 181 [M] $^+$ (12).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 182.1176 ; gem. 182.1046.

(R)-2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-aminopropan (**303**)

Nach AVV1 wurden für die Synthese des Aziridins der entsprechende Boc-Aminoalkohol (7.30 g, 41.7 mmol, 1.0 eq), TsCl (9.53 g, 50.0 mmol, 1.2 eq) und KOH (9.35 g, 167 mmol, 4.0 eq) in abs Et_2O (500 mL) miteinander umgesetzt. Anschließend wurden Mg (2.53 g, 2.5 eq, 104 mmol), 1-Brom-3,4,5-trimethoxybenzol (15.4 g, 1.5 eq, 62.4 mmol) gelöst in abs. THF (40 mL), $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (1.71 g, 0.2 eq, 8.32 mmol) und das vorher hergestellte Aziridin gelöst in abs. THF (30 mL) zur Reaktion gebracht. Nach der Entschützung mit 100 mL TFA wurden 6.01 g (26.7 mmol, 64%) erhalten.

Blassgelbes Öl.



Ausbeute: 6.01 g (26.7 mmol, 64%).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.70$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.00 (s, 2H, NH_2), $2.38 - 2.44$ (m, 1H, CH_2), $2.61 - 2.66$ (m, 1H, CH_2), $3.10 - 3.17$ (m, 1H, CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 6H, OCH_3), 6.36 (s, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.4$ (CH_3), 46.6 (CH_2), 48.5 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 60.8 (CH), 106.0 (Ar-CH), 135.4 (Ar- C_q), 136.3 (Ar- C_q), 153.1 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 [M] $^+$ (1), 182 [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3+\text{H}$] $^+$ (60), 181 [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_3$] $^+$ (11), 167 [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$] $^+$ (16), 44 [$\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$] $^+$ (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 226.14377 ; gem. 226.14299.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2) zur Synthese der sekundären Amine durch Buchwald-Hartwig-Aminierung:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 eq Arylbromid, 1.2 – 1.7 eq primäres Amin und 2.0 eq KO t Bu in abs. Toluol für 45 min im Ultraschallbad entgast. Nach Zugabe von 0.02 eq *rac*-BINAP und 0.01 eq Pd $_2$ (dba) $_3$ wurde die Suspension erneut für 15 min entgast und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel) wurde das sekundäre Amin erhalten.

(S)-*N*-(Phenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**304**)

Nach AAV2 wurden Amin (*S*)-**80** (1.10 g, 1.4 eq, 5.64 mmol), Brombenzol (633 mg, 1.0 eq, 4.03 mmol), KO t Bu (905 mg, 2.0 eq, 8.06 mmol), *rac*-BINAP (50.2 mg, 0.02 eq, 80.6 μ mol) und Pd $_2$ (dba) $_3$ (36.9 mg, 0.01 eq, 40.3 μ mol) in abs. Toluol (60 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et $_2$ O, 50/1 \rightarrow 6/1) wurden 703 mg (2.59 mmol, 64%) des sekundärenamins **304** als gelbes Öl erhalten.

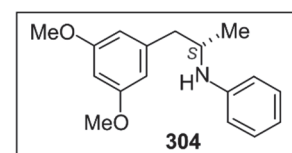
Gelbes Öl.

Ausbeute: 703 mg (2.59 mmol, 64%).

$[\alpha]_D^{22} = +17.6^\circ$ (c = 0.11, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3395$ (w), 2960 (w), 2930 (w), 2836 (w), 1594 (s), 1504 (m), 1457 (m), 1428 (m), 1316 (m), 1281 (m), 1254 (m), 1202 (m), 1147 (s), 1055 (m), 993 (w), 941 (w), 929 (w), 829 (m), 748 (s), 693 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) $\delta = 1.18$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH $_3$), 2.66 (dd, $J = 13.3$ Hz, 7.6 Hz, 1H, CH $_2$), 2.92 (dd, $J = 13.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H, CH $_2$), 3.72 – 3.79 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 6H, OCH $_3$), 6.33 (s, 3H, Ar-H), 6.68 – 6.78 (m, 3H, Ar-H), 7.16 – 7.23 (m, 2H, Ar-H) ppm.



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.1$ (CH_3), 42.4 (CH_2), 50.2 (CH), 55.4 (OCH_3), 98.3 (Ar-CH), 107.8 (Ar-CH), 114.4 (Ar-CH), 118.4 (Ar-C_q), 129.5 (Ar-CH), 140.8 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.165; gem. 272.232.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.16451; gem. 272.16550.

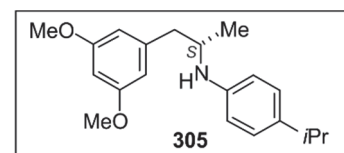
(S)-*N*-(4''-iso-Propylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**305**)

Nach AVV2 wurden Amin (*S*)-**80** (743 mg, 1.4 eq, 3.80 mmol), 4-Brom-*iso*-propylbenzol (541 mg, 1.0 eq, 2.72 mmol), KO^tBu (610 mg, 2.0 eq, 5.44 mmol), *rac*-BINAP (33.8 mg, 0.02 eq, 54.3 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24.9 mg, 0.01 eq, 27.2 μmol) in abs. Toluol (60 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 50/1 \rightarrow 6/1) wurden 474 mg (1.51 mmol, 56%) des sekundären Amins **305** als oranges Öl erhalten.

Oranges Öl.

Ausbeute: 474 mg (1.51 mmol, 56%).

$[\alpha]_D^{22} = +9.4^\circ$ ($c = 0.13$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3397$ (w), 2956 (m), 2868 (w), 1594 (m), 1517 (m), 1458 (m), 1428 (m), 1315 (m), 1280 (m), 1252 (m), 1202 (m), 1147 (s), 1055 (m), 929 (w), 820 (m), 700 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH_3), 2.63 (dd, $J = 13.3$ Hz, 7.5 Hz, 1H, CH_2), 2.81 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.91 (dd, $J = 13.3$ Hz, 4.8 Hz, 1H, CH_2), 3.67 - 3.74 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 6.33 - 6.35 (m, 3H, Ar-H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.03 - 7.08 (m, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.3$ (CH_3), 24.4 (CH_3), 33.3 (CH), 42.7 (CH_2), 50.2 (CH), 55.4 (OCH_3), 98.2 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 114.1 (Ar-CH), 127.4 (Ar-CH), 138.6 (Ar- C_q), 141.1 (Ar- C_q), 144.5 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 $[\text{M}]^+$ (6), 163 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2+\text{H}]^+$ (13), 162 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (100), 146 (12).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₀H₂₈NO₂ [M+H]⁺ 314.211; gem. 314.173.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₈NO₂ [M+H]⁺ 314.21146; gem. 314.21127.

(R)-*N*-(4''-*iso*-Propylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**306**)

Nach AVV2 wurden Amin (*R*)-**80** (948 mg, 1.7 eq, 4.85 mmol), 4-Brom-*iso*-propylbenzol (432 µL, 568 mg, 1.0 eq, 2.85 mmol), KO^tBu (697 mg, 2.0 eq, 5.70 mmol), *rac*-BINAP (35.5 mg, 0.02 eq, 57.1 µmol) und Pd₂(dba)₃ (26.1 mg, 0.01 eq, 28.5 µmol) in abs. Toluol (70 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 9/1 → 6/1) wurden 447 mg (1.43 mmol, 50%) des sekundärenamins **306** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 447 mg (1.43 mmol, 50%).

$[\alpha]_D^{23} = -13.3^\circ$ (c = 0.11, MeOH).

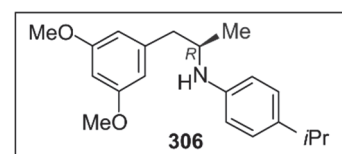
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3399$ (w), 2956 (m), 2868 (w), 1594 (s), 1516 (s), 1457 (m), 1428 (m), 1315 (m), 1280 (m), 1252 (m), 1202 (m), 1147 (s), 1054 (m), 929 (w), 819 (s), 700 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.17$ (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 2.63 (dd, *J* = 13.2 Hz, 7.8 Hz, 1H, CH₂), 2.81 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.95 (dd, *J* = 13.2 Hz, 4.6 Hz, 1H, CH₂), 3.66-3.76 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 6.33 (s, 3H, Ar-H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.0$ (CH₃), 24.3 (CH₃), 33.4 (CH), 42.5 (CH₂), 50.8 (CH), 55.4 (OCH₃), 98.3 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 114.8 (Ar-CH), 127.4 (Ar-CH), 138.5 (Ar-C_q), 140.9 (Ar-C_q), 143.9 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 [M]⁺ (5), 163 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (13), 162 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₈NO₂ [M+H]⁺ 314.21146; gem. 314.21121.

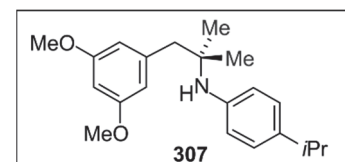


N-(4''-iso-Propylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-methyl-2-aminopropan (**307**)

Nach AVV2 wurden Amin **301** (887 mg, 1.3 eq, 4.24 mmol), 4-Brom-*iso*-propylbenzol (650 mg, 1.0 eq, 3.26 mmol), KO*t*Bu (732 mg, 2.0 eq, 6.52 mmol), *rac*-BINAP (40.7 mg, 0.02 eq, 65.2 μ mol) und Pd₂(dba)₃ (29.9 mg, 0.01 eq, 32.6 μ mol) in abs. Toluol (70 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 \rightarrow 6/1) wurden 320 mg (977 μ mol, 30%) des sekundärenamins **307** als rotbraunes Öl erhalten.

Rotbraunes Öl.

Ausbeute: 320 mg (976 μ mol, 30 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3403 (w), 2956 (w), 2835 (w), 1594 (s), 1515 (s), 1459 (m), 1428 (m), 1291 (m), 1241 (w), 1203 (s), 1148 (s), 1049 (s), 930 (w), 820 (s), 705 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.31 (s, 6H, CH₃), 2.81 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 2.90 (s, 2H, CH₂), 3.68 (s, 6H, OCH₃), 6.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar-CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.2 (CH₃), 28.8 (CH), 46.5 (CH₂), 55.2 (OCH₃), 67.1 (C_q), 98.5 (Ar-CH), 108.7 (Ar-CH), 117.5 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q), 140.6 (Ar-C_q), 144.6 (Ar-C_q), 160.5 (Ar-C_q) ppm.

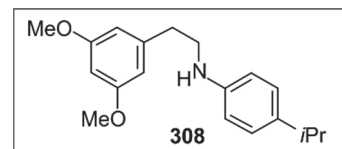
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₁H₃₀NO₂ [M+H]⁺ 328.22711; gem. 328.22650.

N-(4''-iso-Propylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-aminoethan (**308**)

Nach AVV2 wurden Amin **302** (929 mg, 1.5 eq, 5.13 mmol), 4-Brom-*iso*-propylbenzol (680 mg, 1.0 eq, 3.42 mmol), KO*t*Bu (835 mg, 2.0 eq, 6.81 mmol), *rac*-BINAP (42.6 mg, 0.02 eq, 68.4 μ mol) und Pd₂(dba)₃ (31.3 mg, 0.01 eq, 34.2 μ mol) in abs. Toluol (60 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 \rightarrow 6/1) wurden 585 mg (1.95 mmol, 57%) des sekundärenamins **308** als braunes Öl erhalten.

Braunes Öl.

Ausbeute: 585 mg (1.95 mmol, 57%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3393 (br), 2954 (m), 2866 (w), 2837 (w), 1594 (s), 1518 (s), 1459 (m), 1428 (m), 1316 (m), 1289 (m), 1257 (m), 1204 (s), 1147 (s), 1068 (m), 1057 (m), 925 (w), 692 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH_3), 2.71 – 2.84 (m, 3H, CH, CH_2), 3.27 – 3.32 (m, 2H, NCH_2), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 6.32 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.39 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.57 – 6.65 (m, 2H, Ar-H), 6.97 – 7.03 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ = 24.7 (CH_3), 34.5 (CH), 36.8 (CH_2), 47.0 (NCH_2), 55.6 (OCH_3), 99.2 (Ar-CH), 107.8 (Ar-CH), 114.8 (Ar-CH), 127.9 (Ar-CH), 139.2 (Ar- C_q), 143.5 (Ar- C_q), 147.8 (Ar- C_q), 162.4 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 $[\text{M}]^+$ (18), 149 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2+\text{H}]^+$ (12), 148 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (100).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$ 299.188; gem. 299.144.

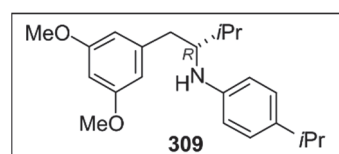
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.1958 ; gem. 300.1950.

(R)-*N*-(4''-iso-Propylphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-aminobutan (**309**)

Nach AVV2 wurden Amin **300** (438 mg, 1.3 eq, 1.96 mmol), 4-Brom-*iso*-propylbenzol (300 mg, 1.0 eq, 1.51 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (339 mg, 2.0 eq, 3.02 mmol), *rac*-BINAP (18.8 mg, 0.02 eq, 30.2 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13.8 mg, 0.01 eq, 15.1 μmol) in abs. Toluol (40 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 20/1 \rightarrow 4/1) wurden 74.0 mg (217 μmol , 11%) des sekundären Amins **309** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 74.0 mg (217 μmol , 11%).



$[\alpha]_D^{20}$ = +19.6 $^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3401 (w), 2955 (m), 2868 (w), 2835 (m), 2156 (w), 1593 (s), 1515 (s), 1459 (s), 1428 (s), 1383 (m), 1345 (m), 1315 (m), 1290 (m), 1203 (s), 1147 (s), 1056 (s), 993 (w), 925 (m), 817 (s), 726 (m), 696 (m), 612 (m), 603 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (t, J = 6.8 Hz, 6H, CH_3), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH_3), 1.88 (m, 1H, CH), 2.72 (m, 1H, CH_2), 2.80 (sept, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.46 (q, J = 6.3 Hz, 1H, CH_2), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 6.29 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.34 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-CH), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.8 (CH_3), 19.3 (CH_3), 24.3 (CH_3), 29.9 (CH), 33.2 (CH), 37.7 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 98.1 (Ar-CH), 107 (Ar-CH), 113 (Ar-CH), 127 (Ar-CH), 137 (Ar- C_q), 141 (Ar- C_q), 146 (Ar- C_q), 160 (Ar- C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (1), 341 $[\text{M}]^+$ (4), 298 $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}]^+$ (9), 191 (13), 190 $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}]^+$ (100).

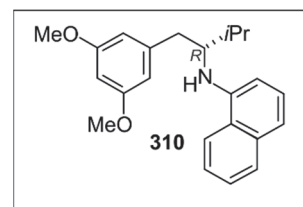
(S)-N-(4''-Naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-aminobutan (310)

Nach AVV2 wurden Amin **300** (2.26 g, 1.5 eq, 10.1 mmol), 4-Bromnaphthalin (938 μL , 1.40 g, 1.0 eq, 6.76 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (339 mg, 2.0 eq, 3.02 mmol), *rac*-BINAP (84.2 mg, 0.02 eq, 135 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61.9 mg, 0.01 eq, 67.6 μmol) in abs. Toluol (60 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 20/1 \rightarrow 15/1) wurden 741 mg (2.12 mmol, 31%) des sekundärenamins **310** als gelbbraunes Öl erhalten.

Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 741 mg (2.12 mmol, 31%).

$[\alpha]_D^{22} = +161.2^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3432 (w), 3055 (w), 2955 (w), 2835 (w), 1738 (w), 1593 (m), 1578 (m), 1526 (m), 1460 (m), 1428 (w), 1408 (m), 1367 (w), 1344 (w), 1282 (w), 1202 (m), 1147 (s), 1104 (w), 1058 (m), 927 (w), 829 (w), 765 (s), 696 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (d, $J = 6.8$ Hz, 9H, CH_3), 2.05 – 2.91 (m, 1H, CH), 2.87 – 2.95 (m, 2H, CH_2), 3.67 (s, 6H, OCH_3), 3.70 – 3.77 (m, 1H, CH), 6.28 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.34 – 6.36 (m, 2H, Ar-H), 6.66 – 6.82 (m, 1H, Ar-H), 7.18 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.38 – 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.73 – 7.81 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2$ (CH_3), 19.3 (CH_3), 29.8 (CH), 36.8 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 59.6 (CH), 98.3 (Ar-CH), 106.2 (Ar-CH), 107.4 (Ar-CH), 116.7 (Ar-CH), 119.9 (Ar-CH), 123.7 (Ar- C_q), 124.9 (Ar-CH), 125.8 (Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 134.7 (Ar- C_q), 141.4 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$ 349.204; gem. 349.171.

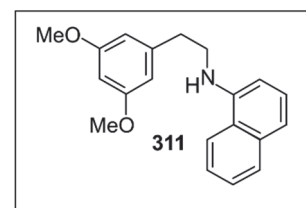
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.19340; gem. 372.19250.

N-(4''-Naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-aminoethan (**311**)

Nach AVV2 wurden Amin **302** (2.72 g, 2.0 eq, 24.3 mmol), 4-Bromnaphthalin (1.49 mL, 2.51 g, 1.0 eq, 12.1 mmol), KOtBu (339 mg, 2.0 eq, 3.02 mmol), *rac*-BINAP (151 mg, 0.02 eq, 243 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (111 mg, 0.01 eq, 121 μmol) in abs. Toluol (60 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 20/1 \rightarrow 15/1) wurden 2.56 g (8.32 mmol, 69 %) des sekundären Amins **311** als gelbbraunes Öl erhalten.

Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 2.56 g (8.32 mmol, 69 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3425$ (w), 3053 (w), 3000 (w), 2935 (w), 2836 (w), 1593 (m), 1581 (m), 1525 (w), 1460 (m), 1428 (w), 1408 (m), 1345 (w), 1286 (w), 1266 (w), 1203 (m), 1147 (s), 1118 (w), 1067 (m), 925 (w), 830 (m), 785 (m), 768 (s), 735 (m), 697 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.04$ (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 6.37 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.33 – 7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.40 – 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.71 – 7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.78 – 7.82 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 35.5$ (CH_2), 45.5 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 105.5 (Ar-CH), 106.9 (Ar-CH), 118.2 (Ar-CH), 120.0 (Ar-CH), 123.7 (Ar- C_q), 125.0 (Ar-CH), 125.9

(Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 134.4 (Ar-C_q), 141.6 (Ar-C_q), 142.7 (Ar-C_q), 161.1 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 307 [M]⁺ (37), 156 [C₉H₁₁O₂]⁺ (100), 129 (16).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₀H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 308.165; gem. 308.132.

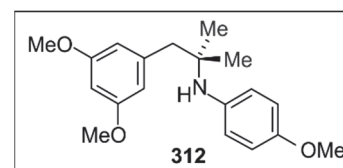
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 308.16451; gem. 308.16355.

N-(4''-Methoxyphenyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-methyl-2-aminopropan (**312**)

Nach AVV2 wurden Amin **301** (873, 1.3 eq, 4.17 mmol), 4-Bromanisol (40.3 μL, 1.0 eq, 3.21 mmol), KO^tBu (720 mg, 2.0 eq, 6.42 mmol), *rac*-BINAP (40 mg, 0.02 eq, 64.2 μmol) und Pd₂(dba)₃ (30.0 mg, 0.01 eq, 32.1 μmol) in abs. Toluol (60 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 → 15/1) wurden 302 g (957 mmol, 30 %) des sekundärenamins **312** als dunkelbraunes Öl erhalten.

Dunkelbraunes Öl.

Ausbeute: 302 g (957 mmol, 30 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3397 (w), 2972 (w), 2870 (w), 2835 (w), 1593 (s), 1507 (s), 1460 (m), 1428 (m), 1292 (w), 1235 (s), 1202 (s), 1147 (s), 1116 (m), 1060 (s), 1038 (s), 932 (w), 820 (s), 773 (m), 707 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 2.82 (s, 2H, CH₂), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.32 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.34 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.77 (s, 4H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 24.2 (CH₃), 28.5 (C_q), 48.0 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 66.0 (C_q), 98.5 (Ar-CH), 108.9 (Ar-CH), 114.5 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q), 140.6 (Ar-C_q), 144.6 (Ar-C_q), 160.5 (Ar-C_q) ppm.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₅NO₃ [M+H]⁺ 316.19072; gem. 316.19068.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AVV3) zur Synthese der Amide durch Acylierung:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 eq sekundäres Amin und 3.0 eq DMAP in abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von 3.0 eq Carbonsäurechlorid wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit gesättigter K₂CO₃-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel) wurde das Acetamid erhalten.

(S)-N-Phenyl-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (313)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **304** (64.1 mg, 1.0 eq, 236 µmol), DMAP (86.6 mg, 3.0 eq, 709 µmol) und AcCl (50.4 µL, 55.7 mg, 3.0 eq, 709 µmol) in abs. Toluol (15 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 1/1 → 1/3) wurden 63.0 mg (201 µmol, 85%) des Acetamids **313** als blassgelbes Öl erhalten.

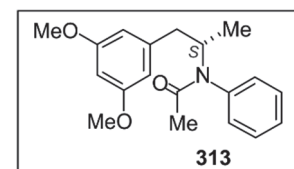
Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 63.0 mg (201 µmol, 85%).

$[\alpha]_D^{25} = +11.5^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3005$ (w), 2971 (w), 2842 (w), 1644 (m), 1592 (s), 1496 (m), 1456 (m), 1428 (m), 1390 (m), 1371 (m), 1325 (m), 1287 (m), 1202 (m), 1145 (s), 1106 (w), 1053 (s), 924 (w), 874 (w), 837 (m), 773 (w), 699 (s), 607 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.43 (dd, *J* = 13.5 Hz, 8.8 Hz, 1H, CH₂), 2.94 (dd, *J* = 13.5 Hz, 6.4 Hz, 1H, CH₂), 3.75 (s, 6H, OCH₃), 4.99 – 5.12 (m, 1H, CH), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.98 – 7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.36 – 7.43 (m, 3H, Ar-H) ppm.



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.4$ (CH_3), 23.8 (CH_3), 41.6 (CH_2), 51.9 (CH), 55.4 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 129.4 (Ar-CH), 130.0 (Ar-CH), 140.0 (Ar-C_q), 141.3 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 170.4 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 [M] $^+$ (1), 178 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{-H}$] $^+$ (51), 162 [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}$] $^+$ (22), 121 (11), 120 [$\text{C}_8\text{H}_9\text{N+H}$] $^+$ (100), 77 (12), 43 (11).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ [M+H] $^+$ 314.175; gem. 314.223.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ [M+Na] $^+$ 336.1570; gem. 336.1578.

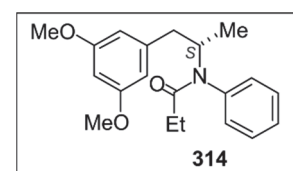
(S)-*N*-Phenyl-*N*-propionyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**314**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **304** (52.0 mg, 1.0 eq, 192 μmol), DMAP (70.2 mg, 3.0 eq, 575 μmol) und Propionylchlorid (50.2 μL , 53.2 mg, 3.0 eq, 575 μmol) in abs. Toluol (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 7/1 \rightarrow 1/2) wurden 52.4 mg (160 μmol , 83%) des Acetamids **314** als blassgelbes Öl erhalten

Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 52.4 mg (160 μmol , 83%).

$[\alpha]_D^{24} = +16.5^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2972$ (w), 2935 (w), 2837 (w), 1650 (m), 1593 (s), 1495 (m), 1458 (m), 1428 (m), 1392 (m), 1261 (m), 1204 (m), 1148 (s), 1055 (s), 929 (w), 829 (m), 773 (m), 703 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.91 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.43 (dd, $J = 13.4$ Hz, 9.0 Hz, 1H, CH_2), 2.98 (dd, $J = 13.4$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH_2), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 4.98 – 5.11 (m, 1H, CH), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.96 – 7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.34 – 7.44 (m, 3H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.7$ (CH_3), 18.4 (CH_3), 28.8 (CH_2), 41.7 (CH_2), 52.0 (CH), 55.4 (OCH_3), 98.8 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 129.4 (Ar-CH), 130.1 (Ar-CH), 130.4 (Ar-CH), 139.6 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 173.8 (C=O) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₀H₂₆NO₃ [M+H]⁺ 328.191; gem. 328.249.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₅NO₃Na [M+Na]⁺ 350.1727; gem. 350.1700.

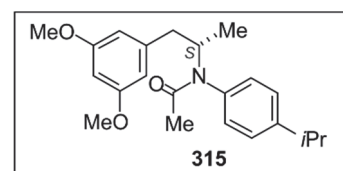
(S)-*N*-(4''-*iso*-Propylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**315**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **305** (54.0 mg, 1.0 eq, 172 μmol), DMAP (63.1 mg, 3.0 eq, 517 μmol) und AcCl (36.7 μL, 40.6 mg, 3.0 eq, 517 μmol) in abs. Toluol (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 1/1 → 1/3) wurden 54.0 mg (152 μmol, 88%) des Acetamids **315** als blassgelbes Öl erhalten.

Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 54.0 mg (152 μmol, 88%).

$[\alpha]_D^{22} = +4.5^\circ$ (c = 0.12, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2959$ (w), 2871 (w), 1652 (s), 1595 (s), 1509 (m), 1459 (m), 1428 (m), 1389 (m), 1366 (m), 1323 (m), 1287 (m), 1203 (m), 1148 (s), 1056 (s), 928 (w), 830 (m), 684 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.43 (dd, *J* = 13.5 Hz, 8.8 Hz, 1H, CH₂), 2.94 (dd, *J* = 13.5 Hz, 2.5 Hz, 1H, CH₂), 2.88 - 3.00 (m, 1H, CH), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 4.98 - 5.7 (m, 1H, CH), 6.31 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.87 - 6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.16 - 7.25 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.4$ (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.0 (CH₃), 33.8 (CH), 41.6 (CH₂), 51.9 (CH), 55.4 (OCH₃), 98.7 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 127.3 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 137.5 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 149.1 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 170.7 (C=O) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₂H₃₀NO₃ [M+H]⁺ 356.222; gem. 356.093.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₂H₂₉NO₃Na [M+Na]⁺ 378.20396; gem. 378.20446.

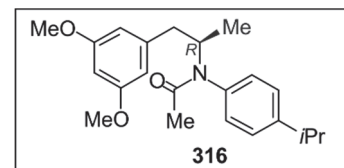
(R)-*N*-(4''-iso-Propylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**316**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **306** (371 mg, 1.0 eq, 1.18 mmol), DMAP (434 mg, 3.0 eq, 3.55 mmol) und AcCl (253 μ L, 279 mg, 3.0 eq, 3.55 mmol) in abs. Toluol (30 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 3/1 \rightarrow 1/4) wurden 420 mg (1.18 mmol, quant.) des Acetamids **316** als blassgelbes Öl erhalten.

Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 420 mg (1.18 mmol, quant.).

$[\alpha]_D^{23} = -10.8^\circ$ (*c* = 0.11, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962$ (w), 2841 (w), 1642 (m), 1594 (s), 1508 (m), 1457 (m), 1428 (m), 1389 (m), 1370 (m), 1327 (m), 1287 (s), 1194 (m), 1150 (s), 1091 (m), 1055 (m), 969 (m), 847 (m), 839 (m), 711 (m), 682 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃), 2.44 (dd, *J* = 13.5 Hz, 8.9 Hz, 1H, CH₂), 2.87 - 3.02 (m, 2H, CH, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 4.96-5.10 (m, 1H, CH), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.87-6.95 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.25 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.4$ (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.1 (CH₃), 33.9 (CH), 41.7 (CH₂), 52.0 (CH), 55.5 (OCH₃), 98.7 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 137.4 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 149.2 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 170.9 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 355 [M]⁺ (1), 312 [M-C₃H₇/M-C₂H₃O]⁺ (1), 205 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (3), 204 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (22), 178 (25), 177 (20), 163 (13), 162 [M-C₉H₁₁O₂-C₃H₇+H/M-C₉H₁₁O₂-C₂H₃O+H]⁺ (100), 146 (11).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₂H₂₉NO₃Na [M+Na]⁺ 378.20396; gem. 378.20439.

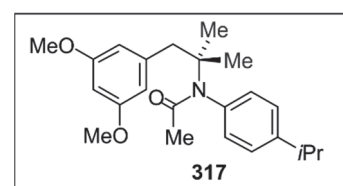
N-(4''-iso-Propylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-methyl-2-aminopropan (**317**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **307** (40.4 mg, 1.0 eq, 123 μ mol), DMAP (45.2 mg, 3.0 eq, 370 μ mol) und AcCl (26.4 μ L, 29.1 mg, 3.0 eq, 370 μ mol) in abs. Toluol (6 mL) zur

Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 3/1 → 1/3) wurden 39.3 mg (106 μmol, 87%) des Acetamids **317** als rotbraunes Öl erhalten.

Rotbraunes Öl.

Ausbeute: 39.3 mg (106 μmol, 87 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2926 (w), 2359 (w), 1653 (s), 1595 (s), 1507 (m), 1460 (m), 1428 (m), 1371 (m), 1339 (m), 1203 (s), 1150 (s), 1060 (m), 931 (w), 841 (m), 710 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.26 (s, 6H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 2.84 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.35 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 6.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.0 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.7 (CH₃), 33.7 (CH), 44.5 (CH₂), 55.5 (OCH₃), 61.4 (C_q), 98.9 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 140.5 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 148.5 (Ar-C_q), 160.5 (Ar-C_q), 171.6 (C=O) ppm.

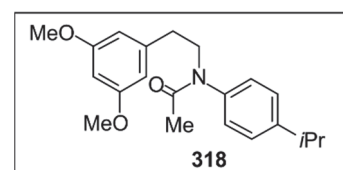
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₃H₃₁NO₃Na [M+Na]⁺ 392.21961; gem. 392.22001.

N-(4''-iso-Propylphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-aminoethan (**318**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **308** (408 mg, 1.0 eq, 1.36 mmol), DMAP (499 mg, 3.0 eq, 4.09 mmol) und AcCl (292 μL, 321 mg, 3.0 eq, 4.09 mmol) in abs. Toluol (120 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 3/1 → 1/3) wurden 465 mg (1.36 mmol, quant.) des Acetamids **318** als blassgelbes Öl erhalten.

Blassgelbes Öl.

Ausbeute: 465 mg (1.36 mmol, quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3011 (w), 2969 (m), 2848 (w), 1739 (s), 1649 (m), 1594 (m), 1509 (m), 1466 (m), 1429 (m), 1365 (s), 1324 (m), 1305 (m), 1228 (m), 1217 (m), 1198 (s), 1152 (s), 1094 (m), 1072 (m), 1045 (m), 1016 (m), 969 (m), 854 (m), 835 (m), 787 (m), 689 (m), 605 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH_3), 1.83 (s, 3H, CH_3), 2.78 – 2.85 (m, 2H, CH_2), 2.94 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 3.85 – 3.93 (m, 2H, NCH_2), 6.30 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 – 7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 33.9 (CH), 34.4 (CH_2), 50.6 (NCH_2), 55.4 (OCH_3), 98.6 (Ar-CH), 106.9 (Ar-CH), 127.7 (Ar-CH), 127.9 (Ar-CH), 140.9 (Ar- C_q), 141.4 (Ar- C_q), 148.8 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 170.7 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 $[\text{M}]^+$ (3), 176 $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$ (74), 164 $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2-\text{H}]^+$ (21), 162 (12), 149 (12), 148 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (100), 132 (13), 43 $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$ (14).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.206; gem. 342.266.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 364.1883; gem. 364.1872.

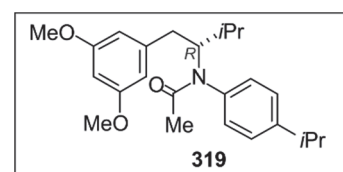
(R)-N-(4''-iso-Propylphenyl)-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-aminobutan
(319)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **309** (32.4 mg, 1.0 eq, 94.9 μmol), DMAP (34.8 mg, 3.0 eq, 285 μmol) und AcCl (20.2 μL , 22.3 mg, 3.0 eq, 285 μmol) in abs. Toluol (6 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 3/1 \rightarrow 1/3) wurden 33.5 mg (87.3 μmol , 92%) des Acetamids **319** als braunes Öl erhalten.

Braunes Öl.

Ausbeute: 33.5 mg (87.3 μmol , 92%).

$[\alpha]_D^{25} = +17.7^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959 (m), 2871 (w), 2837 (w), 1651 (s), 1595 (s), 1509 (m), 1462 (m), 1429 (m), 1383 (m), 1364 (m), 1303 (m), 1205 (s), 1148 (s), 1058 (s), 1018 (w), 928 (w), 839 (m), 748 (w), 689 (m), 646 (w), 605 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.89 – 2.19 (m, 1H, CH), 2.50 – 2.75 (s, 1H, CH_2), 2.87 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.00 (dd, J = 15.5 Hz, 3.7 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 4.38 – 4.70 (m, 1H, CH), 6.34 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.52 – 6.71 (m, 2H, Ar-H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.7 (CH_3), 21.2 (CH_3), 24.0 (CH_3), 24.1 (CH_3), 31.4 (CH), 33.7 (CH), 36.2 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 98.8 (Ar-CH), 106.6 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 138.9 (Ar- C_q), 142.3 (Ar- C_q), 148.6 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 171.5 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 [$\text{M-C}_3\text{H}_7/\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}$] $^+$ (3), 299 [$\text{M-C}_3\text{H}_7\text{-C}_2\text{H}_3\text{O}/\text{M-C}_3\text{H}_7\text{-C}_3\text{H}_7$] $^+$ (5), 298 [$\text{M-C}_3\text{H}_7\text{-C}_2\text{H}_3\text{O-H}/\text{M-C}_3\text{H}_7\text{-C}_3\text{H}_7\text{-H}$] $^+$ (23), 232 [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$ (37), 207 [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$] $^+$ (10), 206 [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{-H}$] $^+$ (47), 190 [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{-C}_2\text{H}_3\text{O+H}$] $^+$ (100), 177 [$\text{M-C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{+H}$] $^+$ (30), 148 (10).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ [M+Na] $^+$ 406.235; gem. 406.218.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ [M+Na] $^+$ 406.2353; gem. 406.2349.

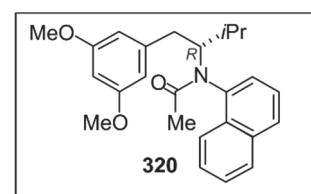
(R)-N-(4''-Naphthyl)-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-3-methyl-2-aminobutan (320)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **310** (240 mg, 1.0 eq, 686 μmol), DMAP (251 mg, 3.0 eq, 2.06 mmol) und AcCl (228 μL , 251 mg, 4.6 eq, 3.19 mmol) in abs. Toluol (20 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $n\text{-Hex}/\text{Et}_2\text{O}$, 2/1 \rightarrow 1/1) wurden 216 mg (552 μmol , 80%) des Acetamids **320** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 216 mg (552 μmol , 80%).

$[\alpha]_D^{25} = -22.2^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2836 (w), 1652 (m), 1594 (s), 1507 (w), 1462 (m), 1428 (m), 1401 (w), 1376 (m), 1300 (m), 1204 (m), 1148 (s), 1059 (m), 1031 (w), 992 (w), 929 (w), 829 (m), 806 (m), 776 (s), 734 (w), 690 (m), 627 (w), 609 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.65 und 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH_3), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH_3), 1.66 und 1.67 (s, 3H, CH_3), 2.09 – 2.21 (m, 1H, CH), 2.46 (dd, J = 15.6 Hz, 10.3 Hz, 1H, CH_2) und 3.25 (dd, J = 15.4 Hz, 9.4 Hz, 1H, CH_2), 2.78 (dd, J = 15.6 Hz, 3.9 Hz, 1H, CH_2) und 3.04 (dd, J = 15.4 Hz, 5.1 Hz, 1H, CH_2), 3.65 und 3.72 (s, 6H, OCH_3), 4.63 – 4.72 und 5.02 – 5.14 (m, 1H, CH), 6.07 – 6.51 (m, 3H, Ar-H), 7.13 – 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.36 – 7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.78 – 7.88 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.7 und 22.4 (CH_3), 20.4 (CH_3), 21.0 (CH_3), 23.4 und 23.5 (CH_3), 31.4 (CH), 33.3 (CH), 35.3 und 35.7 (CH_2), 55.2 und 55.3 (OCH_3), 98.6 und 98.7 (Ar-CH), 106.5 und 106.7 (Ar-CH), 123.3 und 123.8 (Ar-CH), 125.3 und 125.3 (Ar-CH), 125.3 und 125.4 (Ar-CH), 136.1 und 136.6 (Ar-CH), 126.9 und 127.1 (Ar-CH), 128.0 und 128.4 (Ar-CH), 128.6 und 128.7 (Ar-CH), 131.5 und 131.9 (Ar- C_q), 134.3 und 134.6 (Ar- C_q), 137.6 und 138.7 (Ar- C_q), 142.2 und 142.4 (Ar- C_q), 160.7 und 160.9 (Ar- C_q), 172.1 und 172.5 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.222; gem. 392.347.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 414.20396; gem. 414.20332.

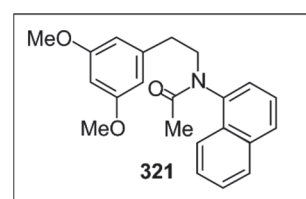
N-(4''-Naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-aminoethan (**321**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **311** (305 mg, 1.0 eq, 993 μmol), DMAP (364 mg, 3.0 eq, 2.98 mmol) und AcCl (213 μL , 234 mg, 3.0 eq, 2.98 mmol) in abs. Toluol (20 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 2/1 \rightarrow 3/4) wurden 331 mg (947 μmol , 95%) des Acetamids **321** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 331 mg (947 μmol , 95%).

$[\alpha]_D^{25} = -1.1^\circ$ (c = 0.1, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2932 (w), 2837 (w), 1656 (m), 1594 (s), 1508 (w), 1461 (m), 1429 (m), 1401 (m), 1361 (w), 1325 (w), 1297 (m), 1258 (w), 1205 (m), 1148 (s), 1120 (w), 1055 (m), 1024 (m), 1011 (m), 971 (w), 930 (w), 833 (m), 806 (m), 777 (s), 733 (w), 687 (m), 608 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (s, 3H, CH_3), 2.82 - 3.00 (m, 2H, CH_2), 3.48 - 3.59 (m, 1H, CH_2), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 4.40 - 4.50 (m, 1H, CH_2), 6.28 - 6.30 (m, 1H, Ar-H), 6.31 (d, J = 2.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.24 (dd, J = 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (dd, J = 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 - 7.59 (m, 2H Ar-H), 7.76 - 7.82 (m, 1H, Ar-H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.91 - 7.96 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.5 (CH_3), 34.8 (CH_2), 50.7 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 106.8 (Ar-CH), 122.5 (Ar-CH), 125.8 (Ar-CH), 126.4 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 127.6 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 130.5 (Ar- C_q), 134.9 (Ar- C_q), 139.3 (Ar- C_q), 141.1 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 171.5 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 $[\text{M}]^+$ (1), 185 $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}+\text{H}]^+$ (100), 156 $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (79), 154 (17), 143 (37), 43 (19).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.175; gem. 350.234.

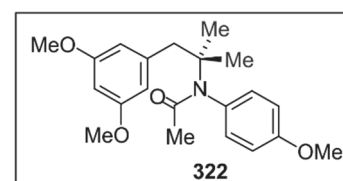
HRMS (ESI, positiv): $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 372.15701; gem. 372.15754.

N-(4''-Methoxyphenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-methyl-2-aminopropan (**322**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **312** (33.1 mg, 105 μmol , 1.0 eq), DMAP (33.1 mg, 105 μmol , 1.0 eq) und AcCl (28 μl , 24.6 mg, 314 μmol , 3.0 eq) in abs. Toluol (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 2/1 \rightarrow 1/2) wurden 25.6 mg (71.6 μmol , 75 %) des Acetamids **322** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 25.6 mg (71.6 μmol , 75 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3231 (br), 2915 (s), 2849 (s), 2359 (w), 1730 (w), 1469 (m), 1417 (w), 1392 (w), 1196 (m), 1178 (m), 1104 (w), 1047 (m), 991 (w), 944 (w), 719 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.26$ (s, 6H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 3.34 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 6.38 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.38 – 6.48 (m, 2H, Ar-H), 6.65 – 6.72 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.6$ (CH_3), 28.7 (CH_3), 44.5 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 61.6 (C_q), 99.0 (Ar-CH), 108.9 (Ar-CH), 114.0 (Ar-CH), 130.7 (Ar-CH), 135.8 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 158.8 (Ar- C_q), 160.5 (Ar- C_q), 171.8 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

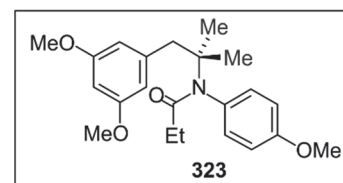
HRMS (ESI, positiv): $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 380.18323; gem. 380.18215.

N-(4''-Methoxyphenyl)-*N*-propionyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-methyl-2-aminopropan (**323**)

Nach AVV3 wurden sekundäres Amin **312** (36.8 mg, 117 μmol , 1.0 eq), DMAP (42.8 mg, 350 μmol , 3.0 eq) und Propionsäurechlorid (31 μl , 34.4 mg, 350 μmol , 3.0 eq) in abs. Toluol (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 2/1 \rightarrow 1/2) wurden 23.5 mg (63.3 μmol , 54 %) des Acetamids **323** als gelbbraunes Öl erhalten.

Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 23.5 mg (63.3 μmol , 54 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928$ (m), 2359 (w), 1651 (s), 1595 (s), 1508 (s), 1461 (s), 1376 (m), 1290 (m), 1248 (s), 1203 (s), 1115 (s), 1064 (m), 1036 (m), 929 (w), 837 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.26 (s, 6H, CH_3), 1.81 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.35 (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 6.37 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 – 6.62 (m, 4H, Ar-H), 6.54 – 6.72 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.6$ (CH_3), 28.8 (CH_3), 30.9 (CH_2), 44.5 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 61.5 (C_q), 99.0 (Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 114.0 (Ar-CH), 131.0 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 141.6 (Ar- C_q), 158.8 (Ar- C_q), 160.5 (Ar- C_q), 174.8 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

HRMS (ESI, positiv): $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.19888; gem. 394.19780.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AVV4) zur Synthese N,C-verknüpfter Aryl- und Naphthylisochinoline:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 eq Acetamid in abs. MeCN gelöst, mit 3.0-5.0 eq. POCl₃ versetzt und 2 h bei 95 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H₂O mit 1% TFA zugegeben. Anschließend wurde MeCN unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde gelchromatographisch (Sephadex, MeOH) gereinigt.

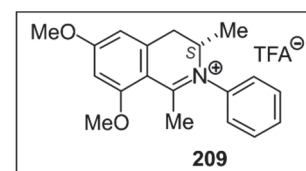
(S)-N-(Phenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (209)

Nach AVV4 wurden Acetamid **313** (36.8 mg, 1.0 eq, 118 µmol) und POCl₃ (54.9 µL, 90.1 mg, 5.0 eq, 588 µmol) in abs. MeCN (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 48.0 mg (117 µmol, quant.) des Arylisoquinolinium-Salzes **209** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 48.0 mg (117 µmol, quant.).

$[\alpha]_D^{23} = -109.9^\circ$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3364$ (br), 2940 (w), 2845 (w), 1608 (m), 1574 (m), 1549 (m), 1454 (m), 1433 (m), 1364 (m), 1339 (m), 1308 (s), 1278 (s), 1218 (m), 1200 (m), 1164 (s), 1110 (m), 1085 (m), 1048 (s), 1000 (m), 974 (m), 930 (m), 840 (m), 763 (m), 700 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.08 (dd, $J = 16.7$ Hz, 2.1 Hz, 1H, CH₂), 3.72 (dd, $J = 16.7$ Hz, 5.8 Hz, 1H, CH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.36 – 4.47 (m, 1H, CH), 6.67 – 6.74 (m, 2H, Ar-H), 7.40 – 7.77 (m, 5H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.9$ (CH₃), 25.1 (CH₃), 34.9 (CH₂), 57.1 (OCH₃), 57.2 (OCH₃), 61.0 (CH), 98.9 (Ar-CH), 109.1 (Ar-CH), 110.8 (Ar-C_q), 127.0 (Ar-CH), 127.3 (Ar-

CH), 131.2 (Ar-CH), 131.7 (Ar-CH), 132.3 (Ar-CH), 142.0 (Ar-C_q), 142.5 (Ar-C_q), 166.1 (Ar-C_q), 170.4 (Ar-C_q), 176.0 (C_q=N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 [M]⁺ (7), 295 [M-H]⁺ (35), 294 [M-H₂]⁺ (100), 280 [M-CH₃-H]⁺ (21), 264 [M-OCH₃-H]⁺ (22).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₉H₂₂NO₂⁺ [M]⁺ 296.1645; gem. 296.1583.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₂NO₂⁺ [M]⁺ 296.16451; gem. 296.16497.

(S)-*N*-(Phenyl)-6,8-dimethoxy-1-ethyl-3-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat
(**324**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **314** (32.4 mg, 1.0 eq, 99.0 μmol) und POCl₃ (46.3 μL, 75.9 mg, 5.0 eq, 495 μmol) in abs. MeCN (20 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 39.0 mg (92.2 μmol, 93%) des Arylisochinolinium-Salzes **324** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

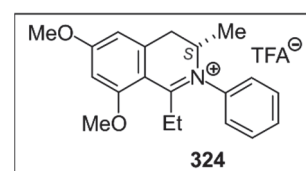
Ausbeute: 39.0 mg (92.2 μmol, 93%).

$[\alpha]_D^{23} = -36.8^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3412$ (br), 2980 (w), 1609 (m), 1573 (m), 1543 (m), 1457 (m), 1435 (m), 1364 (m), 1341 (m), 1310 (m), 1283 (m), 1249 (m), 1197 (s), 1164 (s), 1103 (s), 1045 (m), 1004 (m), 933 (m), 821 (m), 798 (m), 764 (m), 716 (m), 701 (m), cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 1.10$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.71 – 2.84 (m, 1H, CH₂), 3.05 (dd, $J = 16.8$ Hz, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 3.21 – 3.33 (m, 1H, CH₂), 3.66 (dd, $J = 16.8$ Hz, 6.1 Hz, 1H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.30 – 4.41 (m, 1H, CH), 6.65 – 6.79 (m, 2H, Ar-H), 7.50 – 7.70 (m, 5H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.4$ (CH₃), 15.0 (CH₃), 29.6 (CH₂), 35.0 (CH₂), 57.0 (OCH₃), 57.1 (OCH₃), 61.1 (CH), 99.0 (Ar-CH), 109.3 (Ar-CH), 109.3 (Ar-C_q), 126.7 (Ar-CH),



126.8 (Ar-CH), 131.3 (Ar-CH), 131.7 (Ar-CH), 132.2 (Ar-CH), 142.6 (Ar-C_q), 142.8 (Ar-C_q), 165.7 (Ar-C_q), 170.5 (Ar-C_q), 180.3 (N=C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 311 [M+H]⁺ (14), 310 [M]⁺ (100), 309 [M-H]⁺ (47), 308 [M-H₂]⁺ (63).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₀H₂₄NO₂⁺ [M]⁺ 310.1802; gem. 310.1693.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₀H₂₄NO₂⁺ [M]⁺ 310.18016; gem. 310.18023.

(S)-*N*-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**211**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **315** (72.0 mg, 1.0 eq, 203 μmol) und POCl₃ (94.7 μL, 155 mg, 5.0 eq, 1.01 mmol) in abs. MeCN (20 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 77.0 mg (171 μmol, 84%) des Arylisochinolinium-Salzes **211** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

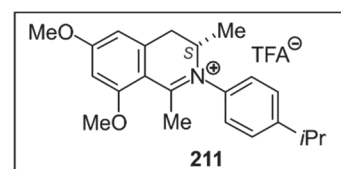
Ausbeute: 77.0 mg (171 μmol, 84%).

$[\alpha]_D^{23} = -153.3^\circ$ (c = 0.11, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960$ (w), 1608 (m), 1575 (m), 1549 (m), 1505 (w), 1450 (w), 1363 (w), 1338 (w), 1308 (m), 1278 (s), 1200 (m), 1164 (m), 1111 (m), 1086 (m), 1016 (m), 921 (m), 838 (m), 727 (m), 642 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.20$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.99 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 3.01 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, CH₂), 3.84 (dd, $J = 16.5$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH₂), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.33 - 4.46 (m, 1H, CH), 6.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 7.27 - 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.53 - 7.68 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.8$ (CH₃), 23.7 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.9 (CH₃), 33.9 (CH), 34.3 (CH₂), 56.6 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 59.6 (CH), 98.0 (Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 109.4



(Ar-C_q), 125.4 (Ar-CH), 125.8 (Ar-CH), 127.9 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 138.3 (Ar-C_q), 140.6 (Ar-C_q), 151.8 (Ar-C_q), 164.3 (Ar-C_q), 168.8 (Ar-C_q), 173.9 (C_q=N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 [M]⁺ (7), 337 [M-H]⁺ (36), 336 [M-H₂]⁺ (100), 322 [M-CH₃-H]⁺ (26), 306 [M-OCH₃-H]⁺ (14), 294 [M-C₃H₇-H]⁺ (11), 162 (12).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₂H₂₈NO₂⁺ [M]⁺ 338.21146; gem. 338.21120.

(R)-N-(4'-iso-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**216**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **316** (355 mg, 1.0 eq, 999 μmol) und POCl₃ (467 μL, 766 mg, 5.0 eq, 4.99 mmol) in abs. MeCN (100 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 451 mg (999 μmol, quant.) des Arylisochinolinium-Salzes **216** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

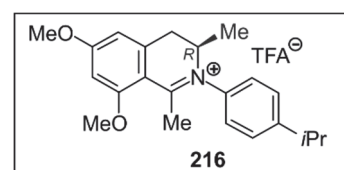
Ausbeute: 451 mg (999 μmol, quant.).

$[\alpha]_D^{23} = +153.5^\circ$ (c = 0.09, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2959$ (w), 1608 (m), 1575 (m), 1549 (m), 1505 (w), 1450 (w), 1363 (w), 1337 (w), 1308 (m), 1278 (s), 1200 (m), 1163 (s), 1111 (m), 1086 (m), 997 (s), 838 (m), 765 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, CH₃), 2.56 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, CH₃), 2.99 – 3.11 (m, 2H, CH, CH₂), 3.69 (dd, $J = 16.6$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.38 – 4.43 (m, 1H, CH), 6.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.72 – 6.74 (m, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.65 (m, 4H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 14.8$ (CH₃), 24.2 (CH₃), 25.0 (CH₃), 34.7 (CH₂), 35.2 (CH), 57.0 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 61.0 (CH), 98.9 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 110.8 (Ar-C_q), 126.8 (Ar-CH), 127.1 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 130.3 (Ar-CH), 140.3 (Ar-C_q), 141.9 (Ar-C_q), 153.2 (Ar-C_q), 166.0 (Ar-C_q), 170.0 (Ar-C_q), 175.9 (C_q=N) ppm.



MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 338 $[M]^+$ (7), 337 $[M-H]^+$ (35), 336 $[M-H_2]^+$ (100), 322 $[M-CH_3 H]^+$ (36), 306 $[M-OCH_3-H]^+$ (14), 294 $[M-C_3H_7-H]^+$ (13).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{22}H_{28}NO_2^+$ $[M]^+$ 338.211; gem. 338.251.

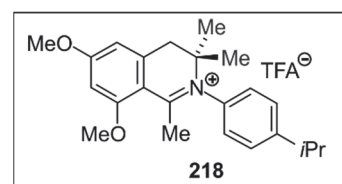
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{22}H_{28}NO_2^+$ $[M]^+$ 338.21146; gem. 338.21261.

N-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**218**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **317** (39.3 mg, 1.0 eq, 106 μ mol) und $POCl_3$ (48.6 μ L, 81.6 mg, 5.0 eq, 532 μ mol) in abs. MeCN (5 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 27.7 mg (60.0 μ mol, 57%) des Arylisochinolinium-Salzes **218** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 27.7 mg (60.0 μ mol, 57 %).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2965 (w), 1737 (w), 1689 (w), 1611 (s), 1575 (m), 1530 (m), 1462 (w), 1362 (w), 1228 (s), 1308 (s), 1200 (s), 1166 (s), 1140 (s), 1088 (m), 945 (w), 849 (w), 793 (m), 707 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 (s, 6H, CH_3), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 3.00 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.21 (s, 2H, CH_2), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 6.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.7 (CH_3), 25.2 (CH_3), 25.5 (CH_3), 33.9 (CH), 42.0 (CH_2), 56.3 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 62.7 (C_q), 98.1 (Ar-CH), 107.4 (Ar-CH), 109.7 (Ar- C_q), 126.1 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 135.2 (Ar- C_q), 141.2 (Ar- C_q), 151.9 (Ar- C_q), 164.6 (Ar- C_q), 169.1 (Ar- C_q), 176.0 (N= C_q) ppm.

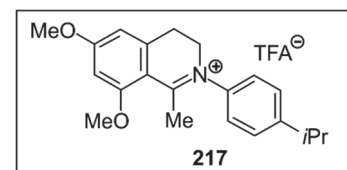
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{23}H_{30}NO_2^+$ $[M]^+$ 352.22711; gem. 352.22755.

N-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat
(217)

Nach AVV4 wurden Acetamid **318** (365 mg, 1.0 eq, 1.07 mmol) und POCl₃ (500 μL, 820 mg, 5.0 eq, 5.35 mmol) in abs. MeCN (100 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelbchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 430 mg (983 μmol, 92%) des Arylisochinolinium-Salzes **217** als gelbbraunes Öl erhalten.

Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 430 mg (983 μmol, 92%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959 (w), 1610 (m), 1577 (m), 1553 (m), 1505 (m), 1450 (m), 1361 (m), 1295 (s), 1261 (m), 1242 (m), 1200 (m), 1163 (m), 1110 (m), 1038 (s), 1012 (s), 840 (s), 650 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.03 (sept, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.31 (t, J = 7.0 Hz, CH₂), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 6.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.46 – 7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.51 – 7.56 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): δ = 24.2 (CH₃), 24.4 (CH₃), 28.8 (CH₂), 35.2 (CH), 57.0 (NCH₂), 57.1 (OCH₃), 98.9 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 111.9 (Ar-C_q), 126.2 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 141.5 (Ar-C_q), 144.1 (Ar-C_q), 153.0 (Ar-C_q), 166.1 (Ar-C_q), 170.7 (Ar-C_q), 177.1 (N=C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 [M]⁺ (20), 323 [M-H]⁺ (53), 322 [M-H₂]⁺ (100), 310 [M-CH₃+H]⁺ (33), 309 [M-CH₃]⁺ (34), 308 [M-CH₃-H]⁺ (65), 292 [M-OCH₃-H]⁺ (13), 280 [M-C₃H₇-H]⁺ (19), 279 (12), 266 (14), 265 (11), 148 (13).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₁H₂₆NO₂⁺ [M]⁺ 324.196; gem. 324.245.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₁H₂₆NO₂⁺ [M]⁺ 324.1958; gem. 324.1952.

(R)-*N*-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1-methyl-3-*iso*-propyl-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoroacetat (**219**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **319** (25.6 mg, 1.0 eq, 66.7 μmol) und POCl_3 (31.2 μL , 51.2 mg, 5.0 eq, 334 μmol) in abs. MeCN (8 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 28.8 mg (60.0 μmol , 90%) des Arylisochinolinium-Salzes **219** als gelbbraunes Öl erhalten.

Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 28.8 mg (60.0 μmol , 90%).

$[\alpha]_D^{25} = -141.8^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3315$ (br), 2961 (w), 1739 (w), 1607 (s), 1575 (m), 1543 (m), 1505 (m), 1458 (m), 1432 (m), 1362 (m), 1307 (s), 1275 (m), 1200 (m), 1163 (s), 1085 (m), 1036 (s), 933 (m), 833 (m), 713 (m), 655 (m) cm^{-1} .

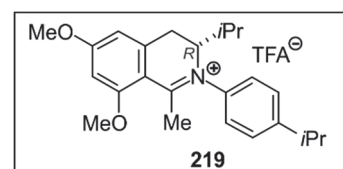
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 0.79$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH_3), 2.12 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.05 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH), 3.37 (dd, $J = 17.2$ Hz, 1.4 Hz, 1H, CH_2), 3.75 (dd, $J = 17.2$ Hz, 7.2 Hz, 1H, CH_2), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.22 – 4.28 (m, 1H, CH), 6.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 – 7.75 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 19.0$ (CH_3), 20.3 (CH_3), 24.2 (CH_3), 25.5 (CH_3), 30.3 (CH), 30.3 (CH_2), 35.1 (CH), 57.1 (OCH_3), 57.2 (OCH_3), 70.2 (CH), 98.7 (Ar-CH), 108.1 (Ar-CH), 112.0 (Ar- C_q), 126.9 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 130.2 (Ar-CH), 141.2 (Ar- C_q), 142.8 (Ar- C_q), 152.9 (Ar- C_q), 165.7 (Ar- C_q), 170.3 (Ar- C_q), 176.9 (N= C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 $[\text{M}]^+$ (20), 365 $[\text{M-H}]^+$ (57), 364 $[\text{M-H}_2]^+$ (80), 323 $[\text{M-CH}_3+\text{H}]^+$ (62), 322 $[\text{M-CH}_3]^+$ (100), 278 (16), 50 (36).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}]^+$ 366.243; gem. 366.262.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}]^+$ 366.2428; gem. 366.2434.

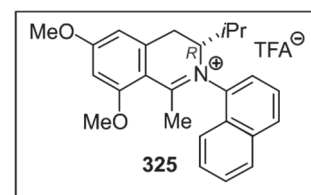


(R)-*N*-(4'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1-methyl-3-iso-propyl-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoroacetat (**325**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **320** (27.2 mg, 1.0 eq, 69.5 μ mol) und POCl₃ (32.5 μ L, 53.3 mg, 5.0 eq, 348 μ mol) in abs. MeCN (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 32.7 mg (69.4 μ mol, quant.) des Arylisochinolinium-Salzes **325** als grüner Feststoff erhalten.

Grüner Feststoff.

Ausbeute: 32.7 mg (69.4 μ mol, quant.).



$[\alpha]_D^{25} = -15.7^\circ$ (c = 0.1, MeOH)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3353$ (w), 2929 (w), 1608 (s), 1570 (m), 1540 (m), 1456 (m), 1432 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1338 (w), 1304 (s), 1271 (s), 1225 (m), 1202 (m), 1164 (m), 1126 (w), 1089 (m), 1021 (m), 934 (w), 809 (m), 779 (m), 730 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 0.79$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃) und 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃) und 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), $2.02 - 2.14$ und $2.28 - 2.39$ (m, 2H, CH), $2.41 - 2.49$ und $2.50 - 2.60$ (m, 6H, CH₃), $3.38 - 3.51$ (m, 1H, CH₂) und 3.81 (dd, $J = 17.0$ Hz, 8.0 Hz, 1H, CH₂), $3.38 - 3.51$ (m, 1H, CH₂) und 3.92 (dd, $J = 17.3$ Hz, 8.1 Hz, 1H, CH₂), $4.07 - 4.15$ und $4.41 - 4.50$ (m, 2H, CH), 6.73 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), $6.79 - 6.84$ (m, 2H, Ar-H), $7.62 - 7.83$ (m, 8H, Ar-H), 7.89 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), $7.94 - 8.02$ (m, 1H, Ar-H), 8.14 (dd, $J = 8.9$ Hz, 4.3 Hz, 2H, Ar-H), 8.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar-CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 18.3$ und 18.9 (CH₃), 19.6 und 20.4 (CH₃), 24.6 und 24.7 (CH₃), 28.3 und 29.5 (CH₂), 31.4 und 31.7 (CH), 57.0 (OCH₃), 57.1 (OCH₃), 67.6 und 71.7 (CH), 98.7 und 98.8 (Ar-CH), 108.1 und 108.3 (Ar-CH), 111.8 und 111.9 (Ar-C_q), 122.0 und 122.3 (Ar-CH), 126.4 und 126.5 (Ar-CH), 126.7 und 127.4 (Ar-CH), 128.0 und 128.7 (Ar-CH), 130.1 und 130.3 (Ar-CH), 130.5 und 130.7 (Ar-CH), 132.4 und 132.5 (Ar-CH), 135.5 und 136.5 (Ar-C_q), 138.0 und 140.2 (Ar-C_q), 143.3 und 143.5 (Ar-C_q), 166.1 und 166.3 (Ar-C_q), 170.9 und 171.1 (Ar-C_q), 178.3 und 179.2 (N=C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 359 (18), 358 (18), 330(28), 317 (28), 316 (100), 127 (15).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{25}H_{28}NO_2^+$ [M^+] 374.211; gem. 374.136. 374.150.

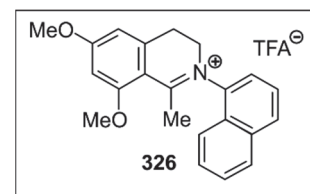
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{25}H_{28}NO_2^+$ [M^+] 374.21146; gem. 374.21239. 374.2110.

N-(4'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1-methyl-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**326**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **321** (46.6 mg, 1.0 eq, 133 μ mol) und $POCl_3$ (62.3 μ L, 102 mg, 5.0 eq, 667 μ mol) in abs. MeCN (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 59.4 mg (133 μ mol, quant.) des Arylisochinolinium-Salzes **326** als grüner Feststoff erhalten.

Grüner Feststoff.

Ausbeute: 59.4 mg (133 μ mol, quant.).



$[\alpha]_D^{25} = -2.9^\circ$ (c = 0.1, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3423$ (br), 2944 (w), 2955 (w), 1737 (m), 1686(m), 1610 (m), 1570 (m), 1548 (w), 1509 (m), 1434 (w), 1395 (m), 1361 (s), 1296 (m), 1270 (m), 1254 (s), 1195 (s), 1162 (s), 1124 (m), 1099 (m), 1076 (m), 1005 (m), 930 (m) 799 (s), 775 (m), 741 (m), 706 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 2.52 - 2.55$ (m, 3H, CH_3), 3.33 - 3.42 (m, 1H, CH_2), 3.46 - 3.57 (m, 1H, CH_2), 4.04 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.16 - 4.31 (m, 2H, CH_2), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 7.67 - 7.80 (m, 4H, Ar-H), 7.84 - 7.90 (m, 1H, Ar-H), 8.11 - 8.16 (m, 1H, Ar-H), 8.17 - 8.20 (m, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 24.0$ (CH_3), 28.9 (CH_2), 54.3 (CH_2), 57.0 (OCH_3), 57.1 (OCH_3), 98.9 (Ar-CH), 108.1 (Ar-CH), 111.8 (Ar- C_q), 122.0 (Ar-CH), 124.7 (Ar-CH), 127.1 (Ar-CH), 127.9 (Ar- C_q), 129.0 (Ar-CH), 130.2 (Ar-CH), 130.4 (Ar-CH), 132.2 (Ar-CH), 136.2 (Ar- C_q), 139.9 (Ar- C_q), 144.2 (Ar- C_q), 166.7 (Ar- C_q), 170.7 (Ar- C_q), 178.7 (N= C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332 [M^+] (18), 331 [$M-H^+$] (52), 330 [$M-H_2^+$] (100), 329 (16), 328 (16), 316 (36), 314 (17), 300 (20), 127 [$C_{10}H_7^+$] (16), 57 (22).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{22}H_{22}NO_2^+$ [M^+] 332.165; gem. 332.125.

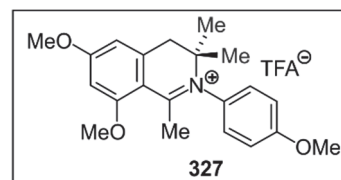
HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{22}H_{22}NO_2^+$ [M^+] 332.16451; gem. 332.16390.

N-(4'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**327**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **322** (20.8 mg, 1.0 eq, 58.2 μmol) und POCl_3 (26.7 μL , 44.6 mg, 5.0 eq, 291 μmol) in abs. MeCN (5 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 11.0 mg (24.3 μmol , 42%) des Arylisochinolinium-Salzes **327** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 11.0 mg (24.3 μmol , 42%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2942$ (m), 2360 (w), 2341 (w), 1688 (m), 1609 (s), 1574 (m), 1527 (m), 1508 (m), 1461 (w), 1362 (w), 1300 (m), 1254 (m), 1228 (s), 1200 (s), 1165 (s), 1124 (s), 1086 (m), 1028 (w), 943 (w), 843 (w), 799 (m), 707 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 6H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 3.26 (s, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 6H, OCH_3), 6.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.55 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.2$ (CH_3), 25.5 (CH_3), 42.1 (CH_2), 55.9 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 62.9 (C_q), 98.2 (Ar-CH), 107.4 (Ar-CH), 110.0 (Ar- C_q), 115.8 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 130.3 (Ar- C_q), 141.6 (Ar- C_q), 161.0 (Ar- C_q), 164.5 (Ar- C_q), 169.1 (Ar- C_q), 176.6 (N= C_q) ppm.

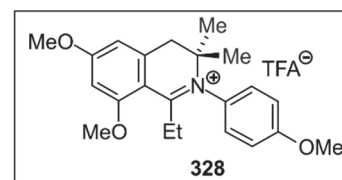
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 340.19076; gem. 340.19105.

N-(4'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1-ethyl-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**328**)

Nach AVV4 wurden Acetamid **323** (21.2 mg, 1.0 eq, 57.1 μmol) und POCl_3 (26.1 μL , 43.8 mg, 5.0 eq, 285 μmol) in abs. MeCN (5 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 5.6 mg (12.6 μmol , 22%) des Arylisochinolinium-Salzes **328** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 5.6 mg (12.6 μmol , 22%).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (t, J = 3.2 Hz, 3H, CH_3), 1.28 (s, 6H, CH_3), 2.95 (q, J = 3.2 Hz, 2H, CH_2), 3.26 (s, 2H, CH_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 6H, OCH_3), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 6.59 (s, 1H, Ar-H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 25.5 (CH_3), 29.4 (CH_2), 42.3 (CH_2), 55.7 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 62.8 (C_q), 98.3 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 108.7 (Ar- C_q), 115.4 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 139.9 (Ar- C_q), 142.3 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 164.1 (Ar- C_q), 169.1 (Ar- C_q), 180.3 ($\text{N}=\text{C}_q$) ppm.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}]^+$ 354.20637; gem. 354.20647.

9 Synthese Dansyl- und D-Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate

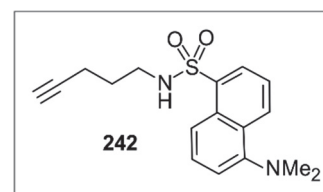
9.1 Derivatisierung von Dansylchlorid

Dansylamido-4-pentin (**242**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 218 mg (1.0 eq, 3.01 mmol) Dansylchlorid in 50 mL abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit 300 mg (1.2 eq, 3.61 mmol) 1-Amino-4-pentin (**245**) und 835 µL (609 mg, 2.0 eq, 6.02 mmol) NEt₃ versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O 5/1 → 1/3). Es wurden 871 mg (2.75 mmol, 91%) des Dansylalkins **242** als gelbes Öl isoliert.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 871 mg (2.75 mmol, 91%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3328 (w), 3280 (w), 2943 (w), 1573 (w), 1461 (w), 1409 (w), 1313 (m), 1197 (w), 1161 (w), 1143 (s), 1069 (m), 967 (m), 945 (w), 850 (m), 826 (w), 789 (s), 737 (w), 679 (w), 651 (m), 625 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.86 (t, *J* = 2.7 Hz, H, ≡CH), 2.12 (td, *J* = 6.9 Hz, 2.7 Hz, 2H, CH₂), 2.89 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.02 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 4.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 7.19 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (ddd, *J* = 15.6 Hz, 8.6 Hz, 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 8.27 (ddd, *J* = 15.6 Hz, 7.9 Hz, 1.0 Hz, 2H, Ar-H), 8.55 (dt, *J* = 8.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 15.7 (CH₂), 28.2 (CH₂), 42.3 (CH₂), 45.6 (N(CH₃)₂), 69.5 (≡CH), 82.9 (C_q), 115.3 (Ar-CH), 118.8 (Ar-CH), 123.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.7 (Ar-C_q), 129.8 (Ar-CH), 130.0 (Ar-C_q), 130.6 (Ar-CH), 134.7 (Ar-C_q), 152.1 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 316 [M]⁺ (68), 171 [C₁₂H₁₂N+H]⁺ (100), 170 [C₁₂H₁₂N]⁺ (52), 168 (30), 154 (19), 127 (14).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₇H₂₀N₂O₂S [M]⁺ 316.124; gem. 316.103.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₇H₂₀N₂O₂SNa [M+Na]⁺ 339.11377; gem. 339.11389.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[274]

9.2 Darstellung vereinfachter Dansyl- und D-Biotin-markierter Isochinoliniums-Salze als Modells substanz

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5) für die Cyclisierung von Acetamiden mit POCl₃:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 eq. Acetamid in abs. MeCN gelöst, mit 3.3-5.0 eq. POCl₃ versetzt und 2 h bei 95 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H₂O mit 1% TFA zugegeben. Anschließend wurde das MeCN unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde gelochromatographisch (Sephadex, MeOH) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6) für die Click-Reaktion mit CuSO₄ und Natriumascorbat:

Unter Lichtausschluss wurden 1.0 eq Azid und 1.2 eq Dansylalkin in H₂O und CH₂Cl₂ gelöst und anschließend 1.0 eq CuSO₄·5H₂O und 1.0 eq Natriumascorbat zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt, die wässrige dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7) für die Click-Reaktion mit CuI:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.2 – 2.0 eq Azid, 1.0 eq Biotinalkin und 1.0 eq CuI in abs. THF vorgelegt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 100 eq DIPEA versetzt über Nacht auf 80°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8) für die Cyclisierung von Acetamiden mit POCl₃ und Collidin:

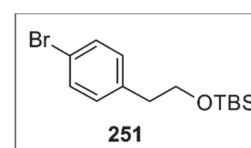
Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.0 eq. Acetamid in abs. MeCN gelöst und anschließend zuerst 3.0 eq. 2,4,6-Collidin, gefolgt von 3.0 eq. POCl₃ hinzugegeben. Nach 2 h Erhitzen bei 95 °C unter Rückfluss wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und H₂O mit 1% TFA zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt gelchromatographisch (Sephadex, MeOH) gereinigt.

9.2.1 Synthese von strukturell vereinfachten Aziden

4-Bromphenethoxy-tert-butyldimethylsilan (251)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 500 mg (1.0 eq, 2.49 mmol) Bromphenylethylalkohol, 450 mg (1.2 eq, 2.98 mmol) TBSCl und 254 mg (1.5 eq, 3.73 mmol) Imidazol in 10 mL abs. DMF gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0°C H₂O zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex) wurden 784 mg (2.49 mmol, quant.) des TBS-geschützten Alkohols **251** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Farblose Flüssigkeit.



Ausbeute: 784 mg (2.49 mmol, quant.).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (w), 2927 (w), 2895 (w), 2856 (w), 1488 (w), 1471 (w), 1405 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1095 (m), 1072 (m), 1011 (m), 939 (w), 918 (w), 830 (s), 813 (m), 774 (s), 732 (w), 668 (w), 626 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.02 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, CH₃), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, OCH₂), 7.01 - 7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.32 - 7.51 (m, 2H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3$ (SiCH_3), 18.5 (C_q), 26.1 (CH_3), 39.1 (CH_2), 64.2 (CH_2), 120.1 (Ar-C_q), 131.1 (Ar-CH), 131.4 (Ar-CH), 138.5 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 256/258 $[\text{M-C}_4\text{H}_9]^+$ (100/99), 183 (25), 177 (28), 149 (44), 148 (22), 147 (88), 104 (34), 75 (55), 73 (42), 57 $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$ (54), 43 (30), 41 (33).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[321–323]

(S)-*N*-(4''-(2'''-*tert*-Butyldimethylsiloxy)-phenylethyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**252**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 3.99 g (1.0 eq, 12.7 mmol) **251**, 3.46 g (1.4 eq, 17.7 mmol) des primären Amins *S*-(**80**) und 3.01 g (2.0 eq, 25.3 mmol) KOtBu in 240 mL abs. Toluol für 45 min im Ultraschallbad entgast. Nach Zugabe von 158 mg (0.02 eq, 253 μmol) *rac*-BINAP und 116 mg (0.01 eq, 127 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ wurde die Suspension erneut für 15 min entgast und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde über Celite abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 20/1 \rightarrow 14/1) wurden 3.58 g (8.32 mmol, 66%) des sekundären Amins **252** als gelbbraunes Öl erhalten.

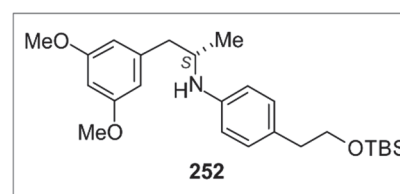
Gelbbraunes Öl.

Ausbeute: 3.58 g (8.32 mmol, 66%).

$[\alpha]_D^{26} = +6.5^\circ$ ($c = 0.08$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3392$ (br), 2953 (w), 2928 (w), 2855 (w), 1595 (m), 1517 (m), 1461 (m), 1428 (m), 1377 (w), 1317 (m), 1280 (m), 1253 (m), 1203 (m), 1149 (s), 1087 (s), 1057 (m), 1006 (w), 930 (w), 909 (w), 828 (s), 774 (s), 736 (m), 701 (m), 662 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 9H, CH_3), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 2.62 (dd, $J = 13.3$ Hz, 7.2 Hz, 1H, CH_2), 2.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.86 (dd, $J =$



13.3 Hz, 4.7 Hz, 1H, CH₂), 3.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, OCH₂), 3.72 – 3.77 (m, 1H, CH), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 6.34 (s, 3H, Ar-H), 6.52 – 6.61 (m, 2H, Ar-H), 6.96 – 7.07 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.2$ (Si(CH₃)₂), 18.5 (C_q), 20.5 (CH₃), 26.1 (CH₃), 38.9 (CH₂), 42.7 (CH₂), 49.6 (CH), 55.4 (OCH₃), 65.2 (OCH₂), 98.3 (Ar-CH), 107.8 (Ar-CH), 113.7 (Ar-CH), 127.9 (Ar-C_q), 130.1 (Ar-CH), 141.1 (Ar-C_q), 145.7 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 429 [M]⁺ (3), 279 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (20), 278 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (100), 146 (22), 134 (24).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₅H₄₀NO₃Si [M+H]⁺ 430.277; gem. 430.282.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₅H₄₀NO₃Si [M+H]⁺ 430.27720; gem. 430.27617.

CHNS C₂₅H₃₉NO₃Si (429.67): ber. C 69.88, H 9.15, N 3.26; gef. C 69.79, H 9.13, N 3.54.

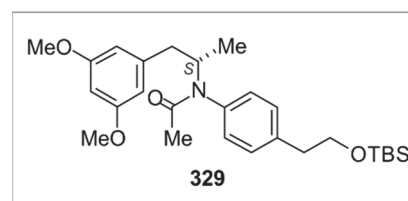
(S)-*N*-(4''-(2'''-*tert*-Butyldimethylsiloxy)-phenylethyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**329**)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 180 mg (1.0 eq, 419 μ mol) des sekundärem Amins **252**, 154 mg (3.0 eq, 1.26 mmol) DMAP in 17 mL abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von 89.7 μ L (3.0 eq, 1.26 mmol, 98.7 mg) AcCl wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit gesättigter K₂CO₃-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 5/1 \rightarrow 1/1) wurden 177 mg (375 μ mol, 90%) des Acetamids **329** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 177 mg (375 μ mol, 90%).

$[\alpha]_D^{25} = +3.6^\circ$ (c = 0.10, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2929 (w), 2856 (w), 1654 (m), 1596 (s), 1510 (m), 1461 (m), 1429 (m), 1389 (m), 1324 (m), 1287 (m), 1254 (m), 1204 (m), 1149 (s), 1096 (s), 1056 (m), 924 (m), 831 (s), 775 (m), 734 (m), 685 (m), 662 (w), 604 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = -0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, CH_3), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.42 (dd, J = 13.6 Hz, 9.0 Hz, 1H, CH_2), 2.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 2.93 (dd, J = 13.6 Hz, 6.3 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H, OCH_2), 4.95 – 5.14 (m, 1H, CH), 6.32 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.5 (CH_3), 23.8 (CH_3), 26.0 (CH_3), 39.1 (CH_2), 41.7 (CH_2), 51.6 (CH), 55.5 (OCH_3), 64.2 (OCH_2), 98.8 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 130.3 (Ar-CH), 137.9 (Ar- C_q), 140.0 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 170.6 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 456 [M-CH_3] $^+$ (3), 414 [$\text{M-C}_4\text{H}_9$] $^+$ (9), 320 [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$ (31), 278 [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{-C}_2\text{H}_3\text{O+H}$] $^+$ (100), 236 [$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$] $^+$ (53), 178 (36), 151 [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$ (9), 146 (28), 134 (18).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}$ [M+H] $^+$ 472.288; gem. 472.218.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SiNa}$ [M+Na] $^+$ 494.26971; gem. 494.27008.

CHNS $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$ (471.70): ber. C 68.75, H 8.76, N 2.97; gef. C 68.54, H 8.74, N 3.01.

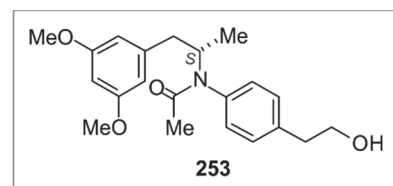
(S)-N-(4''-(2'''-Hydroxyethyl)-phenyl)-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan
(253)

Unter Inertgasatmosphäre wurde 84.0 mg (1.0 eq, 178 μmol) des Acetamids **329** in 7 mL abs. THF gelöst. Bei 0°C wurde 357 μL (2.0 eq, 357 μmol , 1M in THF) einer TBAF-Lösung zugegeben, 10 min bei dieser Temperatur und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter K_2CO_3 -Lösung zur Reaktionsmischung wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O) wurden 62.0 mg (173 μmol , 97%) des Acetamids **253** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 62.0 mg (173 μ mol, 97%).

$[\alpha]_D^{25} = +9.7^\circ$ (c = 0.14, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3396$ (br), 2933 (w), 2838 (w), 1631 (m), 1594 (s), 1509 (m), 1458 (m), 1428 (m), 1394 (m), 1369 (m), 1325 (m), 1287 (m), 1203 (s), 1148 (s), 1053 (s), 962 (w), 928 (w), 908 (w), 829 (s), 778 (w), 734 (m), 687 (m), 646 (m), 604 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.44 (dd, $J = 13.5$ Hz, 8.8 Hz, 1H, CH_2), 2.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 2.95 (dd, $J = 13.5$ Hz, 6.4 Hz, 1H, CH_2), 3.76 (s, 6H, CH_3), 3.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH_2), 4.95 – 5.10 (m, 1H, CH), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.5$ (CH_3), 23.8 (CH_3), 38.8 (CH_2), 41.7 (CH_2), 52.0 (CH), 55.5 (OCH_3), 63.5 (OCH_2), 98.8 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 130.0 (Ar-CH), 138.4 (Ar- C_q), 139.1 (Ar- C_q), 141.4 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 170.5 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 357 [M] $^+$ (1), 206 [$\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$ (22), 179 [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2+\text{H}$] $^+$ (21), 178 [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$] $^+$ (29), 164 [$\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}$] $^+$ (100), 132 (11).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 358.201; gem. 358.133.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 380.18323; gem. 380.18092.

(S)-N-(4''-(2'''-Toluolsulfonsäureethylester)-phenyl)-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (254)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 1.39 g (1.0 eq, 3.90 mmol) **253**, 817 mg (1.1 eq, 4.29 mmol) TsCl, 47.6 mg (0.1 eq, 390 μ mol) DMAP und 1.04 mL (2.0 eq, 7.79 mmol, 789 mg) NEt_3 in 60 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (Kieselgel, Et₂O) wurden 1.88 g (3.68 mmol, 94%) des tosylierten Acetamids **254** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 1.88 g (3.68 mmol, 94%).

$[\alpha]_D^{25} = +6.6^\circ$ (c = 0.09, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 2838 (w), 1651 (m), 1595 (s), 1511 (m), 1459 (m), 1429 (m), 1389 (m), 1359 (s), 1325 (m), 1288 (m), 1204 (m), 1188 (m), 1174 (s), 1149 (s), 1096 (m), 1055 (s), 1019 (w), 963 (m), 904 (m), 830 (s), 816 (s), 769 (m), 736 (m), 687 (m), 662 (s), 606 (m) cm⁻¹.

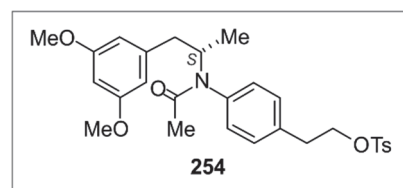
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 2.43 (dd, $J = 13.5$ Hz, 8.7, 1H, CH₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 2.92 (dd, $J = 13.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 3.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 4.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, OCH₂), 4.97 – 5.07 (m, 1H, CH), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.5 (CH₃), 21.8 (CH₃), 23.8 (CH₃), 35.0 (CH₂), 41.7 (CH₂), 52.0 (CH), 55.5 (OCH₃), 70.1 (OCH₂), 98.8 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 129.9 (Ar-CH), 130.0 (Ar-CH), 130.2 (Ar-CH), 133.2 (Ar-C_q), 136.7 (Ar-C_q), 138.9 (Ar-C_q), 141.4 (Ar-C_q), 145.0 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 170.3 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 512 [M]⁺ (1), 360 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (12), 333 (13), 319 (21), 318 [M-C₉H₁₁O₂-C₂H₃O+H]⁺ (100), 178 (34), 146 (44).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₈H₃₄NO₆S [M+H]⁺ 512.210; gem. 512.133.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₈H₃₃NO₆SNa [M+Na]⁺ 534.19208; gem. 534.18968.



(*S*)-*N*-(4''-(2'''-Azidoethyl)-phenyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**247**)

Variante A:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 777 mg (1.0 eq, 1.52 mmol) **254** und 197 mg (2.0 eq, 3.04 mmol) NaN₃ in 30 mL abs. DMSO gelöst und 3 h bei 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von H₂O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/*n*-Hex, 1/1 → 5/1) wurden 581 mg (1.52 mmol, quant.) des Azids **247** als farbloses Öl erhalten.

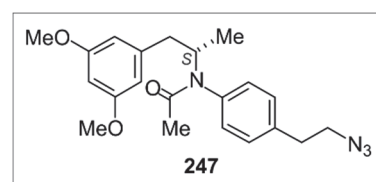
Variante B:

Unter Inertgasatmosphäre wurden 59.0 mg (1.0 eq, 165 μmol) **253**, 12.9 mg (1.2 eq, 198 μmol) NaN₃ und 43.3 mg (1.0 eq, 165 μmol) PPh₃ in einem CCl₄-DMF-Gemisch (1:4, 0.5 mL) gelöst und 12 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von H₂O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O) wurden 29.0 mg (75.8 μmol, 46%) des Azids **247** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl. $[\alpha]_D^{26} = +11.0^\circ$ (c = 0.13, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 2838 (w), 2091 (m), 1651 (s), 1594 (s), 1510 (m), 1458 (m), 1429 (m), 1389 (m), 1367 (m), 1324 (m), 1287 (s), 1203 (s), 1149 (s), 1055 (s), 960 (w), 929 (m), 830 (m), 735 (w), 687 (m), 648 (m), 605 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃), 2.44 (dd, *J* = 13.5 Hz, 8.7 Hz, 1H, CH₂), 2.81 – 3.02 (m, 3H, CH₂, CH₂), 3.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 4.96 – 5.13 (m, 1H, CH), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar-H) ppm.



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 (CH_3), 23.8 (CH_3), 35.2 (CH_2), 41.7 (CH_2), 51.9 (CH), 52.4 (CH_2), 55.5 (OCH_3), 98.8 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 129.9 (Ar-CH), 130.3 (Ar-CH), 138.5 (Ar-C_q), 138.8 (Ar-C_q), 141.4 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 170.5 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 384 (25), 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 231 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (16), 189 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (51), 179 (44), 178 (73), 161 (17), 151 $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (16), 133 (25), 132 (45), 106 (21).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.208; gem. 383.227.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 405.18971; gem. 405.18870.

CHNS $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ (382.46): ber. C 65.95, H 6.85, N 14.65; gef. C 65.48, H 7.00, N 15.06.

(S)-N-[4'-(2''-Azidoethyl)-phenyl]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolinium-trifluoroacetat (241)

Nach AVV5 wurden Azid **247** (220 mg, 1.0 eq, 574 μmol) und POCl_3 (440 μL , 722 mg, 5.0 eq, 4.71 mmol) in MeCN (30 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) konnten 266 mg (574 μmol , quant.) des cyclisierten Azids **241** als gelbliches Öl erhalten werden.

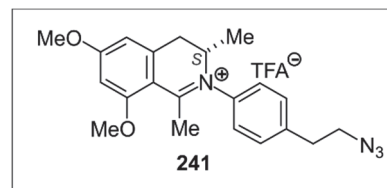
Gelbes Öl. Ausbeute: 266 mg (574 μmol , quant.).

$[\alpha]_D^{20} = -128.4^\circ$ (c = 0.1, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3421 (br), 2938 (w), 2093 (m), 1687 (m), 1608

(s), 1575 (s), 1550 (m), 1507 (w), 1450 (m), 1433 (m), 1364 (m), 1338 (m), 1308 (s), 1278 (s), 1219 (m), 1198 (s), 1163 (s), 1107 (s), 1087 (s), 1049 (m), 1021 (m), 976 (m), 932 (m), 819 (m), 798 (m), 716 (m), 648 (m), 618 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 3.06 (dd, J = 16.4 Hz, 2.5 Hz, 1H, CH_2), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH_2), 3.67 (dd, J = 16.4 Hz, 6.2 Hz, 1H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.37 – 4.44 (m, 1H, CH), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 7.37 - 7.67 (m, 4H, Ar-H) ppm.



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.8$ (CH_3), 24.5 (CH_3), 34.7 (CH_2), 34.9 (CH_2), 53.1 (CH_2), 56.9 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 61.0 (CH), 98.8 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 110.8 (Ar-C_q), 127.0 (Ar-CH), 127.2 (Ar-CH), 131.7 (Ar-CH), 132.7 (Ar-CH), 141.0 (Ar-C_q), 141.9 (Ar-C_q), 143.2 (Ar-C_q), 166.1 (Ar-C_q), 170.4 (Ar-C_q), 176.0 (N=C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (27), 365 $[\text{M}]^+$ (100), 363 (31), 349 $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}]^+$ (24), 337 $[\text{M}-\text{N}_2]^+$ (54), 321 (30), 72 (21), 69 (56), 51 (22), 45 (43), 44 (23).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 365.197; gem. 365.273.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 365.19720; gem. 365.19726.

9.2.2 Synthese vereinfachter Dansyl-markierter Isochinoliniums-Salze

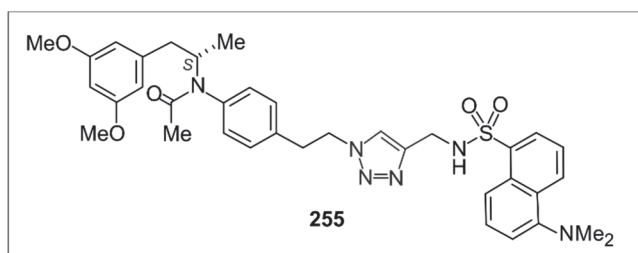
(S)-*N*-[4''-Phenylethyl-(1*H*-1''',2''',3'''-triazol-4'''-yl-methyl-*N*''''-dansyl)]-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**255**)

Nach AVV6 wurden Azid **247** (37.8 mg, 1.0 eq, 98.8 μmol), Dansylalkin **236** (34.2 mg, 1.2 eq, 119 μmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15.8 mg, 1.0 eq, 98.7 μmol) und Natriumascorbat (19.6 mg, 1.0 eq, 98.8 μmol) in einem $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Gemisch (1:1, 6 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100/1 \rightarrow 20/1) wurden 57.5 mg (85.7 μmol , 87%) **255** als leuchtend grüner Schaum erhalten.

Leuchtend grüner Schaum.

Ausbeute: 57.5 mg (85.7 μmol , 87%)

$[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3054$ (w), 2941 (w), 2837 (w), 1636 (w), 1596 (m), 1511 (w), 1457 (m), 1430 (w), 1394 (m), 1324 (m), 1265 (m), 1203 (m), 1146 (s), 1054 (s), 944 (w), 833 (m), 791 (m), 731 (s), 701 (s), 623 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.43 (dd, $J = 13.6$ Hz, 8.6 Hz, 1H, CH_2), 2.87 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.91 (dd, $J = 13.6$ Hz, 6.6 Hz, 1H, CH_2), 3.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 4.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, NHCH_2), 4.45 (t, J

= 7.5 Hz, 2H, NCH₂), 4.93 – 5.07 (m, 1H, CH), 5.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 6.32 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, =CH), 7.51 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.23 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (dd, $J = 8.5$ Hz, 0.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.6$ (CH₃), 23.8 (CH₃), 36.2 (CH₂), 38.9 (NHCH₂), 41.6 (CH₂), 45.5 (NCH₃), 51.3 (NCH₂), 52.1 (CH), 55.5 (OCH₃), 98.7 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 118.8 (Ar-CH), 122.5 (=CH), 123.3 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.7 (Ar-C_q), 129.7 (Ar-CH), 130.0 (Ar-C_q), 130.4 (Ar-CH), 130.7 (Ar-CH), 134.8 (Ar-C_q), 137.1 (Ar-C_q), 139.2 (Ar-C_q), 141.3 (Ar-C_q), 144.2 (=C_q), 152.2 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 170.3 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 670 [M]⁺ (6), 478 (18), 477 [M-C₉H₁₁O-C₂H₅O+H]⁺ (59), 206 (25), 179 (27), 178 (43), 171 (22), 170 [C₁₂H₁₂N]⁺ (23), 164 (100), 146 (29), 132 (27).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₆H₄₃N₆O₅S [M+H]⁺ 671.301; gem. 671.349.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₆H₄₃N₆O₅S [M+H]⁺ 671.30102; gem. 671.30104.

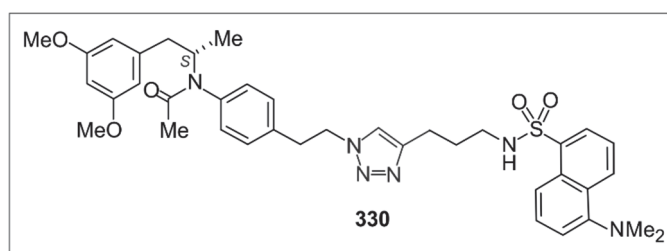
(S)-*N*-[4''-Phenylethyl-(1*H*-1''',2''',3'''-triazol-4''''-yl-propyl-*N*''''-dansyl)]-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**330**)

Nach AVV6 wurden Azid **247** (39.4 mg, 1.0 eq, 103 μ mol), Dansylalkin **242** (54.5 mg, 1.2 eq, 124 μ mol), CuSO₄·5H₂O (25.71 mg, 1.0 eq, 103 μ mol) und Natriumascorbat (20.4 mg, 1.0 eq, 103 μ mol) in einem H₂O-CH₂Cl₂-Gemisch (1:1, 6 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100/1 \rightarrow 20/1) wurden 67.8 mg (96.8 μ mol, 94%) **330** als leuchtend grüner Schaum erhalten.

Leuchtend grüner Schaum.

Ausbeute: 67.8 mg (96.8 μ mol, 94%).

$[\alpha]_D^{26} = +8.3^\circ$ (c = 0.11, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3054 (w), 2937 (w), 1635 (m), 1595 (m), 1510 (w), 1457 (m), 1430 (w), 1394 (m), 1321 (m), 1265 (m), 1203 (m), 1146 (s), 1056 (m), 943 (w), 831 (m), 791 (m), 732 (s), 701 (s), 623 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 1.79 (quint, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.41 (dd, J = 13.5 Hz, 8.7 Hz, 1H, CH_2), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.87 - 2.98 (m, 3H, CH_2 , NHCH_2), 3.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 4.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H, NCH_2), 4.96 – 5.08 (m, 2H, CH, NH), 6.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.04 (s, 1H, =CH), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.18 (dd, J = 7.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dd, J = 7.4 Hz, 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (dd, J = 7.4 Hz, 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.21 (dd, J = 7.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.5 (CH_3), 22.4 (CH_2), 23.8 (CH_3), 29.3 (CH_2), 36.4 (CH_2), 41.7 (CH_2), 42.5 (NHCH_2), 45.6 (NCH_3), 51.3 (NCH_2), 52.0 (CH), 55.5 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 118.8 (Ar-CH), 121.4 (=CH), 123.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 130.1 (Ar- C_q), 130.4 (Ar- C_q), 130.4 (Ar-CH), 130.5 (Ar-CH), 134.9 (Ar- C_q), 137.5 (Ar- C_q), 139.1 (Ar- C_q), 141.3 (Ar- C_q), 146.5 (=C $_q$), 152.2 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 170.3 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 698 $[\text{M}]^+$ (9), 506 (33), 505 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (100), 171 (30), 170 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}]^+$ (43), 169 (49), 168 (14), 146 (52),

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 699.332; gem. 699.380.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 699.33232; gem. 699.33286.

(S)-N-[4'-Phenylethyl-(1H-1''',2''',3'''-triazol-4'''-yl-methyl-N''''-dansyl)]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (240)

Variante A:

Nach AVV5 wurden Acetamid **255** (30.0 mg, 1.0 eq, 44.7 μmol) und POCl_3 (13.8 μL , 22.6 mg, 3.3 eq, 148 μmol) in MeCN (5 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer

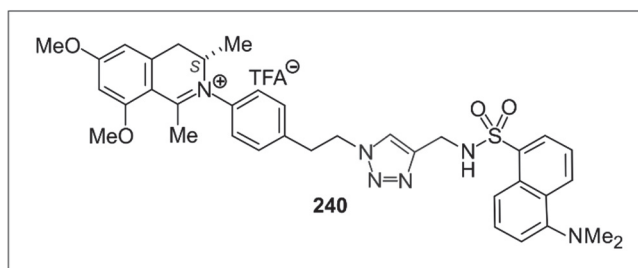
Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 32.2 mg (42.0 μmol , 94%) **240** als hellgrünes Öl erhalten.

Variante B:

Nach AVV6 wurden Azid **241** (32.8 mg, 1.0 eq, 68.6 μmol), Dansylalkin **236** (23.7 mg, 1.2 eq, 82.3 μmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10.9 mg, 1.0 eq, 68.6 μmol) und Natriumascorbat (13.6 mg, 1.0 eq, 68.6 μmol) in einem H_2O - CH_2Cl_2 -Gemisch (1:1, 6 mL) zur Reaktion gebracht. Nach Aufreinigung an präparativer HPLC (Chromolith[®] RP-18 (3 μ , 100 mm x 10 mm), Fa. Merck; H_2O (A)/ MeCN (B) + 0.05 TFA, 0 min 10% B, 5 min 50% B, 5.5 min 100% B, 8 min 10% B, Flussrate 10 mL min^{-1} , $t_r = 5.0$ min) wurden 43.0 mg (56.1 μmol , 82%) **240** als hellgrünes Öl erhalten.

Hellgrünes Öl.

$[\alpha]_D^{24} = -68.2^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3077$ (br), 2938 (w), 2849 (w), 1685 (m), 1610 (m), 1575 (m), 1549 (m), 1456 (m), 1364 (m), 1310 (s), 1281 (m), 1199 (s), 1163 (s), 1140 (s), 1075 (m), 943 (m), 828 (m), 793 (s), 733 (m), 718 (m), 705 (m), 622 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.51 (s, 3H CH_3), 2.93 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.01 (dd, $J = 16.7$ Hz, 2.6 Hz, 1H, CH_2), 3.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (s, 2H, NHCH_2), 4.34 – 4.41 (m, 1H, CH), 4.50 – 4.58 (m, 2H, CH_2), 6.68 (s, 2H, Ar-H), 7.27 – 7.43 (br, 4H, Ar-H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, =CH), 7.60 (ddd, $J = 8.6$ Hz, 7.4 Hz, 1.5 Hz, 2H, Ar-H), 8.20 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 14.9$ (CH_3), 24.6 (CH_3), 34.7 (CH_2), 36.9 (NHCH_2), 46.0 (NCH_3), 52.1 (NCH_2), 56.9 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 60.9 (CH), 98.8 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 110.8 (Ar- C_q), 116.9 (Ar-CH), 121.3 (Ar-CH), 124.8 (Ar-CH), 124.9 (=CH), 127.2 (Ar-CH), 127.2 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 130.4 (Ar-CH), 130.7 (Ar- C_q), 130.8 (Ar-CH), 130.8 (Ar- C_q), 131.6 (Ar-CH), 132.7 (Ar-CH), 137.2 (Ar- C_q), 141.2 (Ar- C_q), 141.8 (Ar- C_q), 141.9 (Ar- C_q), 146.1 (=C $_q$), 151.9 (Ar- C_q), 166.1 (Ar- C_q), 170.4 (Ar- C_q), 176.0 ($\text{C}_q=\text{N}$) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₆H₄₁N₆O₄S [M+H]⁺ 653.290; gem. 653.254.

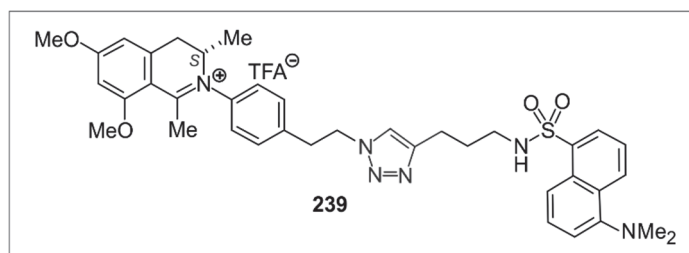
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₆H₄₁N₆O₄S [M+H]⁺ 653.29045; gem. 653.28921.

(S)-*N*-[4'-Phenylethyl-(1*H*-1''',2''',3'''-triazol-4'''-yl-propyl-*N*''''-dansyl)]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**239**)

Nach AVV5 wurden Acetamid **330** (29.1 mg, 1.0 eq, 41.6 μmol) und POCl₃ (20.0 μL, 32.8 mg, 5.0 eq, 214 μmol) in MeCN (7 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 33.0 mg (41.5 μmol, quant.) **239** als hellgrünes Öl erhalten.

Hellgrünes Öl.

Ausbeute: 33.0 mg (41.5 μmol, quant.)



$[\alpha]_D^{24} = -78.6^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3073$ (br), 2974 (w), 2873 (w), 1677 (m), 1611 (m), 1576 (m), 1550 (m), 1455 (m), 1434 (m), 1364 (m), 1310 (m), 1281 (m), 1200 (s), 1164 (s), 1139 (s), 1087 (m), 1047 (m), 878 (m), 832 (m), 795 (s), 719 (m), 706 (m), 624 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.19$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 3.01 (dd, $J = 16.7$ Hz, 2.5 Hz, 1H, CH₂), 3.07 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.28 – 3.33 (m, 2H, CH₂), 3.62 (dd, $J = 16.7$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.30 – 4.39 (m, 1H, CH), 4.67 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 6.68 (s, 2H, Ar-H), 7.25 – 7.48 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (s, 1H, =CH), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (ddd, $J = 8.7$ Hz, 7.4 Hz, 1.3 Hz, 2H, Ar-H), 8.18 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.50 – 8.54 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 14.8$ (CH₃), 23.0 (CH₂), 25.1 (CH₃), 30.4 (CH₂), 34.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 43.0 (CH₂), 46.4 (NCH₃), 52.1 (CH₂), 56.6 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 60.6 (CH), 98.8 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 110.8 (Ar-C_q), 117.7 (Ar-CH), 123.0 (Ar-CH), 124.1 (=CH), 125.5 (Ar-CH), 127.1 (Ar-CH), 127.3 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 130.0 (Ar-C_q), 130.2

(Ar-CH), 130.8 (Ar-C_q), 131.5 (Ar-CH), 132.7 (Ar-CH), 137.7 (Ar-C_q), 141.1 (Ar-C_q), 141.9 (Ar-C_q), 141.9 (Ar-C_q), 148.3 (=C_q), 149.3 (Ar-C_q), 166.1 (Ar-C_q), 170.4 (Ar-C_q), 176.0 (C_q=N) ppm

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 680 (27), 679 (33), 666 [M-CH₃]⁺ (53), 665 [M-CH₃-H]⁺ (72), 432 [M-C₁₂H₁₃N₂O₂S]⁺ (14), 307 (49), 306 (100), 293 (28), 250 [C₁₂H₁₃N₂O₂S+H]⁺ (18), 172 (23), 171 [C₁₂H₁₂N+H]⁺ (94), 170 [C₁₂H₁₂N]⁺ (73), 169 [C₁₂H₁₂N-H]⁺ (55), 168 (42), 154 (23)

MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₈H₄₅N₆O₄S [M]⁺ 681.322; gem. 681.470.

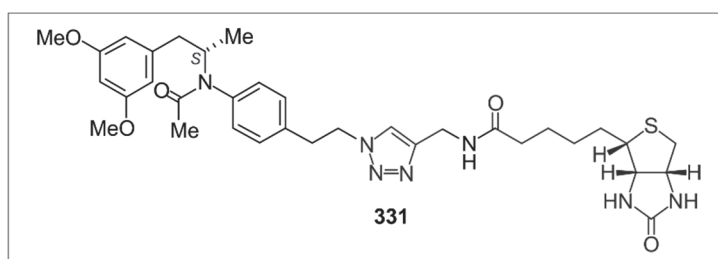
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₈H₄₅N₆O₄S [M]⁺ 681.32175; gem. 681.32216.

9.2.3 Synthese vereinfachter D-Biotin-markierter Isochinoliniums-Salze

(S)-N-[4''-Phenylethyl-(1H-1''',2''',3'''-triazol-4''''-yl-methyl-N''''-biotin)]-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (331)

Nach AVV7 wurden Azid **247** (150 mg, 1.2 eq, 391 μmol), Biotinalkin **276** (83.8 mg, 1.0 eq, 298 μmol), CuI (58.6 mg, 1.0 eq, 308 μmol) und DIPEA (5.1 mL, 3.88 g, 100 eq, 29.8 mmol) in abs. THF (15 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desakt. Kieselgel, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH, 10/1) wurden 56.4 mg (85.0 μmol, 29%) des biotinylierten Acetamids **331** als gelbliches Öl erhalten.

Gelbes Öl.



Ausbeute: 56.4 mg (85.0 μmol, 29%).

$[\alpha]_D^{25} = +13.8^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3258$ (br), 2928 (w), 2397 (br), 1686 (m), 1634 (s), 1595 (s), 1511 (m), 1455 (m), 1428 (m), 1327 (m), 1288 (m), 1203 (m), 1149 (s), 1054 (s), 927 (w), 829 (m), 760 (m), 683 (m), 615 (m), 605 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.36 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.53 – 1.76 (m, 4H, CH_2), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.48 (dd, $J = 13.6$ Hz, 8.2 Hz, 1H, CH_2), 2.69 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CH_2), 2.87 – 2.92 (m, 2H, CH_2), 3.15 – 3.20 (m, 1H, CH), 3.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 4.27 (dd, $J = 7.9$ Hz, 4.3 Hz, 1H, CH), 4.38 (s, 2H, CH_2), 4.48 (dd, $J = 7.9$ Hz, 4.3 Hz, 1H, CH), 4.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.84 – 4.92 (m, 1H, CH), 6.34 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, =CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.7$ (CH_3), 23.7 (CH_3), 26.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 35.5 (CH_2), 36.5 (CH_2), 36.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 42.2 (CH_2), 52.3 (CH_2), 54.0 (CH), 55.7 (OCH_3), 57.0 (CH), 61.6 (CH), 63.3 (CH), 99.4 (Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 124.2 (=CH), 131.0 (Ar-CH), 139.5 (Ar- C_q), 139.7 (Ar- C_q), 142.4 (Ar- C_q), 146.2 (=C $_q$), 162.4 (Ar- C_q), 166.0 (C=O), 172.8 (C=O), 175.8 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 470 [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{-C}_2\text{H}_3\text{O+H}$] $^+$ (3), 188 (16), 178 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{-H}$] $^+$ (15), 161 (20), 147 (19), 146 (100), 119 (9), 44 [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O+H}$] $^+$ (10), 28 (10), 18 (16).

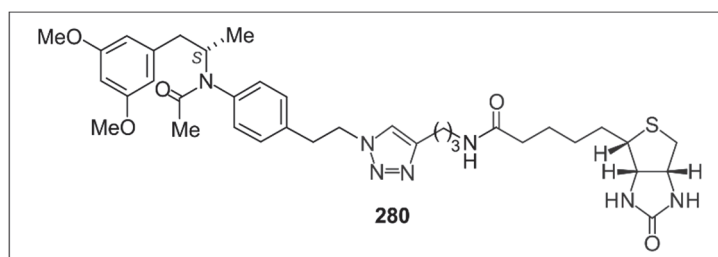
MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ [M+H] $^+$ 664.328; gem. 664.320.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{O}_5\text{SNa}$ [M+Na] $^+$ 686.30951; gem. 686.31050.

(S)-N-[4''-Phenylethyl-(1H-1''',2''',3'''-triazol-4''''-yl-propyl-N''''-biotin)]-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (280)

Nach AVV7 wurden Azid **247** (55.2 mg, 2.0 eq, 144 μmol), Biotinalkin **277** (20.5 mg, 1.0 eq, 66.3 μmol), CuI (12.7 mg, 1.0 eq, 66.9 μmol) und DIPEA (1.2 mL, 912 g, 100 eq, 7.06 mmol) in abs. THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (desakt. Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1) wurden 30.4 mg (43.9 μmol , 66%) des biotinylierten Acetamids **280** als farbloses Öl erhalten.

Farbloses Öl.



Ausbeute: 30.4 mg (43.9 μmol , 66%).

$[\alpha]_D^{24} = +29.0^\circ$ (c = 0.1, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3288$ (br), 2932 (w), 2839 (w), 2468 (br), 2206 (w), 2065 (w), 1681 (m), 1632 (s), 1596 (s), 1511 (m), 1459 (m), 1430 (m), 1398 (m), 1369 (m), 1329 (m), 1289 (m), 1204 (m), 1150 (s), 1121 (m), 1055 (m), 977 (m), 830 (m), 684 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.34 – 1.42 (m, 2H, CH_2), 1.58 – 1.73 (m, 4H, CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.81. (quint, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.47 (dd, $J = 13.5$ Hz, 8.7 Hz, 1H, CH_2), 2.66 – 2.76 (m, 3H, CH_2), 2.84 – 2.91 (m, 2H, CH_2), 3.04 – 3.12 (m, 1H, CH), 3.17 – 3.25 (m, 4H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 4.28 (dd, $J = 7.8$ Hz, 4.5 Hz, 1H, CH), 4.48 (dd, $J = 7.8$ Hz, 4.5 Hz, 1H, CH), 4.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.93 – 5.03 (m, 1H, CH), 6.34 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.78 (s, 1H, =CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.3$ (CH_3), 22.5 (CH_2), 23.6 (CH_3), 25.8 (CH_2), 28.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 35.8 (CH_2), 36.2 (CH_2), 38.3 (CH_2), 40.6 (CH_2), 41.5 (CH_2), 51.4 (CH_2), 51.8 (CH), 55.2 (OCH_3), 55.8 (CH), 60.1 (CH), 61.6 (CH), 98.5 (Ar-CH), 106.9 (Ar-CH), 122.0 (=CH), 129.7 (Ar-CH), 130.2 (Ar-CH), 137.2 (Ar- C_q), 138.8 (Ar- C_q), 141.1 (Ar- C_q), 146.9 (=C $_q$), 160.7 (Ar- C_q), 164.2 (C=O), 170.3 (C=O), 173.7 (C=O) ppm.

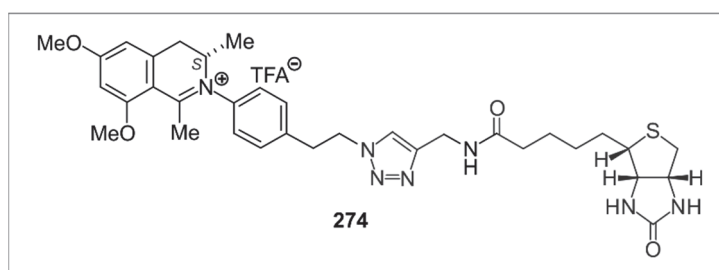
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 498 [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{-C}_2\text{H}_3\text{O+H}$] $^+$ (1), 188 (21), 178 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{-H}$] $^+$ (16), 161 (26), 147 (13), 146 (100), 119 (10).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ [M+H] $^+$ 692.359; gem. 692.340.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_5\text{SNa}$ [M+Na] $^+$ 714.34081; gem. 714.34045.

(S)-*N*-[4'-Phenylethyl-(1*H*-1''',2''',3'''-triazol-4'''-yl-methyl-*N*''''-biotin)]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**274**)

Nach AVV7 wurden 31.4 mg (1.2 eq, 65.6 μmol) Azid **241**, 15.4 mg (1.0 eq, 54.7 μmol) Biotinalkin **276**, 10.4 mg (1.0 eq, 54.7 μmol) CuI und 952 μL (707 mg, 100 eq, 5.47 mmol) DIPEA in abs. THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 32.4 mg (42.7 μmol , 78%) des biotinylierten Arylisochinolins **274** als gelbes Öl erhalten.



Gelbes Öl.

Ausbeute: 32.4 mg (42.7 μmol , 78%).

$[\alpha]_D^{25} = -15.5^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3382$ (br), 2990 (w), 1671 (m), 1611 (w), 1577 (w), 1464 (w), 1405 (m), 1312 (w), 1277 (m), 1198 (s), 1168 (s), 1123 (s), 1043 (m), 825 (m), 798 (m), 764 (m), 750 (m), 717 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.36 – 1.47 (m, 2H, CH_2), 1.52 – 1.78 (m, 4H, CH_2), 2.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.69 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, CH_2), 4.27 (dd, $J = 12.7$ Hz, 5.0 Hz, 1H, CH_2), 3.05 (dd, $J = 16.7$ Hz, 2.5 Hz, 1H, CH_2), 3.16 – 3.23 (m, 1H, CH), 3.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 3.65 (dd, $J = 16.7$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (dd, $J = 7.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H, CH), 4.38 (s, 2H, CH_2), 4.36 – 4.42 (m, 1H, CH), 4.50 (ddd, $J = 7.8$ Hz, 5.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, CH), 4.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 6.71 (s, 2H, Ar-H), 7.29 – 7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, =CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.9$ (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.7 (CH_2), 34.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 36.6 (CH_2), 36.9 (CH_2), 41.1 (CH_2), 52.1 (CH_2), 56.9 (CH), 57.0 (OCH_3), 60.9 (CH), 61.6 (CH), 63.3 (CH), 98.9 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 110.8 (Ar- C_q), 124.5 (=CH), 127.0 (Ar-CH), 127.3 (Ar-CH), 131.5 (Ar-CH), 132.8 (Ar-CH), 141.2 (Ar- C_q), 141.9

(Ar-C_q), 142.0 (Ar-C_q), 144.5 (=C_q), 166.1 (C=O), 166.1 (Ar-C_q), 170.5 (Ar-C_q), 176.0 (C=O), 176.1 (C_q=N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 646 [M]⁺ (2), 631 [M-CH₃]⁺ (10), 630 [M-CH₃-H]⁺ (18), 404 [M-C₁₀H₁₆N₃O₂S]⁺ (6), 307 (39), 306 (100), 293 (17), 292 (27), 279 (15), 278 (23), 166 (14), 119 (23), 113 (23).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₄H₄₄N₇O₄S [M]⁺ 646.317; gem. 646.288.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₄H₄₄N₇O₄S [M]⁺ 646.31700; gem. 646.3158.

(S)-*N*-[4'-Phenylethyl-(1*H*-1''',2''',3'''-triazol-4'''-yl-propyl-*N*''''-biotin)]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**275**)

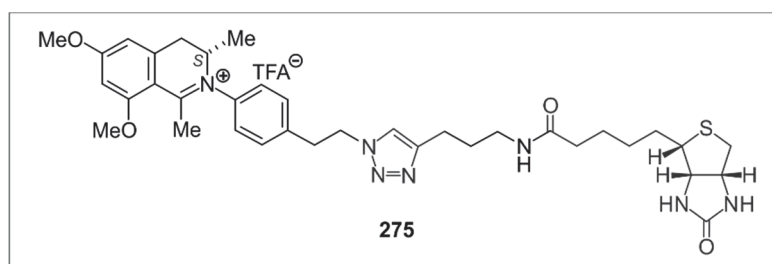
Variante A:

Nach AVV8 wurden Acetamid **280** (20.7 mg, 1.0 eq, 29.8 μmol), 2,4,6-Collidin (19.8 μL, 18.1 mg, 5.0 eq, 149 μmol) und POCl₃ (14.0 μL, 22.9 mg, 5.0 eq, 149 μmol) in MeCN (15 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 12.2 mg (15.8 μmol, 53%) des biotinylierten Arylisochinolins **275** als gelbliches Öl erhalten.

Variante B:

Nach AVV7 wurden Azid **241** (13.1 mg, 1.2 eq, 28.5 μmol), Biotinalkin **277** (7.14 mg, 1.0 eq, 23.1 μmol), CuI (5.45 mg, 1.0 eq, 28.6 μmol) und DIPEA (393 μL, 299 mg, 100 eq, 2.31 mmol) in abs. THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 17.8 mg (23.1 μmol, quant.) des biotinylierten Arylisochinolins **275** als gelbes Öl erhalten.

Gelbliches Öl.



$[\alpha]_D^{25} = -29.1^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3365$ (br), 2926 (w), 1686 (m), 1608 (m), 1575 (m), 1549 (m), 1508 (w), 1434 (m), 1364 (m), 1309 (s), 1280 (m), 1200 (s), 1164 (s), 1112 (m), 1019 (m), 828 (s), 829 (m), 798 (m), 717 (m), 607 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.59 – 1.75 (m, 4H, CH_2), 1.84 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.18 – 2.23 (m, 2H, CH_2), 2.68 – 2.71 (m, 1H, CH_2), 2.93 (dd, $J = 12.5$ Hz, 4.2 Hz, 1H, CH_2), 3.01 – 3.08 (m, 1H, CH_2), 3.14 – 3.25 (m, 5H, CH_2 , CH), 3.37 – 3.41 (m, 2H, CH_2), 3.59 – 3.68 (m, 3H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.31 (dd, $J = 7.5$ Hz, 3.9 Hz, 1H, CH), 4.39 – 4.42 (m, 1H, CH), 4.49 – 4.52 (m, 1H, CH), 4.67 – 4.79 (m, 2H, CH_2), 6.70 (s, 2H, Ar-H), 7.30 – 7.66 (m, 4H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, =CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 13.2$ (CH_3), 14.9 (CH_3), 26.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 34.7 (CH_2), 35.9 (CH_2), 36.7 (CH_2), 36.8 (CH_2), 39.5 (CH_2), 41.2 (CH_2), 43.8 (CH_2), 52.5 (CH_2), 52.5 (CH_2), 56.9 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 57.2 (CH), 60.9 (CH), 60.6 (CH), 63.4 (CH), 98.9 (Ar-CH), 109.0 (Ar-CH), 110.8 (Ar- C_q), 125.1 (=CH), 127.3 (Ar-CH), 127.3 (Ar-CH), 131.6 (Ar-CH), 132.7 (Ar-CH), 141.1 (Ar- C_q), 141.9 (Ar- C_q), 142.0 (Ar- C_q), 143.2 (=C $_q$), 162.1 (C=O), 166.1 (Ar- C_q), 170.4 (Ar- C_q), 176.0 (C=O), 176.2 (C $_q$ =N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 674 [M] $^+$ (2), 658 (15), 308 [$\text{M} - \text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} - \text{CH}_3$] $^+$ (16), 307 (49), 306 (100), 293 (17), 292 (27), 291 (12), 290 (14).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ [M] $^+$ 674.348; gem. 674.355.

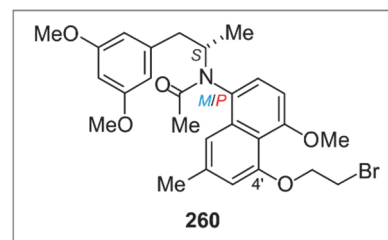
HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ [M] $^+$ 674.34830; gem. 674.34806.

9.3 Darstellung Dansyl- und D-Biotin-markierter Ancistrocladinium-A-Derivate

9.3.1 Synthese der an C-4' funktionalisierten Ancistrocladinium-A-Azide

(S)-N-[2''-Methyl-4''-(2'''-bromethoxy)-5''-methoxy-8''-naphthyl]-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**260**)

Zu einer Lösung aus 46.7 mg (1.0 eq, 110 μmol) **259** in 25 mL dest. Aceton wurden 285 μL (621 mg, 30.0 eq, 3.31 mmol) Dibromethan und 93.4 mg (2.6 eq, 287 μmol) Cs_2CO_3 hinzugeben und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nach beendeter Reaktion filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/ Et_2O , 1/3) wurden 48.0 mg (90.5 μmol , 82%) **260** als farbloser Schaum isoliert.



Ausbeute: 48.0 mg (90.5 μmol , 82%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2839 (w), 1806 (m), 1774 (w), 1647 (m), 1595 (s), 1583 (s), 1458 (m), 1431 (m), 1373 (m), 1316 (m), 1274 (s), 1203 (m), 1148 (s), 1072 (s), 1056 (s), 993 (w), 969 (w), 830 (m), 772 (m), 731 (m), 688 (m), 632 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 531/529 $[\text{M}]^+$ (17/16), 380/378 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (48/48), 353/351 $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2+\text{H}]^+$ (65/65), 338/336 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (90/91), 179 (45), 97 (33), 88 (26), 71 (42), 69 (44), 57 (65), 55 (35), 43 (100), 29 (44), 18 (39).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.154; gem. 530.158.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 552.13561; gem. 552.13404.

(M)-Atrop-Diastereomer **260a**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = -22.6^\circ$ (c = 0.11, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.60 (dd, $J = 12.6$ Hz, 10.1 Hz, 1H, CH_2), 3.25 (dd, $J = 12.6$ Hz, 3.9 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, OCH_2), 4.96-5.10 (m, 1H, CH), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.72-6.78 (m, 2H, Ar-H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.23 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (CH_3), 22.2 (CH_3), 23.3 (CH_3), 29.6 (CH_2), 43.0 (CH_2), 53.6 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 70.2 (OCH_2), 98.7 (Ar-CH), 104.3 (Ar-CH), 107.3 (Ar-

CH), 112.3 (Ar-CH), 116.5 (Ar-CH), 117.1 (Ar-C_q), 127.9 (Ar-CH), 128.7 (Ar-C_q), 136.0 (Ar-C_q), 137.9 (Ar-C_q), 141.7 (Ar-C_q), 156.0 (Ar-C_q), 157.3 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 172.1 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer 260b

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = +13.1^\circ$ (c = 0.12, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.70 (s, 3H, CH₃), 2.12-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.05 (dd, *J* = 13.2 Hz, 5.5 Hz, 1H, CH₂), 3.73 (s, 6H, OCH₃), 3.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.84-5.00 (m, 1H, CH), 6.23-6.30 (m, 3H, Ar-H), 6.71-6.75 (m, 2H, Ar-H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.23-7.25 (m, 1H Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (CH₃), 22.2 (CH₃), 23.4 (CH₃), 29.6 (CH₂), 40.8 (CH₂), 54.6 (CH), 55.4 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 70.3 (OCH₂), 98.7 (Ar-CH), 104.3 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 112.4 (Ar-CH), 116.6 (Ar-CH), 117.0 (Ar-C_q), 128.1 (Ar-CH), 129.3 (Ar-C_q), 135.7 (Ar-C_q), 137.9 (Ar-C_q), 141.7 (Ar-C_q), 156.0 (Ar-C_q), 157.3 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 172.2 (C=O) ppm.

(S)-N-[2''-Methyl-4''-(2'''-azidoethoxy)-5''-methoxy-8''-naphthyl]-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (261)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.2$ (CH_3), 22.2 (CH_3), 23.3 (CH_3), 43.0 (CH_2), 50.8 (CH_2), 53.6 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 68.8 (OCH_2), 98.7 (Ar-CH), 103.9 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 111.1 (Ar-CH), 116.1 (Ar-CH), 116.7 (Ar-C_q), 128.0 (Ar-CH), 128.5 (Ar-C_q), 136.0 (Ar-C_q), 137.9 (Ar-C_q), 141.7 (Ar-C_q), 156.2 (Ar-C_q), 157.4 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 172.1 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **261b**

Blassgelber Schaum.

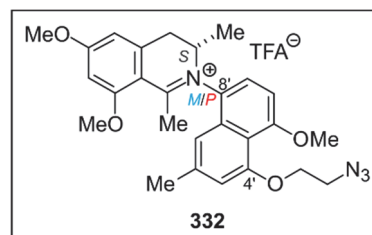
$[\alpha]_D^{22} = +14.9^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.17 (dd, $J = 13.2$ Hz, 9.9 Hz, 1H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.05 (dd, $J = 13.2$ Hz, 5.5 Hz, 1H, CH_2), $3.67 - 3.71$ (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, OCH_2), $4.88 - 5.00$ (m, 1H, CH), $6.24 - 6.29$ (m, 3H, Ar-H), $6.69 - 6.74$ (m, 2H, Ar-H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), $7.22 - 7.24$ (m, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0$ (CH_3), 22.2 (CH_3), 23.4 (CH_3), 40.8 (CH_2), 50.8 (CH_2), 54.5 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 68.8 (OCH_2), 98.7 (Ar-CH), 104.0 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 111.0 (Ar-CH), 116.2 (Ar-CH), 116.7 (Ar-C_q), 128.1 (Ar-CH), 129.2 (Ar-C_q), 135.6 (Ar-C_q), 137.8 (Ar-C_q), 141.7 (Ar-C_q), 156.2 (Ar-C_q), 157.3 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 172.1 (C=O) ppm.

(S)-*N*-(4'-(2"-Azidoethoxy)-5'-methoxy-2'-methyl-8'-naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**332**)

Nach AVV5 wurden das Azid **261** (30.2 mg, 1.0 eq, 61.3 μmol) und POCl_3 (28.7 μL , 47.1 mg, 5.0 eq., 307 μmol) in Acetonitril (30 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 35.1 mg (61.3 μmol , quant.) des cyclisierten Azids **332** als gelbes Öl mit einem Verhältnis der beiden Atropdiastereomere von 5:1 (*M/P*) erhalten.



Gelbes Öl.

Ausbeute: 35.1 mg (61.3 μmol , quant.).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3390 (br), 2937 (w), 2105 (w), 1688 (m), 1609 (m), 1578 (s), 1436 (w), 1362 (m), 1308 (m), 1278 (s), 1198 (s), 1164 (s), 1118 (s), 1086 (s), 1047 (m), 983 (m), 935 (m), 825 (m), 798 (m), 753 (m), 716(m), 656 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 1.22 und 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 2.45 - 2.57 (m, 6H, CH_3), 3.14 (dd, J = 17.0 Hz, 5.5 Hz, 1H, CH_2) und 3.18 (dd, J = 16.8 Hz, 2.4 Hz, 1H, CH_2), 3.72 (t, J = 4.7 Hz, 2H, CH_2), 3.64 – 3.70 (m, 1H, CH_2) und 3.84 (dd, J = 16.8 Hz, 6.3 Hz, 1H, CH_2), 4.02 - 4.05 (s, 9H, OCH_3), 4.21 - 4.29 (m, 2H, CH_2), 4.51 - 4.58 (m, 1H, CH), 6.74 - 6.76 (m, 1H, Ar-H), 6.77 – 6.80 (m, 1H, Ar-H), 6.89 und 7.15 (s, 1H, Ar-H), 6.97 und 7.01 (s, 1H, Ar-H), 6.98 und 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 und 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ = 15.4 und 16.0 (CH_3), 22.1 und 23.9 (CH_3), 24.8 und 25.5 (CH_3), 34.9 und 35.8 (CH_2), 51.7 (CH_2), 56.8 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 59.5 und 62.2 (CH), 70.0 (CH_2), 98.8 und 98.9 (Ar-CH), 104.6 und 105.6 (Ar-CH), 108.8 und 109.3 (Ar-CH), 112.3 und 112.7 (Ar-CH), 113.8 und 114.1 (Ar-CH), 117.4 und 118.0 (Ar- C_q), 127.2 (Ar- C_q), 129.7 und 130.7 (Ar- C_q), 132.0 und 132.6 (Ar- C_q), 141.5 und 141.9 (Ar- C_q), 142.0 und 142.8 (Ar- C_q), 158.4 und 158.5 (Ar- C_q), 160.7 und 160.9 (Ar- C_q), 166.2 (Ar- C_q), 170.5 und 170.6 (Ar- C_q), 177.9 ($\text{C}_q=\text{N}$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 475 $[\text{M}]^+$ (11), 459 $[\text{M-CH}_3\text{-H}]^+$ (25), 433 $[\text{M-N}_3]^+$ (25), 431 (21), 405 (33), 404 $[\text{M-CH}_3\text{-CH}_2\text{N}_3]^+$ (100), 402 (19), 390 (39), 389 (16), 388 (23), 360 (17).

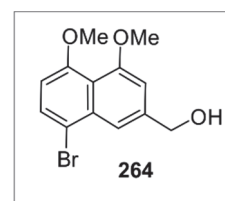
MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 475.234; gem. 475.218.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 475.23398; gem. 475.23424.

9.3.2 Synthese der an C-2' funktionalisierten Ancistrocladinium-A-Azide

8-Brom-4,5-dimethoxy-2-hydroxymethylnaphthalin (264)

Unter Inertgasatmosphäre wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus 3.02 g (1.0 eq, 9.29 mmol) Ester **263** in 150 mL abs. THF 388 mg (1.1 eq, 10.2 mmol) LiAlH₄ vorsichtig hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0 °C und anschließend 10 min bei Raumtemperatur wurde bei 0 °C die Reaktionsmischung vorsichtig mit konz. H₂SO₄ bis pH 1-2 versetzt und 5 min gerührt. Anschließend wurde H₂O hinzugegeben und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 3/2 → 2/3) wurden 2.59 g (8.72 mmol, 94%) des Alkohols **264** als farbloser Feststoff erhalten.



Farbloser Feststoff.

Schmp.: 112-115 °C (*n*-Hex/Et₂O); Lit.^[128] 118 °C (*n*-Hex/CH₂Cl₂).

Ausbeute: 2.59 g (8.72 mmol, 94%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3306 (br), 2935 (w), 2837 (w), 1624 (w), 1594 (m), 1578 (m), 1506 (w), 1449 (w), 1402 (w), 1370 (s), 1318 (m), 1268 (s), 1234 (m), 1194 (w), 1170 (w), 1145 (w), 1116 (m), 1083 (s), 1054 (m), 1038 (m), 1006 (m), 967 (m), 864 (w), 843 (m), 822 (m), 811 (m), 801 (m), 776 (m), 676 (m), 635 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (s, 2H, CH₂OH), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.92-6.99 (m, 1H, Ar-H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.74-7.80 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.6 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 65.6 (CH₂OH), 105.9 (Ar-CH), 106.7 (Ar-CH), 113.7 (Ar-C_q), 117.5 (Ar-C_q), 118.2 (Ar-CH), 130.8 (Ar-CH), 134.8 (Ar-C_q), 140.6 (Ar-C_q), 157.2 (Ar-C_q), 157.9 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 296/298 [M]⁺ (100/94), 144 (17), 115 (19), 18 (25).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₃H₁₃BrO₃ [M]⁺ 296.004; gem. 296.005.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₃H₁₃BrO₃ [M]⁺ 296.00426; gem. 296.00481.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[128]

((8-Brom-4,5-dimethoxynaphthalin-2-yl)-methoxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (265)

Unter Inertgasatmosphäre wurden zu einer Lösung aus 302 mg (1.0 eq, 1.02 mmol) Hydroxymethylnaphthalin **264** in 50 mL DMF bei 0 °C 184 mg (1.2 eq, 1.22 mol) TBSCl und 104 mg (1.5 eq, 1.52 mmol) Imidazol hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C H₂O hinzugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/EtOAc, 9/1) wurden 400 mg (972 mmol, 96%) des TBS-geschützten Naphthalins **265** als farbloser Feststoff erhalten.

Farbloser Feststoff.

Schmp.: 62-64 °C (*n*-Hexan).

Ausbeute: 400 mg (972 mmol, 96%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2928 (w), 2855 (w), 1620 (w), 1594 (w), 1579 (w), 1460 (w), 1409 (w), 1381 (w), 1363 (m), 1319 (w), 1277 (m), 1252 (m), 1091 (m), 1078 (m), 1013 (m), 975 (w), 855 (m), 833 (s), 794 (m), 772 (s), 677 (w), 657 (w), 635 (w) cm⁻¹.

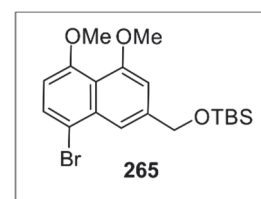
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.17 (s, 6H, CH₃), 1.01 (s, 9H, CH₃), 4.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, CH₂), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.82 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (SiCH₃), 18.4 (SiC_q), 26.0 (CH₃), 56.4 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), -64.9 (OCH₂), 105.2 (Ar-CH), 106.1 (Ar-CH), 113.7 (Ar-C_q), 116.4 (Ar-CH), 117.8 (Ar-C_q), 130.5 (Ar-CH), 134.7 (Ar-C_q), 141.4 (Ar-C_q), 157.1 (Ar-C_q), 157.5 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 410/412 [M]⁺ (26/27), 353 /355 [M-*t*Bu]⁺ (62/63), 279/281 [M-OTBS]⁺ (100/100), 201 (12).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₁₉H₂₇BrO₃Si [M]⁺ 410.091; gem. 410.112.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₁₉H₂₇BrO₃Si [M]⁺ 410.0907; gem. 410.0904.



(S)-*N*-(2''-*tert*-Butyldimethylsiloxy-methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**266**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde eine Lösung aus 390 mg (1.0 eq, 948 μmol) des 1-Bromnaphthalins **265**, 259 mg (1.4 eq, 1.33 mmol) des Amins (*S*)-**80** und 213 mg (2.0 eq, 1.90 mmol) $\text{KO}t\text{Bu}$ in 60 mL abs. Toluol im Ultraschallbad 30 min entgast. Anschließend wurden 8.68 mg (0.01 eq, 9.48 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 11.8 mg (0.02 eq, 19.0 μmol) *rac*-BINAP zur Reaktionslösung hinzugegeben, erneut 15 min im Ultraschallbad entgast und im vorgeheizten Ölbad für 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 6/1 \rightarrow 3/1) gereinigt. Es wurden 403 mg (767 μmol , 81%) des sekundären Amins **266** als gelbbraunes Öl erhalten.

Gelbbraunes Öl.

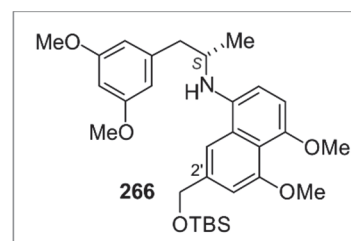
Ausbeute: 403 mg (767 μmol , 81%).

$[\alpha]_D^{25} = +63.2^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952$ (w), 2928 (w), 2854 (w), 1594 (s), 1521 (m), 1461 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1278 (s), 1256 (m), 1202 (m), 1148 (s), 1092 (s), 1053 (s), 1006 (w), 971 (w), 940 (w), 833 (s), 776 (s), 733 (m), 702 (m), 676 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ (s, 3H, SiCH_3), 0.13 (s, 3H, SiCH_3), 0.97 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.78 (dd, $J = 13.2$ Hz, 7.3 Hz, 1H, CH_2), 2.89 – 3.07 (m, 1H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.80 – 3.87 (m, 1H, CH), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (s, 2H, CH_2), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.75 – 6.82 (m, 1H, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (SiCH_3), -5.1 (SiCH_3), 18.6 (C_q), 20.4 (CH_3), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 42.5 (CH_2), 50.0 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 57.9 (OCH_3), 65.2 (OCH_2), 98.5 (Ar-CH), 105.0 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 108.7 (Ar-CH), 109.7 (Ar-CH), 118.0 (Ar- C_q), 127.9



(Ar-C_q), 136.3 (Ar-C_q), 139.3 (Ar-C_q), 141.0 (Ar-C_q), 149.6 (Ar-C_q), 157.7 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 526 [M+H]⁺ (39), 525 [M]⁺ (100), 375 [M-C₉H₁₁O₂+H]⁺ (25), 374 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (87), 243 (20), 242 (91), 229 (20), 228 (20), 89 (26), 73 (33).

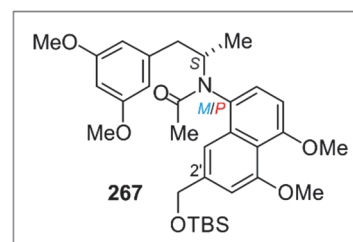
MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₀H₄₃NO₅Si [M]⁺ 525.291; gem. 525.308.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₀H₄₄NO₅Si [M+H]⁺ 526.29833; gem. 526.29733.

CHNS C₃₀H₄₃NO₅Si (525.75): ber. C 68.53, H 8.24, N 2.66; gef. C 67.64, H 8.24, N 2.69.

(S)-*N*-(2''-*tert*-Butyldimethylsiloxy-methyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**267**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde zu 113 mg (1.0 eq, 215 μmol) des sekundären Amins **266** und 78.8 mg (3.0 eq, 645 μmol) DMAP gelöst in 15 mL abs. Toluol 46.0 μL (50.6 mg, 3.0 eq, 645 μmol) Acetylchlorid hinzugegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde zur Reaktionslösung ges. K₂CO₃-Lösung hinzugegeben, die Phasen getrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Kieselgel, *n*-Hex/Et₂O, 1/1 → 1/4), wurden 105 mg (185 μmol, 86%) der Acetamide **267** in einer 1.1:1 Mischung der Atrop-Diastereomere als gelblicher Schaum erhalten.



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2952 (w), 2930 (w), 2855 (w), 1651 (m), 1585 (s), 1511 (w), 1460 (m), 1389 (m), 1316 (m), 1274 (s), 1203 (m), 1058 (m), 1040 (m), 970 (w), 834 (s), 765 (s), 750 (s), 688 (w), 627 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 568 [M+H]⁺ (14), 567 [M]⁺ (35), 416 [M-C₉H₁₁O₂]⁺ (24), 390 (28), 389 (100), 386 (22), 375 (18), 284 (50), 374 [M-C₉H₁₁O₂-C₂H₃O+H]⁺ (58), 243 (18), 242 (90), 228 (38), 179 [C₁₁H₁₅O₂]⁺ (43), 89 (53), 73 (32).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₃₂H₄₆NO₆Si [M+H]⁺ 568.309; gem. 568.102.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₃₂H₄₆NO₆Si [M+H]⁺ 568.30889; gem. 568.30841.

(M)-Atrop-Diastereomer **267a**

Gelblicher Schaum.

Ausbeute: 55.0 mg (96.9 μmol, 45%).

$[\alpha]_D^{24} = -15.3^\circ$ (c = 0.12, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), 0.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.70 (s, 3H, CH₃), 2.60 (dd, *J* = 12.7 Hz, 10.1 Hz, 1H, CH₂), 3.25 (dd, *J* = 12.7 Hz, 3.9 Hz, 1H, CH₂), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.82 (s, 2H, CH₂), 4.98 – 5.09 (m, 1H, CH), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.1 (SiCH₃), -5.1 (SiCH₃), 16.3 (CH₃), 18.5 (C_q), 23.3 (CH₃), 26.0 (C(CH₃)₃), 43.0 (CH₂), 53.5 (CH), 55.4 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 65.2 (OCH₂), 98.8 (Ar-CH), 104.7 (Ar-CH), 105.3 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 112.5 (Ar-CH), 117.5 (Ar-C_q), 128.0 (Ar-CH), 129.3 (Ar-C_q), 135.9 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 141.8 (Ar-C_q), 157.6 (Ar-C_q), 158.0 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 171.9 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **267b**

Gelblicher Schaum.

Ausbeute: 50.0 mg (88.1 μmol, 41%).

$[\alpha]_D^{25} = +8.1^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH).

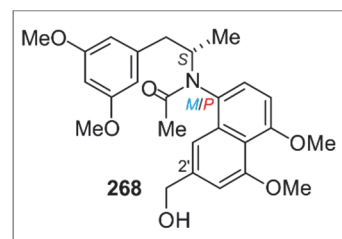
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ (s, 3H, SiCH_3), 0.10 (s, 3H, SiCH_3), 0.94 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.19 (dd, $J = 13.0$ Hz, 10.0 Hz, 1H, CH_2), 3.12 (dd, $J = 13.0$ Hz, 5.4 Hz, 1H, CH_2), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.81 – 4.90 (m, 1H, CH), 6.26 – 6.30 (m, 3H, Ar-H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ (SiCH_3), 18.5 (C_q), 18.9 (CH_3), 23.4 (CH_3), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.0 (CH_2), 55.0 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 65.1 (OCH_2), 98.8 (Ar-CH), 104.8 (Ar-CH), 105.3 (Ar-CH), 107.2 (Ar-CH), 112.5 (Ar-CH), 117.5 (Ar- C_q), 128.1 (Ar-CH), 130.2 (Ar- C_q), 135.5 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 141.8 (Ar- C_q), 157.5 (Ar- C_q), 158.0 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 171.9 (C=O) ppm.

(S)-N-(2''-Hydroxymethyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (268)

Unter Inertgasatmosphäre wurde 38.0 mg (1.0 eq, 66.9 μmol) des Acetamids **267** in 5 mL abs. THF gelöst. Bei 0°C wurde 134 μL (2.0 eq, 134 μmol , 1M in THF) einer TBAF-Lösung zugegeben, 10 min bei dieser Temperatur und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter K_2CO_3 -Lösung zur Reaktionsmischung wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O) wurden 30.3 mg (66.8 μmol , quant.) des Acetamids **268** als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 30.3 mg (66.8 μmol , quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3390 (br), 2934 (w), 2838 (w), 1627 (m), 1586 (s), 1458 (m), 1429 (w), 1383 (m), 1319 (m), 1272 (m), 1203 (m), 1149 (m), 1129 (m), 1086 (m), 1056 (m), 963 (w), 833 (m), 734 (m), 689 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 453 $[\text{M}]^+$ (25), 302 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (43), 275 $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4+\text{H}]^+$ (83), 261 (18), 260 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (100), 242 (27), 214 (17), 179 $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ (23), 167 (32), 149 (87), 57 (23).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.222; gem. 454.167.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 476.20436; gem. 476.20463.

CHNS $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (453.53): ber. C 68.86, H 6.89, N 3.09; gef. C 67.78, H 7.07, N 2.99.

(M)-Atrop-Diastereomer **268a**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = -22.3^\circ$ (c = 0.13, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 1H, OH), 2.62 (dd, J = 12.7 Hz, 10.0 Hz, 1H, CH_2), 3.27 (dd, J = 12.7 Hz, 4.0 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (d, J = 4.3 Hz, 2H, OCH_2), 4.95 – 5.06 (m, 1H, CH), 6.32 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 – 7.33 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (CH_3), 23.4 (CH_3), 43.0 (CH_2), 53.9 (CH), 55.5 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 65.4 (OCH_2), 98.8 (Ar-CH), 105.1 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 107.4 (Ar-CH), 113.3 (Ar-CH), 117.8 (Ar- C_q), 128.2 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 135.9 (Ar- C_q), 140.9 (Ar- C_q), 141.7 (Ar- C_q), 157.6 (Ar- C_q), 158.3 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 172.0 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer 268b

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = +16.2^\circ$ (c = 0.11, MeOH).

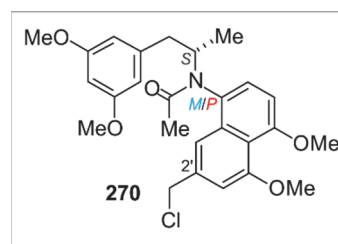
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 2.28 (dd, $J = 13.7\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 1H, CH_2), 2.91 (dd, $J = 13.7\text{ Hz}$, 6.8 Hz, 1H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (q, $J = 13.2\text{ Hz}$, 2H, OCH_2), 4.98 – 5.11 (m, 1H, CH), 6.23 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 2H, Ar-H), 6.29 (t, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 6.79 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 6.93 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.07 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.20 (d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.7$ (CH_3), 23.5 (CH_3), 40.7 (CH_2), 54.1 (CH), 55.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 65.5 (OCH_2), 98.7 (Ar-CH), 105.1 (Ar-CH), 105.6 (Ar-CH), 107.2 (Ar-CH), 113.6 (Ar-CH), 117.7 (Ar- C_q), 128.3 (Ar-CH), 129.9 (Ar- C_q), 135.6 (Ar- C_q), 140.7 (Ar- C_q), 141.9 (Ar- C_q), 157.5 (Ar- C_q), 158.2 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 172.1 (C=O) ppm.

(M,S)-N-(2''-Chlormethyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (270a) und *(M,S)-N-(2''-Toluolsulfonsäuremethylester-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (269a)*

Unter Inertgasatmosphäre wurden 38 mg (1.0 eq, 83.8 mmol) **268a**, 17.6 mg (1.1 eq, 92.2 mmol) TsCl , 1.02 mg (0.1 eq, 8.38 mmol) DMAP und 22.3 μL (2.0 eq, 168 mmol, 17.0 mg) NEt_3 in 4 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 10/1) wurden 14.8 mg (24.3 mmol, 29%) des tosylierten Acetamids **269a** und 11.1 mg (23.5 mmol, 28%) des Chlor-substituierten Acetamids **270a** als farbloses Öl erhalten.

(M,S)-*N*-(2''-Chlormethyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**270a**)



Farbloser Schaum.

Ausbeute: 11.1 mg (23.5 mmol, 28%).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (w), 2842 (w), 1648 (m), 1587 (s), 1459 (m), 1431 (m), 1382 (m), 1319 (m), 1280 (m), 1201 (m), 1149 (m), 1090 (m), 1057 (m), 981 (w), 923 (w), 830 (m), 727 (m), 687 (m), 623 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.18853; gem. 472.18801.

CHNS $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5$ (423.54): ber. C 66.16, H 6.41, N 2.97; gef. C 65.26, H 6.61, N 2.63.

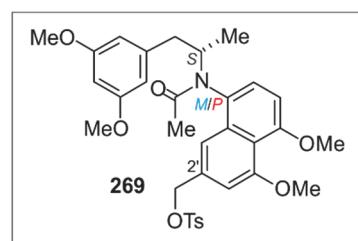
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.61 (dd, J = 12.7 Hz, 10.0 Hz, 1H, CH_2), 3.26 (dd, J = 12.7 Hz, 4.0 Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.61 – 4.69 (m, 2H, CH_2Cl), 4.99 – 5.09 (m, 1H, CH), 6.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (CH_3), 23.3 (CH_3), 42.9 (CH_2), 46.6 (CH_2Cl), 53.9 (CH), 55.46 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 106.7 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 118.0 (Ar- C_q), 128.5 (Ar-CH), 129.3 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 137.2 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 157.6 (Ar- C_q), 158.5 (Ar- C_q), 160.87 (Ar- C_q), 172.1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

(M,S)-*N*-(2''-Toluolsulfonsäuremethylester-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-*N*-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (**269a**)

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 14.8 mg (24.3 mmol, 29%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3083 (w), 2971 (w), 2175 (w), 1586 (w), 1430 (w), 1230 (w), 1189 (w), 1149 (m), 1125 (s), 1098 (s), 1065 (m), 1016 (m), 983 (w), 871 (m), 832 (m), 772 (s), 739 (m), 630 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.57 (dd, J = 12.7 Hz, 10.1 Hz, 1H, CH_2), 3.22 (dd, J = 12.7 Hz, 4.1 Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.90 – 5.00 (m, 1H, CH), 5.09 (dd, J = 3.2 Hz, 2H, OCH_2), 6.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.81 – 6.87 (m, 2H, Ar-H), 7.14 – 7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.32 – 7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

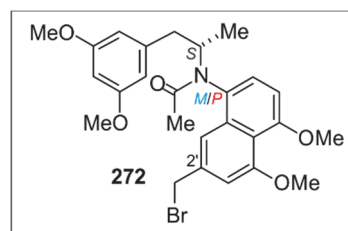
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.3 (CH_3), 21.8 (CH_3), 23.3 (CH_3), 42.9 (CH_2), 53.8 (CH), 55.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 72.1 (OCH_2), 98.7 (Ar-CH), 105.9 (Ar-CH), 106.0 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 115.5 (Ar-CH), 118.3 (Ar- C_q), 128.1 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.3 (Ar- C_q), 130.2 (Ar-CH), 133.1 (Ar- C_q), 133.3 (Ar- C_q), 135.5 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 145.2 (Ar- C_q), 157.6 (Ar- C_q), 158.5 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 172.0 (C=O) ppm.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 630.21321; gem. 630.21383.

(S)-N-(2''-Bromomethyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (272)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 56.0 mg (1.0 eq, 123 μmol) **268**, 64.8 mg (2.0 eq, 247 μmol) PPh_3 und 80.4 mg (2.0 eq, 247 μmol) Dibromtetrachlorethan in 4 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Et_2O). Es wurden 60.0 mg (116 μmol , 94%) des Brom-substituierten Acetamids **272** als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 60.0 mg (116 μmol , 94%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932$ (w), 2837 (w), 1649 (m), 1586 (s), 1510 (w), 1457 (m), 1429 (m), 1380 (m), 1318 (m), 1276 (s), 1203 (m), 1148 (s), 1094 (m), 1057 (m), 1041 (m), 979 (w), 929 (w), 832 (m), 750 (m), 690 (m), 618 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 517/515 $[\text{M}]^+$ (11/11), 366/364 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (28/27), 339/337 $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ (60/61), 324 (61), 323 (17), 322 (79), 258 (25), 243 (26), 242 (70), 216 (16), 179 $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ (27), 167 (34), 151 $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (23), 149 (100).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.138; gem. 516.214.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 538.11996; gem. 538.11955.

CHNS $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrNO}_5$ (516.42): ber. C 60.47, H 5.86, N 2.71; gef. C 60.06, H 5.92, N 2.50.

(M)-Atrop-Diastereomer **272a**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{22} = -12.0^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.76$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.72 (s, 3H, CH_3), 2.60 (dd, $J = 12.7$ Hz, 10.0 Hz, 1H, CH_2), 3.26 (dd, $J = 12.7$ Hz, 4.0 Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.51 – 4.59 (m, 2H, CH_2Br), 4.99 – 5.09 (m, 1H, CH), 6.33 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (CH_3), 23.4 (CH_3), 33.9 (CH_2Br), 43.0 (CH_2), 53.8 (CH), 55.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 105.8 (Ar-CH), 107.2 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 115.9 (Ar-CH), 118.0 (Ar- C_q), 128.5 (Ar-CH), 129.3 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 137.5 (Ar- C_q), 141.5 (Ar- C_q), 157.6 (Ar- C_q), 158.4 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 172.1 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **272b**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = -3.8^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

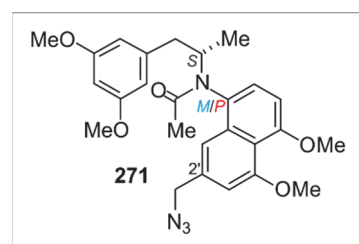
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, CH_3), 2.20 (dd, J = 13.2 Hz, 9.5 Hz, 1H, CH_2), 3.03 (dd, J = 13.2 Hz, 5.9 Hz, 1H, CH_2), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.43 – 4.55 (m, 2H, CH_2Br), 4.86 – 4.97 (m, 1H, H), 6.23 – 6.29 (m, 3H, Ar-H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.1 (CH_3), 23.4 (CH_3), 33.8 (CH_2Br), 40.7 (CH_2), 54.8 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 105.8 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 107.2 (Ar-CH), 115.9 (Ar-CH), 117.9 (Ar- C_q), 128.5 (Ar-CH), 130.0 (Ar- C_q), 135.4 (Ar- C_q), 137.4 (Ar- C_q), 141.6 (Ar- C_q), 157.5 (Ar- C_q), 158.4 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 172.0 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

(S)-N-(2''-Azidmethyl-4'',5''-dimethoxy-8''-naphthyl)-N-acetyl-(3',5'-dimethoxy-phenyl)-2-aminopropan (271)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 25.0 mg (1.0 eq, 48.4 μmol) **272** und 6.29 mg (2.0 eq, 96.8 μmol) NaN_3 in 2 mL abs. DMSO gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H_2O wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et_2O) wurden 23.2 mg (48.4 μmol , quant.) des Azids **271** als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 23.2 mg (48.4 μmol , quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2933 (w), 2837 (w), 2095 (m), 1648 (m), 1585 (s), 1456 (m), 1430 (m), 1380 (m), 1316 (m), 1274 (s), 1202 (m), 1147 (s), 1129 (m), 1084 (m), 1056 (s), 1040 (s), 984 (w), 929 (w), 831 (m), 726 (w), 688 (m), 616 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 478 $[\text{M}]^+$ (19), 450 $[\text{M}-\text{N}_2]^+$ (10), 327 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (40), 300 $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2+\text{H}]^+$ (100), 299 $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$ (28), 285 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (97), 272

(50), 257 [M-C₁₁H₁₅O₂-C₂H₃O+H]⁺ (93), 242 (33), 229 (21), 215 (27), 179 [C₁₁H₁₅O₂]⁺ (37), 151 [C₉H₁₁O₂]⁺ (20).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₆H₃₁N₂O₅ [M⁺-N₂+H]⁺ 451.223; gem. 451.297.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₆H₃₀O₅N₄Na [M+Na]⁺ 501.21084; gem. 501.21013.

CHNS C₂₆H₃₀N₄O₅ (478.22): ber. C 65.26, H 6.32, N 11.71; gef. C 64.45, H 6.67, N 10.95.

(M)-Atrop-Diastereomer **271a**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = -15.2^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 2.59 (dd, *J* = 12.6 Hz, 10.1 Hz, 1H, CH₂), 3.26 (dd, *J* = 12.6 Hz, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (s, 2H, CH₂N₃), 4.97 – 5.10 (m, 1H, CH), 6.32 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.81 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.3 (CH₃), 23.3 (CH₃), 42.9 (CH₂), 53.7 (CH), 55.1 (OCH₂), 55.4 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 98.7 (Ar-CH), 105.5 (Ar-CH), 106.3 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 115.1 (Ar-CH), 117.9 (Ar-C_q), 128.5 (Ar-CH), 129.2 (Ar-C_q), 135.0 (Ar-C_q), 135.7 (Ar-C_q), 141.5 (Ar-C_q), 157.6 (Ar-C_q), 158.6 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 171.9 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **271b**

Farbloser Schaum.

$[\alpha]_D^{23} = +9.8^\circ$ (c = 0.10, MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH₃), 2.22 (dd, *J* = 13.3 Hz, 9.5 Hz, 1H, CH₂), 3.04 (dd, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 1H, CH₂), 3.72 (s, 6H, OCH₃), 4.01 (s, 6H, OCH₃), 4.36 (s, 2H, CH₂N₃), 4.87 – 5.00 (m, 1H, CH), 6.26 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, Ar-H), 6.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 – 6.84 (m, 2H, Ar-H), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.32 (m, 1H, Ar-H) ppm.

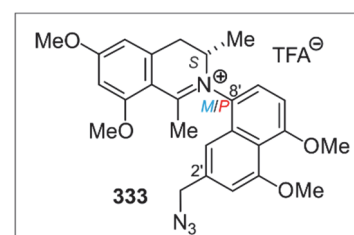
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.2$ (CH_3), 23.3 (CH_3), 40.8 (CH_2), 54.8 (CH), 55.1 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 98.8 (Ar-CH), 105.5 (Ar-CH), 106.3 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 115.2 (Ar-CH), 117.9 (Ar-C_q), 128.6 (Ar-CH), 129.9 (Ar-C_q), 135.0 (Ar-C_q), 135.4 (Ar-C_q), 141.6 (Ar-C_q), 157.5 (Ar-C_q), 158.6 (Ar-C_q), 160.8 (Ar-C_q), 172.2 (C=O) ppm.

(S)-*N*-(2'-Azidomethyl-4',5'-dimethoxy-8'-naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat (**333**)

Nach AVV5 wurden das Azid **271** (17.8 mg, 1.0 eq, 37.2 μmol) und POCl_3 (17.4 μL , 28.5 mg, 5.0 eq, 186 μmol) in Acetonitril (15 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 19.5 mg (34.9 μmol , 94%) des cyclisierten Azids **333** als gelbes Öl mit einem Verhältnis der beiden Atropdiastereomere von 2:1 (*M/P*) erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 19.5 mg (34.9 μmol , 94%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3406$ (br), 2937 (w), 2847 (w), 2101 (w), 1686 (m), 1609 (m), 1580 (m), 1544 (m), 1457 (m), 1411 (w), 1385 (m), 1363 (m), 1342 (m), 1309 (m), 1280 (s), 1198 (m), 1164 (s), 1146 (m), 1117 (s), 1086 (s), 1049 (m), 983 (m), 938 (m), 827 (m), 798 (m), 716 (m), 707 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.22$ und 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), $2.46 - 2.53$ (m, 3H, CH_3), 3.15 (dd, $J = 16.5$ Hz, 2.5 Hz, 1H, CH_2) und 3.19 (dd, $J = 16.5$ Hz, 5.3 Hz, 1H, CH_2), 3.69 (dd, $J = 16.5$ Hz, 5.9 Hz, 1H, CH_2) und 3.87 (dd, $J = 16.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H, CH_2), 4.00 und 4.01 (s, 3H, OCH_3), $4.03 - 4.05$ (m, 9H, OCH_3), $4.21 - 4.29$ und $4.53 - 4.58$ (m, H, CH), $4.53 - 4.59$ (m, 2H, CH_2), $6.74 - 6.77$ (m, 1H, Ar-H), $6.77 - 6.79$ (m, 1H, Ar-H), $7.04 - 7.05$ und $7.09 - 7.10$ (m, 1H, Ar-H), $7.05 - 7.06$ und $7.28 - 7.30$ (m, 1H, Ar-H), 7.07 und 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.57 und 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.4$ und 15.9 (CH_3), 24.0 und 24.5 (CH_3), 34.9 und 35.7 (CH_2), 55.2 (CH_2), 56.9 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 57.1 (OCH_3), 59.6 und 62.3 (CH),

98.9 (Ar-CH), 105.9 und 106.9 (Ar-CH), 108.3 und 108.6 (Ar-CH), 108.8 und 109.3 (Ar-CH), 111.1 (Ar-C_q), 112.6 und 113.0 (Ar-CH), 118.4 und 119.1 (Ar-C_q), 127.6 und 127.8 (Ar-CH), 130.3 und 131.3 (Ar-C_q), 131.8 und 132.4 (Ar-C_q), 139.2 und 139.5 (Ar-C_q), 142.0 und 142.7 (Ar-C_q), 160.5 (Ar-C_q), 160.8 und 161.0 (Ar-C_q), 166.4 (Ar-C_q), 170.7 (Ar-C_q), 178.0 (C_q=N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 461 [M]⁺ (4), 433 [M-N₂]⁺ (15), 432 (17), 431 (18), 430 (15), 419 [M-N₃]⁺ (46), 418 (57), 417 (71), 416 (32), 415 (100), 69 (24), 45 (18), 28 [N₂]⁺ (22), 18 (21).

MS (MALDI, positiv): ber. für C₂₆H₂₉N₄O₄ [M]⁺ 461.218; gem. 461.234.

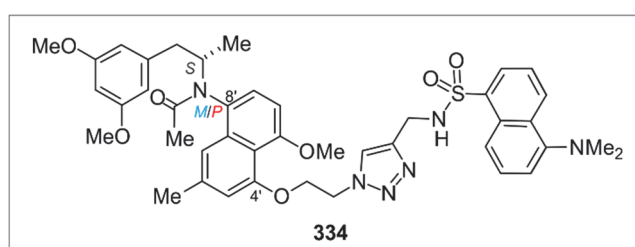
HRMS (ESI, positiv): ber. für C₂₆H₂₉N₄O₄ [M]⁺ 461.21833; gem. 461.2191.

Dansyl-markiertes Acetamid **334**

Nach AVV6 wurden Azid **261** (17.5 mg, 1.0 eq, 35.5 μmol), Dansylalkin **236** (12.3 mg, 1.2 eq, 42.6 μmol), CuSO₄ · 5 H₂O (5.67 mg, 1.0 eq, 35.5 μmol) und Natriumascorbat (7.03 mg, 1.0 eq, 42.6 μmol) in einem H₂O-CH₂Cl₂-Gemisch (1:1, 4 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100/1 → 20/1) wurden 27.3 mg (35.0 μmol, 98%) **334** als leuchtend grüner Schaum erhalten.

Grüner Schaum.

Ausbeute: 27.3 mg (35.0 μmol, 98%).



IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 2938 (w), 2840 (w), 1587 (m), 1460 (m), 1432 (m), 1378 (m), 1319 (m), 1275 (m), 1200 (m), 1143 (s), 1088 (m), 1051 (m), 832 (m), 792 (m), 732 (s), 702 (m), 627 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 602 [M-C₁₁H₁₅O₂+H]⁺ (2), 587 [M-C₉H₁₁O₂-C₂H₃O+H]⁺ (6), 423 [C₂₅H₂₈NO₅+H]⁺ (8), 357 [C₁₇H₂₀N₅O₂S-H]⁺ (14), 272 (24), 245 (44), 231 (16), 230 (100), 214 (13), 188 (15), 179 (14), 171 [C₁₂H₁₂N+H]⁺ (29), 170 (23), 168 (14).

MS (MALDI, positiv): ber. für $C_{42}H_{48}N_6O_7S$ $[M]^+$ 780.330; gem. 780.372.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{42}H_{48}N_6O_7SNa$ $[M+Na]^+$ 803.31964; gem. 803.31964.

(M)-Atrop-Diastereomer **334a**

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.44 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 2.62 (dd, J = 12.7 Hz, 10.1 Hz, 1H, CH_2), 2.95 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.27 (dd, J = 12.7 Hz, 3.8 Hz, 1H, CH_2), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2NH), 4.36 (dd, J = 4.0 Hz, 5.0 Hz, 2H, OCH_2), 4.81 (dd, J = 5.6 Hz, 4.0 Hz, 2H, CH_2N), 4.99 – 5.08 (m, 1H, CH), 5.47 (t, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 6.33 (t, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (dd, J = 1.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (dd, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dd, J = 8.6 Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (dd, J = 8.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (s, 1H, =CH), 8.21 (dd, J = 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (dd, J = 8.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.53 (dd, J = 8.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 23.4 (CH_3), 39.1 (CH_2NH), 43.0 (CH_2), 45.5 ($N(CH_3)_2$), 50.0 (CH_2N), 53.6 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 67.8 (OCH_2), 98.7 (Ar-CH), 104.4 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 110.4 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 116.4 (Ar- C_q), 116.4 (Ar-CH), 118.7 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 123.8 (=CH), 128.2 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 129.5 (Ar- C_q), 129.6 (Ar- C_q), 129.6 (Ar-CH), 129.9 (Ar- C_q), 130.7 (Ar-CH), 134.6 (Ar- C_q), 136.0 (Ar- C_q), 137.9 (Ar- C_q), 141.6 (Ar- C_q), 144.2 (=C $_q$), 152.1 (Ar- C_q), 155.6 (Ar- C_q), 157.1 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 172.0 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **334b**

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.70 (s, 3H, CH_3), 2.18 (dd, J = 13.2 Hz, 9.8 Hz, 1H, CH_2), 2.38 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH_3), 2.92 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.05 (dd, J = 13.2 Hz, 5.6 Hz, 1H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2NH), 4.35 (dd, J = 4.2 Hz, 5.5 Hz, 2H, OCH_2), 4.79 (dd, J = 5.5 Hz, 4.2 Hz, 2H, CH_2N), 4.91 – 4.97 (m, 1H, CH), 5.45 (t, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 6.26 – 6.28 (m, 3H, Ar-H), 6.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 – 7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.25 (dd, J = 1.4 Hz, 0.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (dd, J = 8.6 Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-

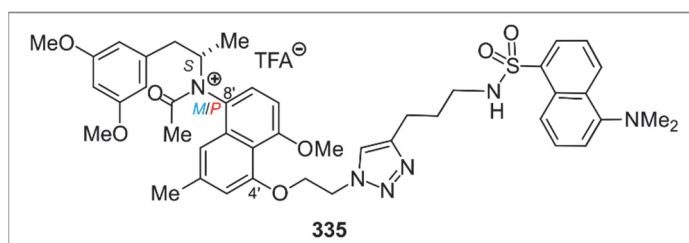
H), 7.52 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (s, 1H, =CH), 8.22 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 – 8.32 (m, 1H, Ar-H), 8.52 – 8.60 (m, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.1$ (CH_3), 22.2 (CH_3), 23.4 (CH_3), 39.1 (CH_2NH), 40.8 (CH_2), 45.7 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 50.0 (CH_2N), 54.6 (CH), 55.4 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 67.8 (OCH_2), 98.6 (Ar-CH), 104.4 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 110.4 (Ar-CH), 115.7 (Ar-CH), 116.3 (Ar- C_q), 116.5 (Ar-CH), 118.7 (Ar-CH), 123.5 (Ar-CH), 123.8 (=CH), 128.4 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.6 (Ar- C_q), 129.7 (Ar- C_q), 129.7 (Ar-CH), 129.7 (Ar- C_q), 130.5 (Ar-CH), 134.7 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 137.8 (Ar- C_q), 141.7 (Ar- C_q), 144.1 (=C $_q$), 151.3 (Ar- C_q), 155.6 (Ar- C_q), 156.9 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 172.0 (C=O) ppm.

Dansyl-markiertes Acetamid **335**

Nach AVV6 wurden Azid **261** (24.3 mg, 1.0 eq, 49.3 μmol), Dansylalkin **242** (18.7 mg, 1.2 eq, 59.2 μmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (7.87 mg, 1.0 eq, 49.3 μmol) und Natriumascorbat (9.77 mg, 1.0 eq, 49.3 μmol) in einem H_2O - CH_2Cl_2 -Gemisch (1:1, 6 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100/1 \rightarrow 20/1) wurden 38.1 mg (47.1 μmol , 96%) **335** als leuchtend grüner Schaum erhalten.

Grüner Schaum.



Ausbeute: 38.1 mg (47.1 μmol , 96%).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 808 [M] $^+$ (8), 657 [$\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$ (9), 630 [$\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ (12), 615 [$\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}$] $^+$ (36), 272 (25), 245 (48), 231 (17), 230 (100), 214 (18), 188 (17), 179 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2$] $^+$ (24), 171 [$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}+\text{H}$] $^+$ (23), 170 [$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}$] $^+$ (45), 169 (47), 151 [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$] $^+$ (15), 123 (12), 80 (16), 44 [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}$] $^+$ (13), 43 [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$] $^+$ (10).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ [M] $^+$ 808.361; gem. 808.246.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_7\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 831.35104; gem. 831.34937.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2847 (w), 1736 (w), 1687 (m), 1609 (m), 1577 (s), 1434 (m), 1362 (m), 1308 (s), 1280 (s), 1230 (m), 1198 (s), 1162 (s), 1143 (s), 1118 (s), 1087 (s), 1046 (s), 942 (m), 824 (m), 794 (s), 716 (m), 622 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 1.18 und 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3), 2.42 und 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.47 und 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.86 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 (dd, J = 16.8 Hz, 2.3 Hz, 1H, CH_2) und 3.16 (dd, J = 16.8 Hz, 5.5 Hz, 1H, CH_2), 3.63 und 3.81 (dd, J = 16.8 Hz, 6.2 Hz, 1H, CH_2), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (s, 2H, NHCH_2), 4.18 – 4.23 und 4.44 – 4.52 (m, 1H, CH), 4.38 – 4.42 (m, 2H, OCH_2), 4.73 und 5.78 (t, J = 4.5 Hz, 2H, NCH_2), 6.69 – 6.76 (m, 2H, Ar-H), 6.89 – 6.94 (m, 1H, Ar-H), 6.98 und 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.14 und 7.15 (s, 1H, Ar-H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (dd, J = 8.6 Hz, 7.4 Hz, Ar-H), 7.46 – 7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, =CH), 8.09 (dd, J = 7.4 Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ = 15.4 und 16.0 (CH_3), 22.1 (CH_3), 24.3 und 24.8 (CH_3), 34.8 und 35.7 (CH_2), 39.0 (NHCH_2), 45.8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 51.0 (NCH_2), 56.9 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 59.5 und 62.1 (CH), 68.9 (OCH_2), 98.8 und 98.9 (Ar-CH), 104.9 und 105.9 (Ar-CH), 108.8 und 109.3 (Ar-CH), 111.1 (Ar- C_q), 111.9 und 112.3 (Ar-CH), 114.0 und 114.3 (Ar-CH), 116.4 (Ar-CH), 117.1 und 117.7 (Ar- C_q), 120.5 (Ar-CH), 124.2 (Ar-CH), 125.3 (=CH), 127.3 und 127.3 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 129.7 (Ar- C_q), 130.1 (Ar-CH), 130.8 (Ar- C_q), 131.0 (Ar- C_q), 131.1 (Ar-CH), 131.9 und 132.5 (Ar- C_q), 136.9 (Ar- C_q), 141.5 und 141.9 (Ar- C_q), 141.9 und 142.7 (Ar- C_q), 145.9 (=C $_q$), 153.0 (Ar- C_q), 157.9 und 157.9 (Ar- C_q), 160.4 und 160.6 (Ar- C_q), 166.2 (Ar- C_q), 170.5 (Ar- C_q), 177.8 (C $_q$ =N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 763 $[\text{M}]^+$ (33), 762 $[\text{M-H}]^+$ (34), 749 $[\text{M-CH}_3+\text{H}]^+$ (33), 748 $[\text{M-CH}_3]^+$ (35), 391 (45), 390 $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3+\text{H}]^+$ (72), 389 $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3]^+$ (46), 375 (37), 374 (39), 171 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}+\text{H}]^+$ (100), 170 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}]^+$ (72), 168 (42), 154 (33), 128 (33), 115 (37), 80 (37).

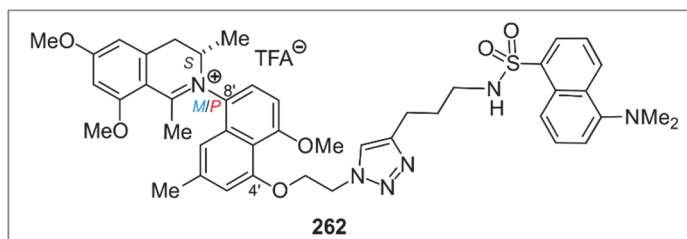
MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 764.335; gem. 764.316.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 764.3351; gem. 764.3340.

Dansyl-markiertes Ancistrocladinium-A-Derivat 262

Nach AVV5 wurden Acetamid **335** (21.4 mg, 1.0 eq, 26.5 μmol) und POCl_3 (7.42 μL , 12.2 mg, 3.0 eq, 79.4 μmol) in MeCN (3 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) konnten 23.7 mg (26.2 μmol , 99%) **262** als grünes Öl erhalten werden.

Grünes Öl.



Ausbeute: 23.7 mg (26.2 μmol , 99%).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 2847 (w), 1736 (w), 1687 (m), 1609 (m), 1577 (s), 1434 (m), 1362 (m), 1308 (s), 1280 (s), 1230 (m), 1198 (s), 1162 (s), 1143 (s), 1118 (s), 1087 (s), 1046 (s), 942 (m), 824 (m), 794 (s), 716 (m), 622 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.51 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, NHCH_2), 2.83 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.08 (dd, $J = 16.7$ Hz, 2.5 Hz, 1H, CH_2), 3.80 (d, $J = 16.7$ Hz, 6.0 Hz, 1H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (s, 6H, OCH_3), 3.99 – 4.04 (m, 1H, CH), 4.49 – 4.54 (m, 2H, OCH_2), 4.86 – 4.90 (m, 2H, NCH_2), 6.70 – 6.76 (m, 2H, Ar-H), 6.94 – 6.99 (m, 2H, Ar-H), 7.14 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 (s, 1H, =CH), 7.90 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

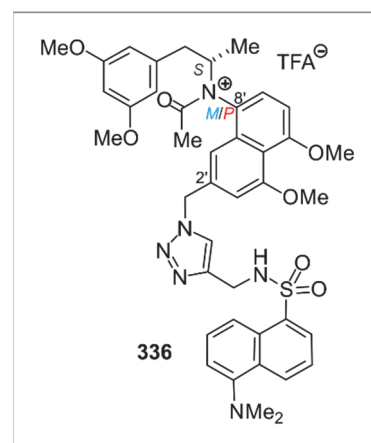
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.4$ (CH_3), 22.1 (CH_3), 23.0 (CH_3), 30.3 (CH_2), 30.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 42.8 (NHCH_2), 45.8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 51.0 (NCH_2), 56.8 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 57.0 (OCH_3), 59.4 (CH), 69.1 (OCH_2), 98.8 (Ar-CH), 105.0 (Ar-CH), 109.3 (Ar-CH), 111.1 (Ar- C_q), 112.5 (Ar-CH), 114.0 (Ar-CH), 116.4 (Ar-CH), 117.9 (Ar- C_q), 120.5 (Ar-CH), 127.2 (=CH), 127.3 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 129.8 (Ar- C_q), 130.0 (Ar-CH), 130.8 (Ar- C_q), 131.0 (Ar-CH), 131.1 (Ar- C_q), 131.9 (Ar- C_q), 137.0 (Ar- C_q), 141.8 (Ar- C_q), 141.9 (Ar- C_q), 148.0 (=C $_q$), 153.1 (Ar- C_q), 158.1 (Ar- C_q), 160.6 (Ar- C_q), 166.2 (Ar- C_q), 170.5 (Ar- C_q), 177.8 (C $_q$ =N) ppm.

Dansyl-markiertes Acetamid 336

Nach AVV6 wurden Azid **272** (15.3 mg, 1.0 eq, 32.0 μmol), Dansylalkin **236** (11.1 mg, 1.2 eq, 38.4 μmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (7.98 mg, 1.0 eq, 32.0 μmol) und Natriumascorbat (6.33 mg, 1.0 eq, 32.0 μmol) in einem H_2O - CH_2Cl_2 -Gemisch (1:1, 4 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1) wurden 23.4 mg (30.5 μmol , 95%) **336** als grüner Schaum erhalten.

Grüner Schaum

Ausbeute: 23.4 mg (30.5 μmol , 95%).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935$ (w), 2836 (w), 1628 (m), 1588 (s), 1462 (m), 1430 (m), 1392 (m), 1316 (m), 1278 (m), 1236 (w), 1200 (m), 1145 (s), 1087 (m), 1047 (m), 975 (w), 940 (w), 829 (m), 790 (m), 686 (m), 621 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 766 [$\text{M}]^+$ (12), 588 [$\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2+\text{H}]^+$ (13), 574 (11), 573 [$\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (32), 243 (19), 242 (100), 171 [$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}+\text{H}]^+$ (29), 170 (23), 169 (16), 168 (10).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M}]^+$ 766.314; gem. 766.187.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_7\text{SNa}$ [$\text{M}+\text{Na}]^+$ 789.30409; gem. 789.30416

(M)-Atrop-Diastereomer 336a

$[\alpha]_D^{20} = +2.4^\circ$ (c = 0.10, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.66$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 2.62 (dd, $J = 13.1$ Hz, 9.4 Hz, 1H, CH_2), 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.19 (dd, $J = 9.4$ Hz, 8.2 Hz, 1H, CH_2), 3.75 (s, 6H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.14 – 4.30 (m, 2H, NHCH_2), 4.96 – 5.08 (m, 1H, CH), 5.48 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, NCH_2), 5.63 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, NCH_2),

6.33 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (s, 1H, =CH), 7.55 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.5$ (CH_3), 23.2 (CH_3), 39.1 (NHCH_2), 42.7 (CH_2), 45.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.1 (CH), 53.9 (NCH_2), 55.4 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 98.7 (Ar-CH), 104.7 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 113.2 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 117.8 (Ar- C_q), 119.3 (Ar-CH), 123.2 (=CH), 123.3 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.9 (Ar- C_q), 129.5 (Ar-CH), 129.8 (Ar- C_q), 130.0 (Ar- C_q), 130.5 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 135.2 (Ar- C_q), 135.7 (Ar- C_q), 141.3 (Ar- C_q), 145.5 (=C $_q$), 151.9 (Ar- C_q), 157.6 (Ar- C_q), 158.8 (Ar- C_q), 160.9 (Ar- C_q), 172.6 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **336b**

$[\alpha]_D^{20} = +1.9^\circ$ (c = 0.10, CHCl_3).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 2.15 (dd, $J = 13.5$ Hz, 8.6 Hz, 1H, CH_2), 2.87 (dd, $J = 13.5$ Hz, 6.8 Hz, 1H, CH_2), 2.90 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.14 – 4.28 (m, 2H, NHCH_2), 4.70 – 4.80 (m, 1H, CH), 5.45 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, NCH_2), 5.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, NCH_2), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (dd, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, =CH), 7.56 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

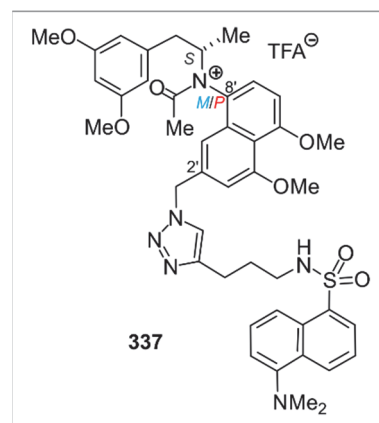
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3$ (CH_3), 23.4 (CH_3), 39.2 (NHCH_2), 40.6 (CH_2), 45.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 53.8 (NCH_2), 55.8 (OCH_3), 55.7 (CH), 56.5 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 98.9 (Ar-CH), 104.7 (Ar-CH), 105.8 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 113.3 (Ar-CH), 115.5 (Ar-CH), 117.7 (Ar- C_q), 119.5 (Ar-CH), 123.5 (=CH), 123.5 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.8 (Ar- C_q), 129.9 (Ar- C_q), 130.1 (Ar- C_q), 130.5 (Ar-CH), 135.0 (Ar- C_q), 135.1 (Ar- C_q), 135.3 (Ar- C_q), 141.7 (Ar- C_q), 145.5 (=C $_q$), 151.3 (Ar- C_q), 157.5 (Ar- C_q), 158.7 (Ar- C_q), 160.8 (Ar- C_q), 172.6 (C=O) ppm.

Dansyl-markiertes Acetamid 337

Nach AVV6 wurden Azid **272** (21.4 mg, 1.0 eq, 44.7 μmol), Dansylalkin **242** (15.5 mg, 1.2 eq, 51.9 μmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (11.2 mg, 1.0 eq, 44.7 μmol) und Natriumascorbat (8.86 mg, 1.0 eq, 44.7 μmol) in einem H_2O - CH_2Cl_2 -Gemisch (1:1, 4 mL) zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20/1) wurden 35.6 mg (44.7 μmol , quant.) **337** als grüner Schaum erhalten.

Grüner Schaum.

Ausbeute: 35.6 mg (44.7 μmol , quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3233$ (br), 2937 (w), 2833 (w), 2160(w), 1977 (w), 1586 (s), 1457 (m), 1393 (m), 1316 (m), 1276 (m), 1202 (m), 1143 (s), 1092 (m), 1038 (s), 944 (w), 828 (m), 791 (s), 686 (m), 623 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 794 $[\text{M}]^+$ (12), 602 (11), 601 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}+\text{H}]^+$ (26), 243 (20), 242 (100), 171 $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}+\text{H}]^+$ (19), 170 (24), 169 (32), 168 (11).

MS (MALDI, positiv): ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 794.346; gem. 794.383.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_7\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 817.33539; gem. 817.33521.

(M)-Atrop-Diastereomer 337a

$[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$ (c = 0.10, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.71$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.79 (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.59 (dd, $J = 12.9$ Hz, 9.8 Hz, 1H, CH_2), 2.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.86 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.92 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, NHCH_2), 3.21 (dd, $J = 12.9$ Hz, 4.3 Hz, 1H,

CH₂), 3.75 (s, 6H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 4.92 – 5.03 (m, 1H, CH), 5.49 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH₂), 5.56 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, NCH₂), 5.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, NH), 6.32 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (s, 1H, =CH), 7.46 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 8.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.5$ (CH₃), 22.4 (CH₂), 23.3 (CH₃), 29.3 (CH₂), 42.4 (NHCH₂), 42.8 (CH₂), 45.5 (N(CH₃)₂), 53.7 (CH), 54.1 (NCH₂), 55.4 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 98.7 (Ar-CH), 105.4 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 107.3 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 115.3 (Ar-CH), 118.0 (Ar-C_q), 119.1 (Ar-CH), 121.3 (=CH), 123.3 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 129.1 (Ar-C_q), 129.5 (Ar-CH), 129.7 (Ar-C_q), 129.9 (Ar-C_q), 130.3 (Ar-CH), 135.0 (Ar-C_q), 135.2 (Ar-C_q), 135.7 (Ar-C_q), 141.4 (Ar-C_q), 147.5 (=C_q), 151.9 (Ar-C_q), 157.7 (Ar-C_q), 158.8 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 172.0 (C=O) ppm.

(P)-Atrop-Diastereomer **337b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.21$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.79 (quint, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.19 (dd, $J = 13.5$ Hz, 8.7 Hz, 1H, CH₂), 2.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.93 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.81 – 2.93 (m, 3H, NHCH₂, CH₂), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.85 – 4.96 (m, 1H, CH), 5.46 (s, 2H, NCH₂), 5.72 (s, 1H, NH), 6.24 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H, Ar-H), 6.29 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.16 – 7.21 (m, 1H, Ar-H), 6.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (s, 1H, =CH), 7.49 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (dd, $J = 8.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H) ppm.

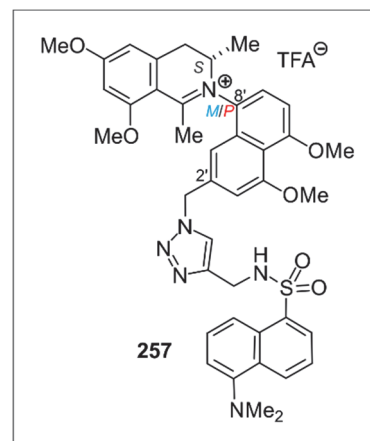
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.4$ (CH₃), 22.4 (CH₂), 23.3 (CH₃), 29.3 (CH₂), 40.8 (NHCH₂), 42.5 (CH₂), 45.6 (N(CH₃)₂), 54.1 (NCH₂), 54.7 (CH), 55.5 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 98.7 (Ar-CH), 105.4 (Ar-CH), 105.7 (Ar-CH), 107.2 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 115.4 (Ar-CH), 117.9 (Ar-C_q), 119.4 (Ar-CH), 121.3 (=CH), 123.4 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.3 (Ar-C_q), 128.8 (Ar-CH), 129.6 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 129.8 (Ar-C_q), 130.2 (Ar-CH), 134.9 (Ar-C_q), 135.2 (Ar-C_q), 135.4 (Ar-C_q), 141.7 (Ar-C_q), 147.6 (=C_q), 151.4 (Ar-C_q), 157.6 (Ar-C_q), 158.8 (Ar-C_q), 160.9 (Ar-C_q), 172.0 (C=O) ppm.

Dansyl-markiertes Ancistrocladinium-A-Derivat 257

Nach AVV5 wurden Acetamid **336** (29.5 mg, 1.0 eq, 38.5 μmol) und POCl_3 (11.6 μL , 19.5 mg, 3.3 eq, 127 μmol) in MeCN (5 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 33.2 mg (42.0 μmol , quant.) **257** als grünes Öl erhalten.

Grünes Öl.

Ausbeute: 33.2 mg (42.0 μmol , quant.).



IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 2849 (w), 1733 (w), 1683 (m), 1610 (m), 1583 (m), 1455 (m), 1435 (m), 1386 (m), 1362 (m), 1308 (m), 1281 (m), 1200 (m), 1163 (m), 1141 (s), 1119 (s), 1085 (m), 1047 (m), 943 (m), 824 (m), 791 (m), 706 (m), 621 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ und 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.43 und 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.98 – 3.06 und 3.38 – 3.44 (m, 1H, CH_2), 3.24 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.38 – 3.44 und 3.52 – 3.60 (m, 1H, CH_2), 3.90 und 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.96 und 3.98 (s, 3H, OCH_3), 3.98 – 4.04 (m, 1H, CH), 3.98 und 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.01 und 4.02 (s, 3H, OCH_3), 4.07 – 4.17 (m, 2H, NHCH_2), 5.52 – 5.70 (m, 2H, NCH_2), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 6.68 – 6.95 (m, 4H, Ar-H), 7.19 und 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.53 – 7.67 (m, 3H, Ar-H), 7.73 und 7.89 (s, 1H, =CH), 8.13 und 8.20 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.52 – 8.65 (m, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ und 15.8 (CH_3), 24.5 und 24.8 (CH_3), 31.4 und 34.0 (CH_2), 38.0 (NHCH_2), 46.4 (CH_3), 53.7 und 53.8 (NCH_2), 55.0 (OCH_3), 56.4 und 56.6 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 56.7 und 57.2 (OCH_3), 58.0 und 58.2 (CH), 95.4 und 98.5 (Ar-CH), 104.6 und 104.8 (Ar-CH), 107.1 und 107.2 (Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 109.7 und 110.0 (Ar- C_q), 110.8 und 111.0 (Ar-CH), 114.4 und 116.0 (Ar- C_q), 117.6 und 117.7 (Ar-CH), 118.4 (Ar- C_q), 124.4 und 124.6 (=CH), 125.5 und 125.6 (Ar-CH), 125.6 und 125.8 (Ar-CH), 127.5 und 127.6 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.0 und 128.1 (Ar-CH), 128.6 und 128.9 (Ar- C_q), 129.5 und 129.6 (Ar- C_q), 130.3 und 130.4 (Ar-CH), 130.4 und 130.5 (Ar- C_q), 135.9 und 136.0 (Ar- C_q), 136.4 (Ar- C_q), 137.6 und 137.7 (Ar- C_q), 140.7 (Ar- C_q), 143.7 und 143.8 (Ar- C_q), 144.3 und 143.4 (=C $_q$), 159.4

und 159.5 (Ar-C_q), 159.9 und 160.0 (Ar-C_q), 160.4 und 160.8 (Ar-C_q), 161.2 und 163.8 (Ar-C_q), 164.3 und 164.5 (Ar-C_q), 176.1 und 176.8 (C_q=N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 749 [M]⁺ (25), 748 (35), 747 (46), 735 [M-CH₃+H]⁺ (38), 734 [M-CH₃]⁺ (55), 733 [M-CH₃-H]⁺ (100), 404 [C₂₅H₂₆NO₄]⁺ (20), 403 (37), 171 (47), 170 (29), 44 (19).

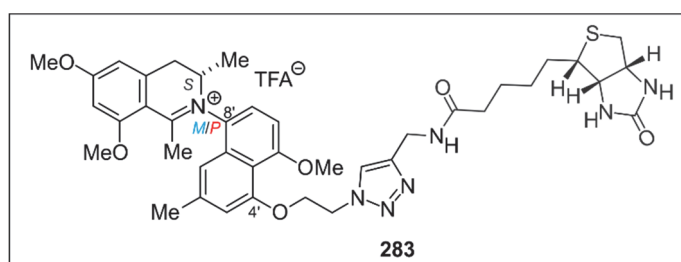
MS (MALDI, positiv): ber. für C₄₁H₄₅N₆O₆S [M]⁺ 749.312; gem. 749.307.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₁H₄₅N₆O₆S [M]⁺ 749.3116; gem. 749.3116.

D-Biotin-markiertes Ancistrocladinium-A-Derivat **283**

Nach AVV7 wurden 34.1 mg (1.1 eq, 57.9 μmol) Azid **332**, 14.8 mg (1.0 eq, 52.6 μmol) Biotinalkin **276**, 10.0 mg (1.0 eq, 52.6 μmol) CuI und 916 μL (680 mg, 100 eq, 5.26 mmol) DIPEA in abs. THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 25.6 mg (29.4 μmol, 56%) des biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivats **283** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.



Ausbeute: 25.6 mg (29.4 μmol, 56%).

¹H-NMR (600 MHz, MeOD): δ = 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.32 – 1.60 (m, 6H, CH₂), 2.22 (t, J = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.46 und 2.48 (s, 6H, CH₃), 3.01 – 3.08 (m, 2H, CH₂), 3.18 (dd, J = 16.9 Hz, 5.6 Hz, 1H, CH₂), 3.48 (dd, J = 11.6 Hz, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.71 (dd, J = 11.6 Hz, 3.9 Hz, 1H, CH₂), 3.82 (dd, J = 16.8 Hz, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 3H, OCH₃), 4.21 – 4.26 (m, 1H, CH), 4.45 – 4.55 (m, 1H, CH), 4.53 (t, J = 4.2

Hz, 2H, CH₂), 4.64 – 4.68 (m, 1H, CH), 4.83 – 4.85 (m, 1H, CH), 4.93 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H, CH₂), 6.70 – 6.79 (m, 2H, Ar-H), 6.89 und 7.14 (s, 1H, Ar-H), 6.94 und 6.97 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) und 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) und 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.88 und 8.17 (s, 1H, =CH) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, MeOD): $\delta = 15.4$ (CH₃), 22.1 (CH₃), 24.8 (CH₃), 26.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 34.9 (CH₂), 35.6 (CH₂), 36.5 (CH₂), 51.2 (CH₂), 56.5 (CH), 56.9 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 57.0 (OCH₃), 59.5 (CH), 61.6 (CH), 63.3 (CH), 64.0 (CH₂), 69.1 (CH₂), 98.8 (Ar-CH), 104.9 und 105.9 (Ar-CH), 108.8 und 109.3 (Ar-CH), 111.2 (Ar-C_q), 112.0 und 112.5 (Ar-CH), 114.0 und 114.3 (Ar-CH), 117.2 und 117.8 (Ar-C_q), 125.1 (CH=C_q), 127.3 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 130.9 (Ar-C_q), 132.0 (Ar-C_q), 141.9 und 142.0 (Ar-C_q), 145.5 (C_q=CH), 158.0 (Ar-C_q), 160.6 (Ar-C_q), 164.2 (C=O), 166.3 (Ar-C_q), 170.6 (Ar-C_q), 175.9 (C=O), 177.9 (C_q=N) ppm.

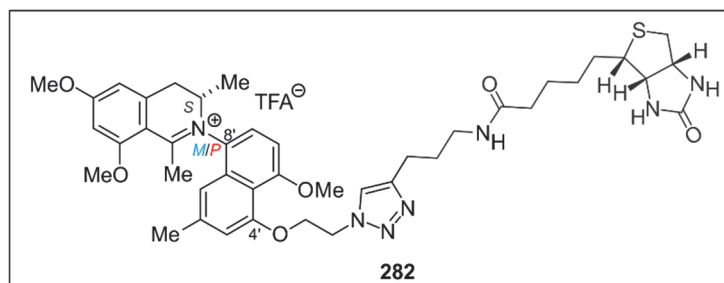
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 392 (25), 391 (60), 390 [C₂₅H₂₇NO₃+H]⁺ (100), 376 (22), 125 (28), 97 (22), 80 (30), 18 (22).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₀H₅₀N₇O₆S [M]⁺ 756.3538; gem. 756.3450.

D-Biotin-markiertes Ancistrocladinium-A-Derivat **282**

Nach AVV7 wurden 13.0 mg (1.1 eq, 22.0 μ mol) Azid **332**, 6.20 mg (1.0 eq, 20.0 μ mol) Biotinalkin **277**, 3.1 mg (1.0 eq, 20.0 μ mol) CuI und 348 μ L (259 mg, 100 eq, 2.00 mmol) DIPEA in abs. THF (10 mL) zur Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) 10.7 mg (11.9 μ mol, 60%) des biotinylierten Ancistrocladinium-A-Derivats **282** als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.



Ausbeute: 10.7 mg (11.9 μ mol, 60%).

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.20$ und 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.31 – 1.89 (m, 8H, CH₂), 2.16 - 2.25 (m, 2H, CH₂), 2.46 und 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.49 und 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.74

(t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.87 – 2.91 (m, 1H, CH₂) und 3.04 (dd, $J = 13.2$ Hz, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 3.10 – 3.17 (m, 1H, CH₂) und 3.83 (dd, $J = 16.7$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH₂), 3.10 – 3.17 (m, 1H, CH₂) und 3.63 – 3.68 (m, 1H, CH₂), 3.17 – 3.22 (m, 2H, CH₂), 3.51 (dd, $J = 13.2$ Hz, 1.9 Hz, 1H, CH₂) und 4.21 – 4.27 (m, 1H, CH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.03 und 4.04 (s, 6H, OCH₃), 4.26 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH), 4.44 – 4.46 und 4.64 – 4.67 (m, 1H, CH), 4.54 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.57 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH), 4.84 – 4.95 (m, 1H, CH), 4.92 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, CH₂), 6.74 und 6.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.76 und 6.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.89 und 7.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.94 und 6.98 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, Ar-H) und 7.06 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar-H) und 7.61 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.98 und 8.05 (s, 1H, =CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.3$ und 15.9 (CH₃), 22.0 (CH₃), 23.6 (CH₂), 24.6 (CH₃), 26.3 und 26.6 (CH₂), 26.8 und 28.0 (CH₂), 29.4 und 29.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 34.7 und 35.6 (CH₂), 36.4 und 36.6 (CH₂), 39.5 und 40.9 (CH₂), 50.9 (CH₂), 56.7 (OCH₃), 56.1 (CH), 56.8 und 58.9 (OCH₃), 56.9 und 57.0 (OCH₃), 58.1 (CH), 59.4 (CH₂), 61.5 und 62.0 (CH), 69.0 (CH₂), 71.8 (CH), 98.8 (Ar-CH), 104.9 und 105.9 (Ar-CH), 108.8 und 109.3 (Ar-CH), 111.2 und 112.3 (Ar-CH), 114.0 (Ar-C_q), 115.1 (Ar-C_q), 117.0 und 117.9 (Ar-C_q), 124.2 (Ar-CH), 127.2 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C_q), 132.0 (Ar-CH), 142.0 und 141.6 (Ar-C_q), 158.0 (Ar-C_q), 158.8 und 159.1 (Ar-C_q), 160.6 (Ar-C_q), 164.2 (Ar-C_q), 166.2 (C=O), 170.6 (Ar-C_q), 175.9 (Ar-C_q), 176.0 (Ar-C_q), 177.9 (C_q=N) ppm.

MS (MALDI, positiv): ber. für C₄₂H₅₄N₇O₆S [M]⁺ 784.385; gem. 784.434.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₂H₅₄N₇O₆S [M]⁺ 784.38508; gem. 784.38667.

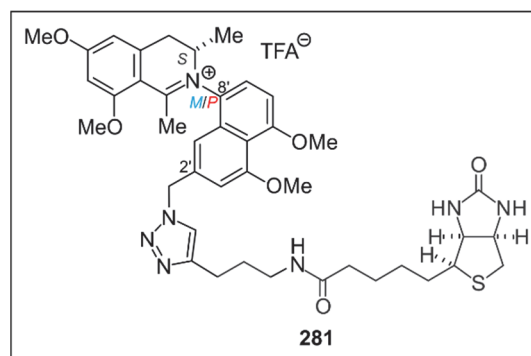
D-Biotin-markiertes Ancistrocladium-A-Derivat 281

Nach AVV7 wurden 33.5 mg (1.1 eq, 58.5 μ mol) des Azids **332** und 16.4 mg (1.0 eq, 53.0 μ mol) des Biotinalkins **277**, 10.3 mg (1.0 eq, 53.0 μ mol) CuI und 901 μ L (685 mg, 100 eq, 5.30 mmol) DIPEA in 10 mL abs. THF zu Reaktion gebracht. Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex, MeOH) wurden 29.5 mg (33.4 μ mol, 63%) des biotinylierten

Naphthylisochinolins in einer 3:1-Mischung der Atrop-Diastereomere (*M/P*) als gelbes Öl erhalten.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 29.5 mg (33.4 μmol , 63%).



$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD, 3:1-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): δ = 1.00 und 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.38 – 1.46 (m, 2H, CH₂), 1.52 – 1.89 (m, 6H, CH₂), 2.18 und 2.20 – 2.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.37 und 2.47 (s, 3H, CH₃), 2.53 – 2.58 und 2.60 – 2.67 (m, 3H, CH₂, CH₂), 2.86 – 2.90 (m, 1H, CH₂), 3.02 - 3.19 (m, 5H, CH, CH₂, CH₂), 3.53 und 3.61 (dd, J = 16.8 Hz, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 3.99 und 4.00 (s, 6H, OCH₃), 4.01 und 4.02 (s, 6H, OCH₃), 4.04 – 4.07 (m, 12H, OCH₃), 4.09 – 4.11 (m, 1H, CH₂) und 4.43 – 4.49 (m, 1H, CH), 4.26 – 4.30 und 4.54 – 4.58 (m, 1H, CH), 4.45 – 4.49 und 4.63 – 4.68 (m, 1H, CH), 5.75 und 5.78 (s, 2H, CH₂), 6.74 – 6.77 (m, 1H, Ar-H), 6.77 – 6.85 (m, 2H, Ar-H), 7.06 und 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 – 7.13 (m, 1H, Ar-H), 7.54 und 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 – 7.87 und 7.89 – 7.91 (m, 1H, =CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, MeOD, 3:1-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): δ = 15.3 und 16.0 (CH₃), 23.6 und 23.7 (CH₂), 24.4 und 24.7 (CH₃), 26.7 und 26.9 (CH₂), 29.5 und 29.5 (CH₂), 29.8 und 28.8 (CH₂), 30.0 und 30.1 (CH₂), 34.7 und 35.6 (CH₂), 36.5 und 36.7 (CH₂), 39.5 und 39.6 (CH₂), 41.0 (CH₂), 54.1 und 54.3 (CH₂), 55.2 und 61.6 (CH), 56.9 und 56.9 (OCH₃), 56.9 und 57.0 (OCH₃), 57.0 und 57.1 (OCH₃), 57.1 und 57.1 (OCH₃), 57.3 (CH), 58.3 und 63.3 (CH), 59.4 und 59.6 (CH), 98.9 und 99.0 (Ar-CH), 106.0 und 106.9 (Ar-CH), 107.2 und 107.7 (Ar-CH), 108.9 und 109.5 (Ar-CH), 111.4 und 111.5 (Ar-CH), 118.2 und 118.7 (Ar-C_q) 124.2 und 124.3 (=CH), 127.5 und 127.8 (Ar-CH), 130.3 und 131.0 (Ar-C_q), 131.7 und 132.4 (Ar-C_q), 139.5 und 139.6 (Ar-C_q), 141.7 und 142.6 (Ar-C_q), 148.8 und 148.9 (=C_q), 160.5 und 160.6 (Ar-C_q), 160.8 und 160.9 (Ar-C_q), 161.8 und 162.1 (Ar-C_q), 164.1 (C=O), 166.1 und 166.4 (Ar-C_q), 170.7 und 170.8 (Ar-C_q), 175.8 und 176.0 (C=O), 177.8 und 177.9 (C_q=N) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 169 (44), 170 (33), 171 (23), 228 (40), 270 (100), 629 (31).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C₄₁H₅₂N₇O₆S [M]⁺ 770.36943; gem. 770.36817.

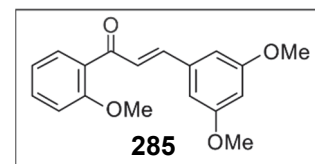
10 Synthese des Chalcon 285 für Untersuchungen zum Einsatz in der Kopf-Hals-Onkologie

(*E*)-3-(3'',5''-Dimethoxyphenyl)-1-(2'-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one (285)

In einer Lösung von 1.25 g (1.0 eq, 8.22 mmol) 2'-Methoxyacetophenon (**286**) und 1.37 g (1.0 eq, 8.22 mmol) 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**287**) in 30 mL abs. EtOH wurde 923 mg (2.0 eq, 16.5 mmol) KOH hinzugegeben und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H₂O zur Reaktionslösung wurden die Phasen getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Et₂O, 3/1) wurden 2.20 g (7.36 mmol, 90%) des Chalcon **285** aus Methanol durch Lagerung über Nacht im Kühlschrank als blassgelbe Kristalle auskristallisiert.

Blassgelbe Kristalle.

Ausbeute: 2.20 g (7.36 mmol, 90%).



Schmp.: 53-55 °C (MeOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2939 (w), 2837 (w), 1652 (w), 1587 (s), 1483 (m), 1456 (m), 1425 (m), 1347 (w), 1288 (s), 1240 (m), 1202 (s), 1151 (s), 1113 (m), 1059 (m), 1018 (m), 977 (m), 925 (w), 834 (m), 752 (s), 671 (m), 637 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (s, 6H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 6.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-CH), 6.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-CH), 6.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-CH), 7.00 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-CH), 7.04 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-CH), 7.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, =CH), 7.47 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-CH), 7.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, =CH), 7.61 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, Ar-CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.6 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 102.6 (Ar-CH), 106.4 (Ar-CH), 111.8 (Ar-CH), 120.9 (Ar-CH), 127.7 (=CH), 129.3 (Ar-C_q), 130.5 (Ar-CH), 133.0 (Ar-CH), 137.2 (Ar-C_q), 143.4 (=CH), 158.2 (Ar-C_q), 161.1 (Ar-C_q), 193.2 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 $[M+H]^+$ (20), 298 $[M]^+$ (100), 267 $[M-OCH_3]^+$ (49), 239 (49), 152 (28), 135 $[C_8H_7O_2]^+$ (54), 77 $[C_6H_5+H]^+$ (36).

MALDI: ber. für $C_{18}H_{19}O_4$ $[M+H]^+$ 299.128; gem. 299.074.

HRMS (ESI, positiv): ber. für $C_{18}H_{18}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 321.10973; gem. 321.10920.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten (1H - und ^{13}C -NMR) stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.^[358]

LITERATUR

- [1] Pressemitteilung der World Health Organization; WHO urges governments to increase investment to tackle neglected tropical diseases; Genf **2015**, zu finden unter <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/neglected-tropical-diseases/en/> (Zugriff 14.03.2018).
- [2] World Health Organization; World Malaria Report **2017**, zu finden unter <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/> (Zugriff 14.03.2018).
- [3] K. Bourzac; Infectious disease - Beating the big three; *Nature* **2014**, *507*, 4-7.
- [4] World Health Organization; Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases **2015**, zu finden unter <http://www.who.int/about/structure/organigram/htm/progress-hiv-tb-malaria-ntd/en/> (Zugriff 14.03.2018).
- [5] R. Rappuoli, A. Aderem; A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria; *Nature* **2011**, *473*, 463–469.
- [6] I. Delany, R. Rappuoli, E. de Gregorio; Vaccines for the 21st century; *EMBO Mol. Med.* **2014**, *6*, 708–720.
- [7] E. Venturini, A. Turkova, E. Chiappini, L. Galli, M. de Martino, C. Thorne; Tuberculosis and HIV co-infection in children; *BMC Infect. Dis.* **2014**, *14*, 1-10.
- [8] A. Alemu, Y. Shiferaw, Z. Addis, B. Mathewos, W. Birhan; Effect of malaria on HIV/AIDS transmission and progression; *Parasit. Vectors* **2013**, *6*, 18.
- [9] G. G. Simon; Impacts of neglected tropical disease on incidence and progression of HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria - Scientific links; *Int. J. Infect. Dis.* **2016**, *42*, 54–57.
- [10] Vereinte Nationen (UN); MDG Goal 6: Combat HIV/AIDS, malaria and other diseases - fact sheet **2013**, zu finden unter https://www.un.org/millenniumgoals/pdf/Goal_6_fs.pdf (Zugriff 14.03.2018).
- [11] Bill & Melinda Gates Foundation Homepage; <https://www.gatesfoundation.org/de/> (Zugriff 14.03.2018).
- [12] The Global Fund Homepage; zu finden unter <https://www.theglobalfund.org/en/> (Zugriff 14.03.2018).
- [13] World Health Organization; World Hepatitis Report **2017**, zu finden unter <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1> (Zugriff 14.03.2018).

- [14] World Health Organization Homepage; *Neglected tropical diseases*, zu finden unter http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (Zugriff 14.03.2018).
- [15] World Health Organization; Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases - First WHO report on neglected tropical diseases **2010**, zu finden unter http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090_eng.pdf (Zugriff 14.03.2018).
- [16] World Health Organization; Global Tuberculosis Report **2017**, zu finden unter http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf (Zugriff 14.03.2018).
- [17] Deutsches Netzwerk gegen vernachlässigte Tropenkrankheiten Homepage; *Was sind NDTs?*, zu finden unter <http://www.dntds.de/de/was-sind-ntds.html> (Zugriff 14.03.2018).
- [18] P. J. Hotez, D. H. Molyneux; Tropical anemia - One of Africa's great killers and a rationale for linking malaria and neglected tropical disease control to achieve a common goal; *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2008**, 2, e270.
- [19] P. J. Hotez, A. Fenwick, E. F. Kjetland; Africa's 32 cents solution for HIV/AIDS; *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, 3, e430.
- [20] Vereinte Nationen (UN); A/RES/70/1 - Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development **2015**, zu finden unter http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (Zugriff 14.03.2018).
- [21] J. A. Patz, T. K. Graczyk, N. Geller, A. Y. Vittor; Effects of environmental change on emerging parasitic diseases; *Int. J. Parasitol.* **2000**, 30, 1395–1405.
- [22] World Health Organization Homepage; *Climate change and human health - risks and responses*, zu finden unter <http://www.who.int/globalchange/environment/en/chapter6.pdf> (Zugriff 14.03.2018).
- [23] Neglected tropical diseases - No longer someone else's problem; *Lancet Infect. Dis.* **2014**, 14, 899.
- [24] F. Schaffner, A. Mathis; Dengue and dengue vectors in the WHO European region - Past, present, and scenarios for the future; *Lancet Infect. Dis.* **2014**, 14, 1271–1280.
- [25] F. Schaffner, D. Fontenille, A. Mathis; Autochthonous dengue emphasises the threat of arbovirolosis in Europe; *Lancet Infect. Dis.* **2014**, 14, 1044.
- [26] A. Hamada, Y. Tada, S. Fukushima, H. Murata, H. Kikuchi; A retrospective survey of dengue fever among Japanese individuals staying in Manila, Philippines; *Trop. Int. Med. Health.* **2016**, 44, 27.

- [27] R. Nelson; Neglected tropical diseases take hold in the USA; *Lancet Infect. Dis.* **2014**, *14*, 1050–1051.
- [28] The Intergovernmental Panel on Climate Change; Climate Change **2014**, zu finden unter <http://www.ipcc.ch/report/ar5/wg3/> (Zugriff 14.03.2018).
- [29] E. K. Shuman; Global climate change and infectious diseases; *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 1061–1063.
- [30] M. M. Ahmad, B. U. Getso, U. A. Ahmad, I. I. Abdullahi; Impact of Climate Change on the Distribution of Tropical Parasitic and Other Infectious Diseases; *IOSR-JESTFT* **2014**, *8*.
- [31] K. D. Lafferty; The ecology of climate change and infectious diseases; *Ecology* **2009**, *90*, 888–900.
- [32] X. Wu, Y. Lu, S. Zhou, L. Chen, B. Xu; Impact of climate change on human infectious diseases - Empirical evidence and human adaptation; *Environ. Int.* **2016**, *86*, 14–23.
- [33] World Health Organization; Klimawandel und Gesundheit - Die Fakten **2010**, zu finden unter http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/103498/FS_ParmaClosure_ger.pdf (Zugriff 14.03.2018).
- [34] H. Waitzkin; One and a half centuries of forgetting and rediscovering: Virchow's lasting contributions to social medicine; *Social Medicine* **2006**, *1*, 5–10.
- [35] H. Gröhe; Together today for a healthy tomorrow - Germany's role in global health; *Lancet* **2017**, *390*, 831–832.
- [36] I. Kickbusch, C. Franz, A. Holzscheiter, I. Hunger, A. Jahn, C. Köhler, O. Razum, J.-O. Schmidt; Germany's expanding role in global health; *Lancet* **2017**, *390*, 898–912.
- [37] S. Kleinert; My Germany in 2017 - A resilient country that is taking responsibility; *Lancet* **2017**, *390*, 829–830.
- [38] J.-A. Røttingen, D. Gouglas, M. Feinberg, S. Plotkin, K. V. Raghavan, A. Witty, R. Draghia-Akli, P. Stoffels, P. Piot; New Vaccines against Epidemic Infectious Diseases; *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 610–613.
- [39] Bundesministerium der Finanzen; Eckwerte des Regierungsentwurfs des Bundeshaushalts 2018 und des Finanzplans bis 2021 (Stand **2017**), zu finden unter http://www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Pressemitteilungen/Finanzpolitik/2017/03/2017-03-15-pm-eckwertebeschluss-uerbersicht.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (Zugriff 14.03.2018).

- [40] Deutsche Forschungsgemeinschaft Homepage; zu finden unter <http://www.dfg.de/> (Zugriff 14.03.2018).
- [41] Julius-Maximilians-Universität Würzburg Homepage; Sonderforschungsbereich 630, zu finden unter <http://www.sfb630.uni-wuerzburg.de/home/> (Zugriff 14.03.2018).
- [42] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids; in *The Alkaloids*, Bd. 46, (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1995**, S. 127-271.
- [43] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler; Axially Chiral Biaryls, a Multi-Faceted Class of Stereochemically, Biosynthetically, and Pharmacologically Intriguing Secondary Metabolites; in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Bd. 82 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm) Wien, **2001**, S. 1-249.
- [44] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline alkaloids exhibit strong growth-inhibiting activities against *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* *in vitro* - Structure-activity relationships of dioncophylline C; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115–123.
- [45] G. François, G. Bringmann, J. D. Phillipson, L. Aké Assi, C. Dochez, M. Rübenacker, C. Schneider, M. Wéry, D. C. Warhurst, G. C. Kirby; Activity of Extracts and Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus* and *A. barteri* against *Plasmodium falciparum* *in vitro*; *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1461–1464.
- [46] G. François, G. Timperman, W. Eling, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline alkaloids against malaria - Evaluation of the curative potentials of dioncophylline C and dioncopeltine A against *Plasmodium berghei* *in vivo*; *Antimicrob. Agents Chemother* **1997**, *41*, 2533–2539.
- [47] G. Bringmann, G. Zhang, T. Büttner, G. Bauckmann, T. Kupfer, H. Braunschweig, R. Brun, V. Mudogo; Jozimine A₂ - The first dimeric *Dioncophyllaceae*-type naphthylisoquinoline alkaloid, with three chiral axes and high antiplasmodial activity; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 916–923.
- [48] G. François, G. Bringmann, C. Dochez, C. Schneider, G. Timperman, L. Aké Assi; Activities of extracts and naphthylisoquinoline alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus* and *Ancistrocladus barteri* against *Plasmodium berghei* (Anka strain) *in vitro*; *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *46*, 115–120.
- [49] S. R. M. Ibrahim, G. A. Mohamed; Naphthylisoquinoline alkaloids potential drug leads; *Fitoterapia* **2015**, *106*, 194–225.

- [50] G. Bringmann, R. Seupel, D. Feineis, M. Xu, G. Zhang, M. Kaiser, R. Brun, E.-J. Seo, T. Efferth; Antileukemic ancistrobenomine B and related 5,1'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from the Chinese liana *Ancistrocladus tectorius*; *Fitoterapia* **2017**, *121*, 76–89.
- [51] D. T. Tshitenge; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2018**.
- [52] S. Fayeze, D. Feineis, V. Mudogo, S. Awale, G. Bringmann; Ancistrolidikines E–H and related 5,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from the Congolese liana *Ancistrocladus likoko* with antiausterity activities against PANC-1 human pancreatic cancer cells; *RSC Adv.* **2017**, *7*, 53740–53751.
- [53] J. Li, R. Seupel, D. Feineis, T. Büttner, J. Full, V. Mudogo, M. Kaiser, R. Brun, E.-J. Seo, T. Efferth, G. Bringmann; Antiplasmodial and Antileukemic Ilebojozimes A and B, Dioncophyllaceous Naphthylisoquinoline Dimers from the Congolese Liana *Ancistrocladus ileboensis*; *Manuskript in Bearbeitung*.
- [54] G. Bringmann, R. Seupel, D. Feineis, G. Zhang, M. Xu, J. Wu, M. Kaiser, R. Brun, E.-J. Seo, T. Efferth; Ancistectorine D, a naphthylisoquinoline alkaloid with antiprotozoal and antileukemic activities, and further 5,8'- and 7,1'-linked metabolites from the Chinese liana *Ancistrocladus tectorius*; *Fitoterapia* **2016**, *115*, 1–8.
- [55] C. Jiang, Z.-L. Li, P. Gong, S.-L. Kang, M.-S. Liu, Y.-H. Pei, Y.-K. Jing, H.-M. Hua; Five novel naphthylisoquinoline alkaloids with growth inhibitory activities against human leukemia cells HL-60, K562 and U937 from stems and leaves of *Ancistrocladus tectorius*; *Fitoterapia* **2013**, *91*, 305–312.
- [56] J. Li, R. Seupel, T. Bruhn, D. Feineis, M. Kaiser, R. Brun, V. Mudogo, S. Awale, G. Bringmann; Jozilebomines A and B, Naphthylisoquinoline Dimers from the Congolese Liana *Ancistrocladus ileboensis*, with Antiausterity Activities against the PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line; *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2807–2817.
- [57] J. Li, R. Seupel, D. Feineis, V. Mudogo, M. Kaiser, R. Brun, D. Brännert, M. Chatterjee, E.-J. Seo, T. Efferth, G. Bringmann; Dioncophyllines C₂, D₂, and F and Related Naphthylisoquinoline Alkaloids from the Congolese Liana *Ancistrocladus ileboensis* with Potent Activities against *Plasmodium falciparum* and against Multiple Myeloma and Leukemia Cell Lines; *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 443–458.
- [58] B. K. Lombe, D. Feineis, V. Mudogo, R. Brun, S. Awale, G. Bringmann; Michellamines A₆ and A₇ and further mono- and dimeric naphthylisoquinoline alkaloids from a Congolese *Ancistrocladus* liana and their antiausterity activities against pancreatic cancer cells; *RSC Adv.* **2018**, *8*, 5243–5254.

- [59] R. Seupel, Y. Hemberger, D. Feineis, M. Xu, E.-J. Seo, T. Efferth, G. Bringmann; Ancistrocyclinones A and B, unprecedented pentacyclic *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids, from the Chinese liana *Ancistrocladus tectorius*; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1581–1590.
- [60] Z. Chen, B. Wang, K. Qin, B. Zhang, Q. Su, Q. Lin; Isolation and Identification of the Alkaloids from *Acistrocladus tectorius*; *XaoXueXueBao (Acta Pharm. Sinica)* **1981**, *16*, 519–523.
- [61] G. Arora, A. Sajid, V. C. Kalia; *Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer*, Springer International Publishing, Schweiz, **2017**.
- [62] S. E. Boslaugh; *Drug Resistance*, ABC-CLIO LLC, Santa Barbara **2017**.
- [63] H. K. Airy Shaw; On the *Dioncophyllaceae*, a remarkable new family of flowering plants; *Kew Bull.* **1951**, *6*, 327–347.
- [64] S. Porembski; Ancistrocladaceae; in *The Families and Genera of Vascular Plants*, Bd. 5, (Hrsg.: K. Kubitzki, C. Bayer), Springer, Heidelberg, **2003**, S. 25-27.
- [65] S. Porembski, W. Barthlott; Dioncophyllaceae; in *The Families and Genera of Vascular Plants*, Bd. 5, (Hrsg.: K. Kubitzki, C. Bayer), Springer, Heidelberg, **2003**, S. 178-181.
- [66] G. Heubl, F. Turini, V. Mudogo, I. Kajahn, G. Bringmann; *Ancistrocladus ileboensis* (D. R. Congo), a new liana with unique alkaloids; *Pl. Ecol. Evol.* **2010**, *143*, 63–69.
- [67] C. M. Taylor, R. E. Gereau, G. M. Walters; Revision of *Ancistrocladus* Wall. (Ancistrocladaceae); *Ann. Missouri. Bot. Gard.* **2005**, *92*, 360–399.
- [68] H. Meimberg, H. Rischer, F. G. Turini, V. Chamchumroon, M. Dreyer, M. Sommaro, G. Bringmann, G. Heubl; Evidence for species differentiation within the *Ancistrocladus tectorius* complex (Ancistrocladaceae) in Southeast Asia: a molecular approach; *Plant. Syst. Evol.* **2010**, *284*, 77–98.
- [69] F. G. Turini, C. Steinert, G. Heubl, G. Bringmann, B. K. Lombe, V. Mudogo, H. Meimberg; Microsatellites facilitate species delimitation in Congolese *Ancistrocladus* (Ancistrocladaceae), a genus with pharmacologically potent naphthylisoquinoline alkaloids; *Taxon* **2014**, *63*, 329–341.
- [70] A. Irmer; Naturstoffe aus Zell- und Wurzelkulturen von *Triphyophyllum peltatum*, Experimente zur Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide sowie Kalluskulturen und Sekundärmetabolite aus *Aloe saponaria*; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2012**.

- [71] Angiosperm Phylogeny Group; An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III; *Bot. J. Linn. Soc.* **2009**, *161*, 105–121.
- [72] P. Hernández-Ledesma, W. G. Berendsohn, T. Borsch, S. Von Mering, H. Akhiani, S. Arias, I. Castañeda-Noa, U. Eggli, R. Eriksson, H. Flores-Olvera, S. Fuentes-Bazán, G. Kadereit, C. Klak, N. Korotkova, R. Nyffeler, G. Ocampo, H. Ochoterena, B. Oxelman, R. K. Rabeler, A. Sanchez, B. O. Schlumpberger, P. Uotia; A taxonomic backbone for the global synthesis of species diversity in the angiosperm order Caryophyllales; *Willdenowia* **2015**, *45*, 281–383.
- [73] P. Cuénoud, V. Savolainen, L. W. Chatrou, M. Powell, R. J. Grayer, M. W. Chase; Molecular phylogenetics of Caryophyllales based on nuclear 18S *rDNA* and plastid *rbcL*, *atpB* and *matK* DNA sequences; *Am. J. Bot.* **2006**, *89*, 132–144.
- [74] G. Heubl, G. Bringmann, H. Meimberg; Molecular Phylogeny and Character Evolution of Carnivorous Plant Families in Caryophyllales - Revisited; *Plant Biol.* **2006**, *8*, 821–830.
- [75] S. Poppinga, S. R. H. Hartmeyer, T. Masselter, I. Hartmeyer, T. Speck; Trap diversity and evolution in the family Droseraceae; *Plant Signal. Behav.* **2013**, *8*, e24685.
- [76] K. Kubitzki; Droseraceae; in *The Families and Genera of Vascular Plants, Bd. 5* (Hrsg.: K. Kubitzki, C. Bayer), Springer, Heidelberg, **2002**, S. 198-202.
- [77] K. Kubitzki; Drosophyllaceae; in *The Families and Genera of Vascular Plants, Bd. 5* (Hrsg.: K. Kubitzki, C. Bayer), Springer, Heidelberg, **2002**, S. 203-205.
- [78] K. Kubitzki; Nepenthaceae; in *The Families and Genera of Vascular Plants, Bd. 5* (Hrsg.: K. Kubitzki, C. Bayer), Springer, Heidelberg, **2002**, S. 320-324.
- [79] P. Edwards; Growing Nepenthes – Part 1; *Victorian Carnivorous Plant Society Inc.* **2005**, *75*, 6–8.
- [80] P. Edwards; Growing Nepenthes – Part 2; *Victorian Carnivorous Plant Society Inc.* **2005**, *76*, 6–9.
- [81] K. Rembold, S. Poppinga, O. Kriesten, A. Irmer, H. Rischer, G. Bringmann; *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) an Observations on its Carnivory; *Carniv. Pl. Newslett.* **2010**, *39*, 71–77.
- [82] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yonganathan, J. P. Sarnaik, A. J. Godbole, D. D. Soejarto, A. D. Buss, M. S. Butler; Ancisheynine, a novel naphthylisoquinolinium alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5827–5829.
- [83] G. Bringmann, B. Hertlein-Amslinger, I. Kajahn, M. Dreyer, R. Brun, H. Moll, A. Stich, K. Ndjoko Ioset, W. Schmitz, L. Ngoc; Phenolic analogs of the *N,C*-coupled

- naphthylisoquinoline alkaloid ancistrocladinium A, from *Ancistrocladus cochinchinensis*, (Ancistrocladaceae), with improved antiprotozoal activities; *Phytochemistry* **2011**, *72*, 89–93.
- [84] G. Bringmann, I. Kajahn, M. Reichert, S. E. H. Pedersen, J. H. Faber, T. Gulder, R. Brun, S. B. Christensen, A. Ponte-Sucré, H. Moll, G. Heubl, V. Mudogo; Ancistrocladinium A and B, the First *N,C*-Coupled Naphthyldihydroisoquinoline Alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* Species; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9348–9356.
- [85] G. Bringmann, C. Schneider, L. Aké Assi; Ancistrobarterine A: A New "Mixed" Ancistrocladaceae/Dioncophyllaceae-Type Alkaloid from *Ancistrocladus barteri*; *Planta Med.* **1993**, *59* (Suppl.), 620–621.
- [86] G. Bringmann, F. Pokorny, M. Stäblein, L. Aké Assi; Ancistrobrevine C: A "Mixed" Ancistrocladaceae/Dioncophyllaceae-Type Naphthylisoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Planta Med.* **1991**, *57* (Suppl. 2), 97–98.
- [87] G. Bringmann, R. Zagst, D. Lisch, L. Aké Assi; Dioncoline A and its Atropisomer: "Inverse Hybrid Type" Ancistrocladaceae/Dioncophyllaceae Alkaloids from *Ancistrocladus abbreviatus*; *Planta Med.* **1992**, *58* (Suppl. 1), 702–703.
- [88] G. Bringmann, F. Pokorny, H. Reuscher, D. Lisch, L. Aké Assi; Novel Ancistrocladaceae and Dioncophyllaceae Type Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus abbreviatus*: a Phylogenetic Link Between the Two Families?; *Planta Med.* **1990**, *56*, 496–497.
- [89] G. Bringmann, C. Schneider, U. Möhler, R.-M. Pfeifer, R. Götz, L. Aké Assi, E.-M. Peters, K. Peters; Two Atropisomeric *N*-Methyldioncophyllines A and *N*-Methylphylline, their Naphthalene-Free Heterocyclic Moiety, from *Ancistrocladus barteri*; *Z. Naturforsch.* **2003**, *58b*, 577–584.
- [90] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit Jr., G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato; Anti-HIV michellamines from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740–1745.
- [91] K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd; Novel alkaloids from the tropical plant *Ancistrocladus abbreviatus* inhibit cell killing by HIV-1 and HIV-2; *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405.
- [92] G. Bringmann, R. Zagst, M. Schäffer, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd; The Absolute Configuration of Michellamine B, a "Dimeric", Anti-HIV-Active

- Naphthylisoquino-line Alkaloid; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1242-1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1190–1191.
- [93] G. Bringmann, B. K. Lombe, C. Steinert, K. N. Ioset, R. Brun, F. Turini, G. Heubl, V. Mudogo; Mbandakamines A and B, Unsymmetrically Coupled Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* Species; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2590–2593.
- [94] B. K. Lombe, T. Bruhn, D. Feineis, V. Mudogo, R. Brun, G. Bringmann; Cyclombandakamines A₁, and A₂, Oxygen-Bridged Naphthylisoquinoline dimers, from a Congolese *Ancistrocladus* Liana; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1342–1345.
- [95] B. K. Lombe, T. Bruhn, D. Feineis, V. Mudogo, R. Brun, G. Bringmann; Antiprotozoal spiro-Mbandakamines A₁ and A₂, Fused Naphthylisoquinoline Dimers from a Congolese *Ancistrocladus* Plant; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6740–6743.
- [96] N. Ruangrunsi, V. Wongpanich, P. Tantivatana, H. J. Cowe, P. J. Cox, S. Funayama, G. A. Cordell; Traditional Medicinal Plants of Thailand, V. Ancistrotectorine, a New Naphthalene-Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 529–535.
- [97] J. B. M. Lauvaut; Alcaloïdes du *Dioncophyllum thollonii* - Isolement de Deux Nouveaux Alcaloïdes, Triphyopeltine et O-Méthyl-5'-triphyopeltine; *Planta Med.* **1980**, *40* (Suppl.), 17–21.
- [98] D. T. Tshitenge, D. Feineis, V. Mudogo, M. Kaiser, R. Brun, G. Bringmann; Antiplasmodial Ealapasamines A-C, 'Mixed' Naphthylisoquinoline Dimers from the Central African Liana *Ancistrocladus ealaensis*; *Sci. Rep.* **2017**, *7*, e5767.
- [99] M. E. Maier; Structural revisions of natural products by total synthesis; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124.
- [100] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder; Chasing molecules that were never there - Misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036-1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- [101] J. Bruneton, A. Bouquet, A. Fournet, A. Cavé; La Triphyophylline, nouvel Alcaloïde isolé du *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1976**, *15*, 817–818.
- [102] G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H. G. von Schnering; First Total Synthesis of (-)-Dioncophylline A ("Triphyophylline") and of Selected Stereoisomers: Complete (Revised) Stereostructure; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643–646.

- [103] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow, L. Aké Assi; On the Structure of the Dioncophyllaceae Alkaloids Dioncophylline A ("Triphyophylline") and "O-Methyl-Triphyophylline"; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639–642.
- [104] G. Bringmann, C. Günther, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters; First Total Synthesis of the 7,6'-Coupled Antifungal Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline B; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1253–1259.
- [105] G. Bringmann, M. Wenzel, M. Rübenacker, M. Schäffer, M. Rückert, L. Aké Assi; Dioncophylline D and 8-O-Methyldioncophylline D, 7,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1151–1155.
- [106] A. L. Harvey; Natural products in drug discovery; *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 894–901.
- [107] J. W.-H. Li, J. C. Vederas; Drug discovery and natural products; *Science* **2009**, *325*, 161–165.
- [108] D. J. Newman, G. M. Cragg; Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014; *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [109] K. C. Morrison, P. J. Hergenrother; Natural products as starting points for the synthesis of complex and diverse compounds; *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6–14.
- [110] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, N. Winssinger; The Art and Science of Organic and Natural Products Synthesis; *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225.
- [111] R. W. Hoffmann; Natural product synthesis; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 133–140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123–130.
- [112] G. Bringmann; Biomimetische Synthesen beider Molekülhälften der *Ancistro-cladus*- und der *Triphyophyllum*-Alkaloide aus gemeinsamen Vorstufen; *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2126-2134.
- [113] G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortmann; The Synthesis of All Possible Isomeric 6,8-Dioxygenated 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Methyl Ethers - Useful Chiral Building Blocks for Naphthylisoquinoline Alkaloids; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 877-888.
- [114] T. R. Hoye, M. Chen, B. Hoang, L. Mi, O. P. Priest; Total Synthesis of Michellamines A-C, Korupensamines A-D, and Ancistrobrevine B; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184–7201.
- [115] G. Bringmann, T. Gulder, B. Hertlein, Y. Hemberger, F. Meyer; Total Synthesis of the N,C-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrocladinium A and B, and Related Analogues; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1151–1158.

- [116] F. A. Davis, P. K. Mohanty, D. M. Burns, Y. W. Andemichael; Sulfinimine-Mediated Asymmetric Synthesis of 1,3-Disubstituted Tetrahydroisoquinolines; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3901–3903.
- [117] C. J. Bungard, J. C. Morris; Total synthesis of the 7,3'-linked naphthylisoquinoline alkaloid ancistrocladidine; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7354–7363.
- [118] G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake, W. Tang; Efficient syntheses of korupensamines A, B and michellamine B by asymmetric Suzuki-Miyaura coupling reactions; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570–573.
- [119] T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura; Stereoselective synthesis of atropisomeric korupensamines A and B utilizing planar chiral arene chromium complex; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152–4158.
- [120] H. D. Toop, J. S. Brusnahan, J. C. Morris; Concise Total Synthesis of Dioncophylline E through an *ortho*-Arylation Strategy; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 8656–8658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8536–8538.
- [121] C. Schies, R. Seupel, D. Feineis, A. Gehroid, M. Schraut, M. Kaiser, R. Brun, G. Bringmann; Biomimetic Total Synthesis of Mbandakamine A and Further Antiplasmodial Naphthylisoquinoline Dimers; *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 940–945.
- [122] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz; First Atropo-Divergent Total Synthesis of Antimalarial Korupensamines A and B - by the 'Lactone Method'; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069–2077.
- [123] M. Watanabe, S. Hisamatsu, H. Hotokezaka, S. Furukawa; Reaction of Lithiated Senecioamide and Related Compounds with Benzynes: Efficient Syntheses of Naphthols and Naphthoquinones; *Chem. Pharm. Bull* **1986**, *34*, 2810–2820.
- [124] G. Bringmann, G. Zhang, A. Hager, M. Moos, A. Irmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Antitumoral activities of dioncoquinones B and C and related naphthoquinones gained from total synthesis or isolation from plants; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5778–5789.
- [125] T. R. Hoye, L. Mi; A Convenient Synthesis of 1-Bromo- 4,5-dimethoxy-7-methylnaphthalene, a Naphthol Derivative Useful for Construction of Naphthylisoquinoline Alkaloids; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8586–8588.
- [126] P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson; The first stereospecific synthesis of michellamine B; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, *8*, 923–924.

- [127] G. Bringmann, R. Götz, P.A. Keller, R. Walter, P. Henschel, M. Schäffer, M. Stäblein, T.R. Kelly, M.R. Boyd; First Total Synthesis of Korupensamines A and B; *Heterocycles* **1994**, *39*, 503–508.
- [128] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut; Atroposelective Biaryl Coupling with Chiral Catalysts: Total Synthesis of the Antileishmanial Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrotanzanine B and Ancistroealaine A; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805–2808.
- [129] G. Bringmann, S. Rüdener, T. Bruhn, L. Benson; Total synthesis of the antimalarial naphthylisoquinoline alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-demethylancistrobertsonine C by asymmetric Suzuki cross coupling reaction; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5563–5568.
- [130] T. R. Hoye, L. Mi; Total syntheses of korupensamine C and ancistrobrevine B; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3097–3098.
- [131] T. R. Hoye, M. Chen; Total Synthesis of (*ent*)-Korupensamine D; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3099–3100.
- [132] W. Shamburger; Synthesis of Dioncophylline C Analogs; Masterarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2016**.
- [133] C. J. Bungard, J. C. Morris; First Total Synthesis of the 7,3'-Linked Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladidine; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 631–633.
- [134] B. H. Lipshutz, J. M. Keith; A Stereospecific Intermolecular Biaryl-Coupling Approach to Korupensamine A En Route to the Michellamines; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743–3746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530–3533.
- [135] S. Huang, T. B. Petersen, B. H. Lipshutz; Total synthesis of (+)-korupensamine B via an atropselective intermolecular biaryl coupling; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021–14023.
- [136] K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura; Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Biaryls Utilizing Planar Chiral Arene Chromium Complexes; *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2001**, *59*, 42–49.
- [137] M. U. K. Kamikawa; Stereoselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls Utilizing Planar Chiral (Arene)chromium Complexes; *Synlett* **2000**, *7*, 938–949.
- [138] T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura; Stereoselective Synthesis of Korupensamine A and *ent* -Korupensamine B Utilizing and Identical Planar Chiral Arene Chromium Complex; *Synlett* **2000**, 1141–1144.
- [139] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent; Synthetic approaches to the naphthyl-isoquinoline alkaloids. Part 2. The total synthesis of (–)-*O*-methylancistrocladine and (+)-*O*-methylhamatine and their enantiomers; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, *8*, 845–854.

- [140] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent; Synthetic approaches to the naphthyl-isoquinoline alkaloids. Part 1. Dehydroancistrocladisine; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 8, 841–844.
- [141] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent; Synthetic approaches to the alkaloids of the ancistrocladaceae. Part 3. The total synthesis of (–)-ancistrocladinine - Control of the diastereoisomer excess in the synthesis of axially chiral biaryls; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 9, 2773–2781.
- [142] P. Chau, I. R. Czuba, M. A. Rizzacasa, G. Bringmann, K.-P. Gulden, M. Schäffer; Convergent Synthesis of Naphthylisoquinoline Alkaloids - Total Synthesis of (+)-*O*-Methylancistrocline; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7101–7105.
- [143] G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, W.A. Schenk, K. Kamikawa, M. Uemura; The lactone concept: - a novel approach to the metal-assisted atroposelective construction of axially chiral biaryl systems; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 31–47.
- [144] G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products via Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615–624.
- [145] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler; The Lactone Concept: An Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents; *Synthesis* **1999**, 525–558.
- [146] G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning; The directed synthesis of axially chiral ligands, reagents, catalysts, and natural products: through the lactone methodology; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 49–65.
- [147] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of Biaryls by the ‘Lactone Method’ in Asymmetric Synthesis – The Essentials (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim; **2007**, S. 246–250.
- [148] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning; Atroposelective Total Synthesis of Axially Chiral Biaryl Natural Products; *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563–639.
- [149] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker; Directed joint total synthesis of the three naphthylisoquinoline alkaloids dioncolactone A, dioncopeltine A, and 5'-*O*-demethyldioncophylline A; *Tetrahedron* **1999**, 55, 423–432.
- [150] B. Schwarz; Beiträge zur Ersten Atropisomerenselektiven Synthese von *M*-(-)-Gossypol; Diplomarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **1998**.
- [151] G. Bringmann, N. Manchala, T. Büttner, B. Hertlein-Amslinger, R. Seupel; First Atroposelective Total Synthesis of Enantiomerically Pure Ancistrocladinine and Ancistrocladine; *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9792–9796.

- [152] G. Bringmann, S. Tasler; Oxidative aryl coupling reactions - A biomimetic approach to configurationally unstable or axially chiral biaryl natural products and related bioactive compounds; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 331–343.
- [153] G. Bringmann, W. Saeb, G. François, J. Schlauer; Chemical and enzymic syntheses of anti-HIV michellamines and related dimeric naphthylisoquinolines; *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1998**, *8*, 8–10.
- [154] T. R. Kelly, A. Garcia, F. Lang, J. J. Walsh, K. V. Bhaskar, M. R. Boyd, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, G. Bringmann; Convergent Total Synthesis of the Michellamines; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7621–7624.
- [155] T. R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O. Priest; Total synthesis of michellamines A-C: Important anti-HIV agents; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747–8750.
- [156] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina, M. Schaeffer, K.-P. Gulden, G. Bringmann, A. Y. Lee, J. Clardy; Korupensamines A-D, Novel Antimalarial Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6349–6355.
- [157] G. Bringmann, T. Gulder, M. Reichert, F. Meyer; Ancisheynine, the First *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid: Total Synthesis and Stereochemical Analysis; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037–1040.
- [158] G. Bringmann, F. Pokorny, M. Wenzel, K. Wurm, C. Schneider; Labelled Precursors for Biosynthetic Studies on Naphthylisoquinoline Alkaloids; *J. Lab. Compd. Radiopharm.* **1997**, *39*, 29–38.
- [159] G. Bringmann, J. R. Jansen; Einfache Synthesen nützlicher Diketo-Bausteine für biomimetische Isochinolin- und Naphthalin-Synthesen; *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2116–2125.
- [160] B. Amslinger; Isolierung, Totalsynthese, Stereostruktur und -dynamik neuartiger mono- und dimerer Naphthylisoquinoline; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2013**.
- [161] R. Seupel, B. Hertlein-Amslinger, T. Gulder, P. Stawski, M. Kaiser, R. Brun, G. Bringmann; Directed Synthesis of All Four Pure Stereoisomers of the *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladinium A; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6508–6511.
- [162] K.-H. Kim, C.-H. Cheon; Concise Asymmetric Total Synthesis of *ent*-Ancistrocladinium A; *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2883–2888.
- [163] K.-H. Kim, C.-H. Cheon; Concise catalytic asymmetric total syntheses of ancistrocladinium A and its atropdiastereomer; *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1341–1349.

- [164] H. Rischer, G. Heubl, H. Meimberg, M. Dreyer, H. A. Hadi, G. Bringmann; *Ancistrocladus benomensis* (Ancistrocladaceae): a new species from Peninsular Malaysia; *Blumea* **2005**, *50*, 357–365.
- [165] H. Keng; Observations on *Ancistrocladus tectorius*; *Gard. Bull. Singap.* **1967**, *22*, 113–121.
- [166] H. Keng; Further Observations on *Ancistrocladus tectorius*; *Gard. Bull. Singap.* **1970**, *25*, 235–237.
- [167] M. Y. Siti Munirah; *Ancistrocladus tectorius* (Malaysia); *Flora of Peninsular Malaysia ONLINE* **2007**, *12*, 5.
- [168] G. François, G. Timperman, R. D. Haller, S. Bär, M. A. Isahakia, S. A. Robertson, C. Zhao, N. J. De Souza, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Growth Inhibition of Asexual Erythrocytic Forms of *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* *in vitro* by Naphthylisoquinoline Alkaloid-Containing Extracts of *Ancistrocladus* and *Triphyophyllum* Species; *Int. J. Pharmacognosy* **1997**, *35*, 55–59.
- [169] G. François, T. Steenackers, G. Timperman, L. Aké Assi, R. D. Haller, S. Bär, M. A. Isahakia, S. A. Robertson, C. Zhao, N. J. De Souza, J. Holenz, G. Bringmann; Retarded Development of Exoerythrocytic Stages of the Rodent Malaria Parasite *Plasmodium berghei* in Human Hepatoma Cells by Extracts from Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae Species; *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 29–32.
- [170] I. M. Said, I. B. Ahmad, M. D. Yahya, A. M. Marini; Biological Activity Studies of *Ancistrocladus tectorius*; *Pharmaceutical Biology* **2008**, *39*, 357–363.
- [171] C. Wiart, S. Mogana, S. Khalifah, M. Mahan, S. Ismail, M. Buckle, A. K. Narayana, M. Sulaiman; Antimicrobial screening of plants used for traditional medicine in the state of Perak, Peninsular Malaysia; *Fitoterapia* **2004**, *75*, 68–73.
- [172] S. Tanaka, S. Yoichi, L. Ao, M. Matumoto, K. Morimoto, N. Akimoto, G. Honda, M. Tabata, T. Oshima, T. Masuda, M. Z. bin Asmawi, Z. Ismail, S. M. Yusof, L. B. Din, I. M. Said; Potential immunosuppressive and antiinflammatory activities of Malaysian medicinal plants characterized by reduced cell surface expression of cell adhesion molecules; *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 681–686.
- [173] K. Spelman, R. Aldag, A. Hamman, E. M. Kwasnik, M. A. Mahendra, T. M. Obasi, J. Morse, E. J. Williams; Traditional herbal remedies that influence cell adhesion molecule activity; *Phytother. Res.* **2011**, *25*, 473–483.
- [174] M. Kawami, R. Yumoto, J. Nagai, V. B. Junyaprasert, N. Soonthornchareonnon, D. Patanasethanont, B.-o. Sripanidkulchai, M. Takano; Effect of Thai plant extracts on P-

- glycoprotein function and viability in paclitaxel-resistant HepG2 cells; *Drug metabolism and pharmacokinetics* **2010**, *25*, 155–162.
- [175] G. Bringmann, L. Kinzinger; (+)-Ancistrocline, a naphthylisoquinoline alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3297–3299.
- [176] M. Liu, Z. Su, J. Zhang, Z. Li, H. Hua; Studies on Constituents of Stems and Branches of *Ancistrocladus tectorius*; *Zhongguo Yaoxue Zazhi (Chin. Pharm. J.)* **2008**, *43*, 1060–1063.
- [177] C.-P. Tang, Y.-P. Yang, Y. Zhong, Q.-X. Zhong, H.-M. Wu, Y. Ye; Four New Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1384–1387.
- [178] C.-P. Tang, Z.-Q. Xin, X.-Q. Li, Y. Ye; Two new naphthylisoquinoline alkaloids from stems and leaves of *Ancistrocladus tectorius*; *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 989–994.
- [179] G. Bringmann, G. Zhang, T. Ölschläger, A. Stich, J. Wu, M. Chatterjee, R. Brun; Highly selective antiplasmodial naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus tectorius*; *Phytochemistry* **2013**, *91*, 220–228.
- [180] G. Bringmann, M. Xu, R. Seupel, D. Feineis, J. Wu; Ancistrotectoquinones A and B, the First Quinoid Naphthylisoquinoline Alkaloids, from the Chinese Liana *Ancistrocladus tectorius*; *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 971–976.
- [181] M. Xu, T. Bruhn, B. Hertlein, R. Brun, A. Stich, J. Wu, G. Bringmann; Shuangancistrotectorines A-E, dimeric naphthylisoquinoline alkaloids with three chiral biaryl axes from the Chinese plant *Ancistrocladus tectorius*; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4206–4216.
- [182] G. Bringmann, R. God, M. Schäffer; An Improved Degradation Procedure for Determination of the Absolute Configuration in Chiral Isoquinoline and β -Carboline Derivatives; *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1393–1403.
- [183] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Staerk, J. W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S. B. Christensen; Ancistrotanzanine A, the first 5,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid, and two further, 5,8'-linked related compounds from the newly described species *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1159–1165.
- [184] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistroealaines A and B, Two New Bioactive Naphthylisoquinolines, and Related Naphthoic Acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465–1470.

- [185] Guoliang Zhang; Phytochemical Research on Two *Ancistrocladus* Species, Semi-Synthesis of Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, and Structure Optimization of Antitumoral Naphthoquinones; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2012**.
- [186] A. Montagnac, A. H. A. Hadi, F. Remy, M. Païs; Isoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus tectorius*; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 701–704.
- [187] G. Bringmann, M. Dreyer, H. Rischer, K. Wolf, H. A. Hadi, R. Brun, H. Meimberg, G. Heubl; Ancistrobenomine A, the first naphthylisoquinoline oxygenated at Me-3, and related 5,1'-coupled alkaloids, from the "new" plant species *Ancistrocladus benomensis*; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2058–2062.
- [188] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A.M. Louis; Dioncophylline E from *Dioncophyllum tholonii*, the first 7,3'-coupled Dioncophyllaceous naphthylisoquinoline alkaloid; *Phytochemistry* **2002**, *60*, 389–397.
- [189] M. Unger, M. Dreyer, S. Specker, S. Laug, M. Pelzing, C. Neusüß, U. Holzgrabe, G. Bringmann; Analytical Characterisation of Crude Extracts from an African *Ancistrocladus* Species Using High-Performance Liquid Chromatography and Capillary Electrophoresis Coupled to Ion Trap Mass Spectrometry; *Phytochem. Anal.* **2004**, *15*, 21–26.
- [190] G. Bringmann, M. Ochse; The Atropo-Divergent Preparation of Axially Chiral Biaryls Through the 'Lactone Methodology': Total Synthesis of Korupensamine B; *Synlett* **1998**, 1294-1296.
- [191] G. Bringmann, S. K. Bischof, S. Müller, T. Gulder, C. Winter, A. Stich, H. Moll, M. Kaiser, R. Brun, J. Dreher, K. Baumann; QSAR guided synthesis of simplified antiplasmodial analogs of naphthylisoquinoline alkaloids; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5370–5383.
- [192] S. Bischof; QSAR-geleitete Synthese von strukturell vereinfachten antiplasmodialen Naphthylisochinolininen und Synthese von antiprotozoischen Arylchinolinium-Salzen; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2013**.
- [193] B. O. Handford, W. B. Whalley; Syntheses of Eleutherolic Acid; *J. Chem. Soc.* **1963**, 3896-3897.
- [194] M. A. Rizzacasa and M. V Sargent; The Wittig Reaction of 2-*t*-Butoxycarbonyl-1-methoxycarbonylethylidetriphenylphosphorane: A Surrogate for the Stobbe Reaction; *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1737–1743.
- [195] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura; Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes - A Direct Procedure for Arylboronic Esters; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.

- [196] G. Bringmann, T. A. M. Gulder, M. Reichert, T. Gulder; The online assignment of the absolute configuration of natural products: HPLC-CD in combination with quantum chemical CD calculations; *Chirality* **2008**, *20*, 628–642.
- [197] F. Bracher, W.J. Eisenreich, J. Mühlbacher, M. Dreyer, G. Bringmann; Saludimerines A and B, Novel-Type Dimeric Alkaloids with Stereogenic Centers and Configurationally Semistable Biaryl Axes; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8602–8608.
- [198] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Ancistrocladine, a Novel Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Ind. J. Chem.* **1970**, *8*, 567–568.
- [199] J. S. Brusnahan; Total Synthesis of Ancistrotanzanine A; PhD Thesis, University of Adelaide, Adelaide, **2009**.
- [200] T. Büttner; Total Synthesis of Mono- and Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids and Isolation of Acetogenic Secondary Metabolites from Root Cultures of *Triphyophyllum peltatum*; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2013**.
- [201] G. Bringmann, M. Rübenacker, P. Vogt, H. Busse, L. Aké Assi, K. Peters, H. von Schnering; Dioncopeltine A and Dioncolactone A: Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1691–1696.
- [202] P. Seufert; *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide: Chemotaxonomische Marker für *Ancistrocladus*-Species?; Masterarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2016**.
- [203] I. Kajahn; Kopplungsmethoden in der Naturstoffanalytik Untersuchungen an *Arabidopsis thaliana* und an *Ancistrocladus*-Pflanzen; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [204] Eintrag zu Chloromethyl methyl ether im Classification and Labelling Inventory der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA), zu finden unter <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/49516> (Zugriff 14.03.2018).
- [205] Y. Hemberger, G. Zhang, R. Brun, M. Kaiser, G. Bringmann; Highly antiplasmodial non-natural oxidative products of dioncophylline A - Synthesis, absolute configuration, and conformational stability; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14507–14518.
- [206] N. Civjan (Ed.); *Natural products in chemical biology*, Wiley, Hoboken, N.J **2012**.
- [207] J. Stöckigt, Z. Chen, M. Ruppert; Enzymatic and chemo-enzymatic approaches towards natural and non-natural alkaloids - Indoles, isoquinolines, and others; *Top. Curr. Chem.* **2010**, *297*, 67–103.

- [208] C.-L. Kuo, C.-W. Chi, T.-Y. Liu; The anti-inflammatory potential of berberine *in vitro* and *in vivo*; *Cancer Lett.* **2004**, *203*, 127–137.
- [209] Y. Kaneda, M. Torii, T. Tanaka, M. Aikawa; *In vitro* effects of berberine sulphate on the growth and structure of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1991**, *85*, 417–425.
- [210] S. K. Kulkarni, A. Dhir; Berberine - A plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders; *PTR* **2010**, *24*, 317–324.
- [211] L. Zhou, Y. Yang, X. Wang, S. Liu, W. Shang, G. Yuan, F. Li, J. Tang, M. Chen, J. Chen; Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin; *Metabolism* **2007**, *56*, 405–412.
- [212] M. Asai, N. Iwata, A. Yoshikawa, Y. Aizaki, S. Ishiura, T. C. Saido, K. Maruyama; Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease Abeta secretion; *Biochem. Biophys. Res. Com.* **2007**, *352*, 498–502.
- [213] F. Zhu, C. Qian; Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease; *BMC Neurosci.* **2006**, *7*, 78.
- [214] C. W. Lau, X. Q. Yao, Z. Y. Chen, W. H. Ko, Y. Huang; Cardiovascular actions of berberine; *Cardiovas. Drug Rev.* **2001**, *19*, 234–244.
- [215] J. Sánchez-Chapula; Increase in action potential duration and inhibition of the delayed rectifier outward current IK by berberine in cat ventricular myocytes; *Br. J. Pharm.* **1996**, *117*, 1427–1434.
- [216] Y. Sun, K. Xun, Y. Wang, X. Chen; A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs; *Anticancer drugs* **2009**, *20*, 757–769.
- [217] X. Li, A. Zhang, H. Sun, Z. Liu, T. Zhang, S. Qiu, L. Liu, X. Wang; Metabolic characterization and pathway analysis of berberine protects against prostate cancer; *Oncotarget* **2017**, *8*, 65022–65041.
- [218] M. Meng, S. Geng, Z. Du, J. Yao, Y. Zheng, Z. Li, Z. Zhang, J. Li, Y. Duan, G. Du; Berberine and cinnamaldehyde together prevent lung carcinogenesis; *Oncotarget* **2017**, *8*, 76385–76397.
- [219] S. K. Mantena, S. D. Sharma, S. K. Katiyar; Berberine inhibits growth, induces G1 arrest and apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells by regulating Cdk1-Cdk-cyclin cascade, disruption of mitochondrial membrane potential and cleavage of caspase 3 and PARP; *Carcinogenesis* **2006**, *27*, 2018–2027.

- [220] S. Okubo, T. Uto, A. Goto, H. Tanaka, T. Nishioku, K. Yamada, Y. Shoyama; Berberine Induces Apoptotic Cell Death via Activation of Caspase-3 and -8 in HL-60 Human Leukemia Cells - Nuclear Localization and Structure-Activity Relationships; *Am. J. Chin. Med.* **2017**, *45*, 1497–1511.
- [221] P. Jabbarzadeh Kaboli, A. Rahmat, P. Ismail, K.-H. Ling; Targets and mechanisms of berberine, a natural drug with potential to treat cancer with special focus on breast cancer; *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *740*, 584–595.
- [222] Y. Zhao, L. Cui, Y. Pan, D. Shao, X. Zheng, F. Zhang, H. Zhang, K. He, L. Chen; Berberine inhibits the chemotherapy-induced repopulation by suppressing the arachidonic acid metabolic pathway and phosphorylation of FAK in ovarian cancer; *Cell Prolif.* **2017**, *50*.
- [223] J. Tang, Y. Feng, S. Tsao, N. Wang, R. Curtain, Y. Wang; Berberine and Coptidis rhizoma as novel antineoplastic agents - A review of traditional use and biomedical investigations; *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *126*, 5–17.
- [224] A. Shirwaikar, A. Shirwaikar, K. Rajendran, I. S. R. Punitha; *In vitro* antioxidant studies on the benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine; *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 1906–1910.
- [225] I. Naasani, H. Seimiya, T. Yamori, T. Tsuruo; FJ5002 - A potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis; *Cancer Res.* **1999**, *59*, 4004–4011.
- [226] S.-N. Lo, C.-W. Wang, Y.-S. Chen, C.-C. Huang, T.-S. Wu, L.-A. Li, I.-J. Lee, Y.-F. Ueng; Berberine Activates Aryl Hydrocarbon Receptor but Suppresses CYP1A1 Induction through miR-21-3p Stimulation in MCF-7 Breast Cancer Cells; *Molecules* **2017**, *22*.
- [227] K. W. Bentley; *The Isoquinoline Alkaloids*, Harwood Academic Publisher, United Kingdom, India, **1998**.
- [228] K. W. Bentley; β -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids; *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 395–424.
- [229] E. Breitmaier; *Alkaloide - Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, Verlag B. G. Teubner, Stuttgart, Leipzig, Wiesbaden, **2002**.
- [230] T. M. Kutchan, H. Dittrich, D. Bracher, M. H. Zenk; Enzymology and molecular biology of alkaloid biosynthesis; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5945–5954.
- [231] D. R. Dalton; The Alkaloids: the Fundamental Chemistry - a Biogenetic Approach; in *Studies in organic chemistry* (Hrsg.: P. G. Gassman), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, **1979**, S. 177-411.

- [232] P. M. Dewick; *Medicinal Natural Products*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 315-326.
- [233] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Rückert, J. Schlauer; The Polyketide Folding Mode in the Biogenesis of Isoshinanolone and Plumbagin from *Ancistrocladus heyneanus* (Ancistrocladaceae); *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8445–8448.
- [234] G. Bringmann, H. Rischer, J. Schlauer, L. Aké Assi; *In Vitro* Propagation of *Ancistrocladus abbreviatus* Airy Shaw (Ancistrocladaceae); *Plant Cell, Tissue Organ Cult.* **1999**, *57*, 71–73.
- [235] G. Bringmann, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Schlauer, L. Aké Assi; Droserone from cell cultures of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and its biosynthetic origin; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 339–343.
- [236] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Grüne, J. Schlauer; A New Biosynthetic Pathway to Alkaloids in Plants: Acetogenic Isoquinolines; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464–1466.
- [237] J. Schlauer, M. Rückert, B. Wiesen, M. Herderich, L. Aké Assi, R. D. Haller, S. Bär, K.-U. Fröhlich, G. Bringmann; Characterization of Enzymes from *Ancistrocladus* (Ancistrocladaceae) and *Triphyophyllum* (Dioncophyllaceae) Catalyzing Oxidative Coupling of Naphthylisoquinoline Alkaloids to give Michellamines; *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *350*, 87–94.
- [238] E. T. Wurtzel, T. M. Kutchan; Plant metabolism, the diverse chemistry set of the future; *Science* **2016**, *353*, 1232–1236.
- [239] Homepage des Instituts für Pharmazie der Universität Leipzig; Pharmazeutischen Biologie, zu finden unter <https://pharmazie.medizin.uni-leipzig.de/index.php?id=4184> (Zugriff 27.03.2018).
- [240] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The Alkaloids of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Chimia* **1998**, *52*, 18–28.
- [241] G. Bringmann, W. Saeb, R. God, M. Schäffer, G. François, K. Peters, E.-M. Peters, P. Proksch, K. Hostettmann, L. Aké Assi; 5'-O-Demethyldioncophylline A, a New Antimalarial Alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1667–1673.
- [242] G. Bringmann, K. Messer, B. Schwöbel, R. Brun, L. Aké Assi; Habropetaline A, an Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 345–349.

- [243] G. Bringmann, M. Rübenacker, T. Geuder, L. Aké Assi; Dioncophylline B, a Naphthylisoquinoline Alkaloid with a New Coupling Type from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3845–3847.
- [244] G. Bringmann, M. Rübenacker, R. Weirich, L. Aké Assi; Dioncophylline C from the Roots of *Triphyophyllum peltatum*, the First 5,1'-Coupled Dioncophyllaceae Alkaloid; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4019–4024.
- [245] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, T. Bruhn, R. Brun, T. Heimberger, T. Stühmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Antitumoral Dioncoquinones and Ancistroquinones from cell cultures of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and *Ancistrocladus abbreviatus* (Ancistrocladaceae); *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2501–2509.
- [246] G. Bringmann, A. Irmer, T. Büttner, A. Schaumlöffel, G. Zhang, R. Seupel, D. Feineis, K. Fester; Axially Chiral Dimeric Naphthalene and Naphthoquinone Metabolites, from Root Cultures of the West African Liana *Triphyophyllum peltatum*; *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2094–2103.
- [247] L. M. Passolt; Molekularbiologische und biochemische Untersuchungen zur Rolle der O-Methyltransferase bei der Biogenese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden in *Triphyophyllum peltatum*; Diplomarbeit, Universität Leipzig, Leipzig, **2015**.
- [248] S. Mongkolsuk, C. Sdarwonvivat; 3-Methylnaphthalene-1,8-diol from *Diospyros mollis*; *J. Chem. Soc.* **1965**, 1533.
- [249] G. Bringmann, A. Irmer, S. Rüdener, J. Mutanyatta-Comar, R. Seupel, D. Feineis; 5'-O-Methyldioncophylline D, a 7,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid from callus cultures of *Triphyophyllum peltatum*, and its biosynthesis from a late-stage tetrahydroisoquinoline precursor; *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2906–2912.
- [250] Pressemitteilung der Global Industry Analysts Inc; Global Chiral Technology Market to Reach US\$ 5.1 Billion by 2017, According to New Report by Global Industry Analysts, Inc; California **2012**, zu finden unter http://www.prweb.com/releases/chiral_technology/chiral_separation/prweb9369455.htm (Zugriff 27.03.2018).
- [251] I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell; Putting chirality to work: The strategy of chiral switches; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753–768.
- [252] E. J. Ariëns; Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology; *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663–668.
- [253] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy; Chiral Drugs: An Overview; *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85–100.

- [254] B. Kasprzyk-Hordern; Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4466–4503.
- [255] A. K. Scott; Stereoisomers and Drug Toxicity. The Value of Single Stereoisomer Therapy; *Drug Saf.* **1993**, *8*, 149–159.
- [256] Beate Kirk; *Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe? Zur Geschichte des Arzneistoffs Thalidomid. Mit einem Geleitwort von Christoph Friedrich*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart **1999**.
- [257] N. L.-S. Thomas Großbölting; *Contergan. Hintergründe und Folgen eines Arzneimittel-Skandals*, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, **2017**.
- [258] S. Wnendt, K. Zwingenberger; Thalidomide's chirality; *Nature* **1997**, *385*, 303–304.
- [259] M. Reist, P. A. Carrupt, E. Francotte, B. Testa; Chiral inversion and hydrolysis of thalidomide: Mechanisms and catalysis by bases and serum albumin, and chiral stability of teratogenic metabolites; *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1521–1528.
- [260] N. Chhabra, M. L. Aseri, D. Padmanabhan; A review of drug isomerism and its significance; *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* **2013**, *3*, 16–18.
- [261] M. Busson; Update on ibuprofen: review article; *J. Int. Med. Res.* **1986**, *14*, 53–62.
- [262] T. S. Tracy, S. D. Hall; Metabolic inversion of (*R*)-ibuprofen. Epimerization and hydrolysis of ibuprofenyl-coenzyme A; *Drug Metab. Dispos.* **1992**, *20*, 322–327.
- [263] C.-S. Chen, W.-R. Shieh, P.-H. Lu, S. Harriman, C.-Y. Chen; Metabolic stereoisomeric inversion of ibuprofen in mammals; *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1078*, 411–417.
- [264] C. Reichel, R. Brugger, H. Bang, G. Geisslinger, K. Brune; Molecular Cloning and Expression of a 2-Arylpropionyl-Coenzyme A Epimerase: A Key Enzyme in the Inversion Metabolism of Ibuprofen; *Mol. Pharmacol.* **1997**, *51*, 576–582.
- [265] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. R. Dai, J. H. Cardellina, R. J. Gulakowski, J. B. McMahon, M. Schäffer, M. Stahl, K. P. Gulden, G. Bringmann, G. François, M. R. Boyd; Michellamines D-F, new HIV-inhibitory dimeric naphthylisoquinoline alkaloids, and korupensamine E, a new antimalarial monomer, from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 677–683.
- [266] G. Bringmann, C. Günther, W. Saeb, J. Mies, A. Wickramasinghe, V. Mudogo, R. Brun; Ancistolikokines A–C: New 5,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus likoko*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1333–1337.
- [267] T. Gulder; Neuartige Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten: *N,C*-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.

- [268] P. Stawski; Studien zur gezielten Synthese von Ancistrocladinium A durch atropselektive Bischler-Napieralski-Reaktion; Diplomarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2008**.
- [269] S. Nwaka, B. Ramirez, R. Brun, L. Maes, F. Douglas, R. Ridley; Advancing drug innovation for neglected diseases-criteria for lead progression; *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2009**, *3*, e440.
- [270] H. Kubinyi; Leitstrukturen – der Start zum Arzneimittel; *ÖAZ* **2006**, *60*, 1112–1115.
- [271] W. Sneader; The discovery of aspirin - A reappraisal; *BMJ* **2000**, *321*, 1591–1594.
- [272] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, A. Wegehaupt, C. Albert, C. Rikanovic, L. Schaefflein, A. Frank, M. Schultheis, M. Unger, U. Holzgrabe, G. Bringmann, H. Moll; Structure- Activity Relationship and Studies on the Molecular Mechanism of Leishmanicidal *N,C*-Coupled Arylisoquinolinium Salts; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 626–636.
- [273] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, T. A. M. Gulder, G. Vollmers, G. Bringmann, H. Moll; Alterations to the structure of *Leishmania major* induced by *N*-arylisoquinolines correlate with compound accumulation and disposition; *J. Med. Microbiol.* **2010**, *59*, 69–75.
- [274] C. R. Albert; *N,C*-verknüpfte Arylisoquinoline: Synthese und Optimierung der biologischen Aktivitäten sowie Strukturaufklärung von Naturstoffen durch HPLC-NMR- und HPLC-MS/MS-Kopplung; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2013**.
- [275] L. Kötzner; Synthese neuartiger doppelter *N,C*-verknüpfter Naphthyldihydroisochinoline; Masterarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2012**.
- [276] G. C. Terstappen, C. Schlüpen, R. Raggiaschi, G. Gaviraghi; Target deconvolution strategies in drug discovery; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 891–903.
- [277] S. Ziegler, V. Pries, C. Hedberg, H. Waldmann; Target identification for small bioactive molecules - Finding the needle in the haystack; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2808–2859; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2744–2792.
- [278] M. Clamp, B. Fry, M. Kamal, X. Xie, J. Cuff, M. F. Lin, M. Kellis, K. Lindblad-Toh, E. S. Lander; Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 19428–19433.
- [279] B. J. Leslie, P. J. Hergenrother; Identification of the cellular targets of bioactive small organic molecules using affinity reagents; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1347–1360.
- [280] P. C. Trippier; Synthetic strategies for the biotinylation of bioactive small molecules; *ChemMedChem* **2013**, *8*, 190–203.
- [281] N. M. Green; Avidin - The use of [¹⁴C]biotin for kinetic studies and for assay; *Biochem. J.* **1963**, *89*, 585–591.

- [282] A. Scholten, M. K. Poh, T. A. B. van Veen, B. van Breukelen, M. A. Vos, A. J. R. Heck; Analysis of the cGMP/cAMP interactome using a chemical proteomics approach in mammalian heart tissue validates sphingosine kinase type 1-interacting protein as a genuine and highly abundant AKAP; *J. Proteome Res.* **2006**, *5*, 1435–1447.
- [283] H. Dückert, V. Pries, V. Khedkar, S. Menninger, H. Bruss, A. W. Bird, Z. Maliga, A. Brockmeyer, P. Janning, A. Hyman, S. Grimme, M. Schürmann, H. Preut, K. Hübel, S. Ziegler, K. Kumar, H. Waldmann; Natural product-inspired cascade synthesis yields modulators of centrosome integrity; *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *8*, 179–184.
- [284] S. Basu, B. Ellinger, S. Rizzo, C. Deraeve, M. Schürmann, H. Preut, H.-D. Arndt, H. Waldmann; Biology-oriented synthesis of a natural-product inspired oxepane collection yields a small-molecule activator of the Wnt-pathway; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6805–6810.
- [285] T. Knoth, K. Warburg, C. Katzka, A. Rai, A. Wolf, A. Brockmeyer, P. Janning, T. F. Reubold, S. Eschenburg, D. J. Manstein, K. Hübel, M. Kaiser, H. Waldmann; The Ras pathway modulator melophlin A targets dynamins; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7376–7381; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7240–7245.
- [286] N. Sin, L. Meng, M. Q. Wang, J. J. Wen, W. G. Bornmann, C. M. Crews; The anti-angiogenic agent fumagillin covalently binds and inhibits the methionine aminopeptidase, MetAP-2; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 6099–6103.
- [287] J. E. Wulff, R. Siegrist, A. G. Myers; The natural product avrainvillamide binds to the oncoprotein nucleophosmin; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14444–14451.
- [288] C. P. Toseland; Fluorescent labeling and modification of proteins; *J. Chem. Biol.* **2013**, *6*, 85–95.
- [289] R. Bartzatt; Fluorescent labeling of drugs and simple organic compounds containing amine functional groups, utilizing dansyl chloride in Na₂CO₃ buffer; *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2001**, *45*, 247–253.
- [290] T. K. Kumar, B. Raman, C. M. Rao; Fluorescent staining for proteins on polyacrylamide gels with 5-dimethylamino-1-naphthalenesulfonyl chloride (dansyl chloride); *J. Biochem. Biophys. Methods* **1995**, *30*, 79–84.
- [291] M. S. T. Gonçalves; Fluorescent labeling of biomolecules with organic probes; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190–212.
- [292] S. A. Fleming; Chemical reagents in photoaffinity labeling; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12479–12520.

- [293] G. Dormán, G. D. Prestwich; Using photolabile ligands in drug discovery and development; *Trends Biotechnol.* **2000**, *18*, 64–77.
- [294] F. Kotzyba-Hibert, I. Kapfer, M. Goeldner; Recent Trends in Photoaffinity Labeling; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1391–1408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1296–1312.
- [295] G. X. Yang, X. Li, M. Snyder; Investigating metabolite-protein interactions - An overview of available techniques; *Methods* **2012**, *57*, 459–466.
- [296] W. Zhu, J. W. Smith, C.-M. Huang; Mass spectrometry-based label-free quantitative proteomics; *J. Biomed. Biotechnol.* **2010**, *2010*, 840518.
- [297] M. Rusch, T. J. Zimmermann, M. Bürger, F. J. Dekker, K. Görmer, G. Triola, A. Brockmeyer, P. Janning, T. Böttcher, S. A. Sieber, I. R. Vetter, C. Hedberg, H. Waldmann; Identification of acyl protein thioesterases 1 and 2 as the cellular targets of the Ras-signaling modulators palmostatin B and M; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10012–10016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9838–9842.
- [298] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless; Click Chemistry - Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [299] J. E. Moses, A. D. Moorhouse; The growing applications of click chemistry; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262.
- [300] J. E. Hein, V. V. Fokin; Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond - New reactivity of copper(I) acetylides; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.
- [301] K. F. Schwedhelm, M. Horstmann, J. H. Faber, Y. Reichert, G. Bringmann, C. Faber; The novel antimalarial compound dioncophylline C forms a complex with heme in solution; *ChemMedChem* **2007**, *2*, 541–548.
- [302] G. Bringmann, C. M. Gampe, Y. Reichert, T. Bruhn, J. H. Faber, M. Mikyna, M. Reichert, M. Leippe, R. Brun, C. Gelhaus; Synthesis and pharmacological evaluation of fluorescent and photoactivatable analogues of antiplasmodial naphthylisoquinolines; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6104–6115.
- [303] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow, L. Aké Assi; On the structure of the dioncophyllaceae alkaloids dioncophylline a (“triphyophylline”) and “O-Methyl-Triphyophylline”; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639–642.
- [304] G. Bringmann, J. R. Jansen, H. Reuscher, M. Rübenacker, K. Peters, H. G. von Schnering; First total synthesis of (–)-dioncophylline A (“Triphyophylline”) and of selected stereoisomers - Complete (revised) stereostructure; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 643–646.

- [305] N. Stiefl, G. Bringmann, C. Rummey, K. Baumann; Evaluation of extended parameter sets for the 3D-QSAR technique MaP: Implications for interpretability and model quality exemplified by antimalarially active naphthylisoquinoline alkaloids; *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2003**, *17*, 347–365.
- [306] G. Bringmann, C. Rummey; 3D QSAR investigations on antimalarial naphthylisoquinoline alkaloids by comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA), based on different alignment approaches; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 304–316.
- [307] P. Grad; Biotinylierung von Dioncophyllin A zur Aufklärung des antitumorale Wirkmechanismus; Masterarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2017**.
- [308] J. Weinmann; Synthesis of Biotinylated Dioncophyllin A Derivatives and Their Use for Target Identification; Masterarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2017**.
- [309] G. Bergner, C. R. Albert, M. Schiller, G. Bringmann, T. Schirmeister, B. Dietzek, S. Niebling, S. Schlücker, J. Popp; Quantitative detection of C-deuterated drugs by CARS microscopy and Raman microspectroscopy; *Analyst* **2011**, *136*, 3686–3693.
- [310] A. Ponte-Sucre, J. H. Faber, T. Gulder, I. Kajahn, S. E. H. Pedersen, M. Schultheis, G. Bringmann, H. Moll; Activities of Naphthylisoquinoline Alkaloids and Synthetic Analogs against *Leishmania major*; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 188–194.
- [311] L. Liang, D. Astruc; The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview; *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.
- [312] H. C. Kolb, K. B. Sharpless; The growing impact of click chemistry on drug discovery; *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128–1137.
- [313] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani; Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes; *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278–308.
- [314] P. Vlieghe, V. Lisowski, J. Martinez, M. Khrestchatsky; Synthetic therapeutic peptides: Science and market; *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 40–56.
- [315] M. Whiting, J. Muldoon, Y.-C. Lin, S. M. Silverman, W. Lindstrom, A. J. Olson, H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, J. H. Elder, V. V. Fokin; Inhibitors of HIV-1 protease by using *in situ* click chemistry; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1463–1467; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1435–1439.

- [316] P. Kele, X. Li, M. Link, K. Nagy, A. Herner, K. Lorincz, S. Béni, O. S. Wolfbeis; Clickable fluorophores for biological labeling - with or without copper; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3486–3490.
- [317] A. Deiters, T. A. Cropp, M. Mukherji, J. W. Chin, J. C. Anderson, P. G. Schultz; Adding amino acids with novel reactivity to the genetic code of *Saccharomyces cerevisiae*; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782–11783.
- [318] W. Li, J. A. Yoon, K. Matyjaszewski; Dual-reactive surfactant used for synthesis of functional nanocapsules in miniemulsion; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7823–7825.
- [319] S. Areti, S. Bandaru, D. S. Yarramala, C. P. Rao; Optimizing the Electron-Withdrawing Character on Benzenesulfonyl Moiety Attached to a Glyco-Conjugate to Impart Sensitive and Selective Sensing of Cyanide in HEPES Buffer and on Cellulose Paper and Silica Gel Strips; *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 12396–12403.
- [320] T.-B. Yu, J. Z. Bai, Z. Guan; Cycloaddition-promoted self-assembly of a polymer into well-defined beta sheets and hierarchical nanofibrils; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1117–1121; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1097–1101.
- [321] K. A. Smith, Y.-H. Lin, D. B. Dement, J. Strzalka, S. B. Darling, D. L. Pickel, R. Verduzco; Synthesis and Crystallinity of Conjugated Block Copolymers Prepared by Click Chemistry; *Macromolecules* **2013**, *46*, 2636–2645.
- [322] A. Takemiya, J. F. Hartwig; Palladium-catalyzed synthesis of aryl ketones by coupling of aryl bromides with an acyl anion equivalent; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14800–14801.
- [323] J. Wegner, S. V. Ley, A. Kirschning, A.-L. Hansen, J. M. Garcia, I. R. Baxendale; A total synthesis of millingtonine A; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 696–699.
- [324] G. V. Sagar Reddy, G. V. Rao, R. V. K. Subramanyam, D. S. Iyengar; A New Novel and Practical One Pot Methodology for Conversion of Alcohols to Amines; *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2233–2237.
- [325] R. Appel; Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage; *Angew. Chem.* **1975**, *14*, 801–811.
- [326] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal; Global cancer statistics, 2012; *CA-Cancer J. Clin.* **2015**, *65*, 87–108.
- [327] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, F. Bray; Cancer incidence and mortality worldwide - Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; *Int. J. Cancer* **2015**, *136*, E359-86.

- [328] B. Mansoori, A. Mohammadi, S. Davudian, S. Shirjang, B. Baradaran; The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance - A Brief Review; *Adv. Pharm. Bull.* **2017**, *7*, 339–348.
- [329] D. B. Longley, P. G. Johnston; Molecular mechanisms of drug resistance; *J. Pathol.* **2005**, *205*, 275–292.
- [330] R. Yuan, Y. Hou, W. Sun, J. Yu, X. Liu, Y. Niu, J.-J. Lu, X. Chen; Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy - A review; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2017**, *1401*, 19–27.
- [331] S. Coseri; Natural products and their analogues as efficient anticancer drugs; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 560–571.
- [332] A. G. Ravelo, A. Estévez-Braun, H. Chávez-Orellana, E. Pérez-Sacau, D. Mesa-Siverio; Recent studies on natural products as anticancer agents; *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 241–265.
- [333] J. Dinic, A. Podolski-Renic, T. Stankovic, J. Bankovic, M. Pesic; New Approaches With Natural Product Drugs for Overcoming Multidrug Resistance in Cancer; *Curr. Pharm. Des.* **2015**, *21*, 5589–5604.
- [334] F. Esmá, M. Salvini, R. Troia, M. Boccadoro, A. Larocca, C. Pautasso; Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma; *Expert Opin. Pharmacother.* **2017**, *18*, 1127–1136.
- [335] U. D. Bayraktar, Q. Bashir, M. Qazilbash, R. E. Champlin, S. O. Ciurea; Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation; *Biol. Blood Marrow Transplant.* **2013**, *19*, 344–356.
- [336] S. Awale, J. Lu, S. K. Kalauni, Y. Kurashima, Y. Tezuka, S. Kadota, H. Esumi; Identification of arctigenin as an antitumor agent having the ability to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation; *Cancer Res.* **2006**, *66*, 1751–1757.
- [337] K. Izuishi, K. Kato, T. Ogura, T. Kinoshita, H. Esumi; Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: Possible new biochemical target for cancer therapy; *Cancer Res.* **2000**, *60*, 6201–6207.
- [338] J. Magolan, M. J. Coster; Targeting the resistance of pancreatic cancer cells to nutrient deprivation: Anti-austerity compounds; *Curr. Drug Deliv.* **2010**, *7*, 355–369.
- [339] E. Köster; Synthese von Biotin-markiertem Ancistrocladinium A; Bachelorarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2016**.
- [340] B. He, S. Velaparthy, G. Pieffet, C. Pennington, A. Mahesh, D. L. Holzle, M. Brunsteiner, R. van Breemen, S. Y. Blond, P. A. Petukhov; Binding ensemble profiling

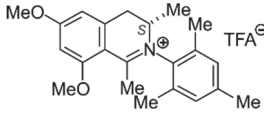
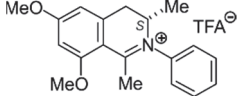
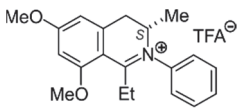
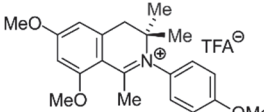
- with photoaffinity labeling (BEProFL) approach: Mapping the binding poses of HDAC8 inhibitors; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7003–7013.
- [341] X. Cheng, G. Zhang, R. Seupel, D. Feineis, D. Brännert, M. Chatterjee, A. Schlosser, G. Bringmann; Epoxides related to dioncoquinone B: Synthesis, activity against multiple myeloma cells, and search for the target protein; *Tetrahedron* **2018**, doi: 10.1016/j.tet.2018.04.056.
- [342] M. Meldal, C. W. Tornøe; Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [343] S. C.-W. Lee, O. Abdel-Wahab; Therapeutic targeting of splicing in cancer; *Nat. Med.* **2016**, *22*, 976–986.
- [344] D. Kaida, H. Motoyoshi, E. Tashiro, T. Nojima, M. Hagiwara, K. Ishigami, H. Watanabe, T. Kitahara, T. Yoshida, H. Nakajima, T. Tani, S. Horinouchi, M. Yoshida; Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA; *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 576–583.
- [345] A. Argiris, M. V. Karamouzis, D. Raben, R. L. Ferris; Head and neck cancer; *Lancet* **2008**, *371*, 1695–1709.
- [346] S. Y. Shin, J. M. Lee, M. S. Lee, D. Koh, H. Jung, Y. Lim, Y. H. Lee; Targeting Cancer Cells via the Reactive Oxygen Species-Mediated Unfolded Protein Response with a Novel Synthetic Polyphenol Conjugate; *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 4302–4313.
- [347] C. R. Leemans, B. J. M. Braakhuis, R. H. Brakenhoff; The molecular biology of head and neck cancer; *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 9–22.
- [348] M. O. O. Elicin; The latest prospects of investigational drugs for head and neck cancer; *Expert Opin. Investig. Drugs* **2017**, *26*, 265–268.
- [349] L. Raj, T. Ide, A. U. Gurkar, M. Foley, M. Schenone, X. Li, N. J. Tolliday, T. R. Golub, S. A. Carr, A. F. Shamji, A. M. Stern, A. Mandinova, S. L. Schreiber, S. W. Lee; Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS; *Nature* **2011**, *475*, 231–234.
- [350] P. Huang, L. Feng, E. A. Oldham, M. J. Keating, W. Plunkett; Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells; *Nature* **2000**, *407*, 390–395.
- [351] P. T. Schumacker; Reactive oxygen species in cancer cells: live by the sword, die by the sword; *Cancer Cell* **2006**, *10*, 175–176.
- [352] D. Trachootham, J. Alexandre, P. Huang; Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach?; *Natl. Rev.* **2009**, *8*, 579–591.

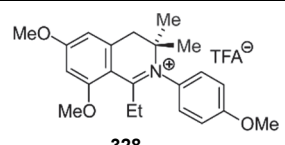
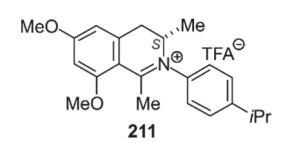
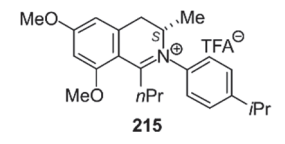
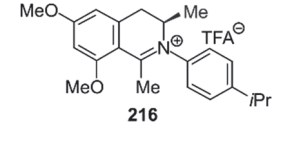
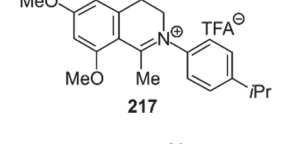
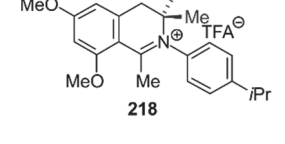
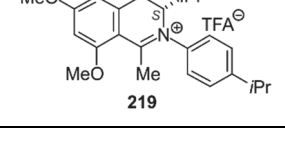
- [353] E. H. Kim, H. Jang, J.-L. Roh; A Novel Polyphenol Conjugate Sensitizes Cisplatin-Resistant Head and Neck Cancer Cells to Cisplatin via Nrf2 Inhibition; *Mol. Cancer Ther.* **2016**, *15*, 2620–2629.
- [354] B. A. Egan, M. Paradowski, L. H. Thomas, R. Marquez; Regiocontrolled rearrangement of isobenzofurans; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2086–2089.
- [355] M. Pohmakotr, K. H. Geiss, D. Seebach; Anwendung der Magnesiumderivate von Thioacrolein-Dianionen zur Synthese schwefelfreier Verbindungen (Vinyl- und Divinylepoxide, Acylcyclopentene); *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1420–1439.
- [356] M. Keenan, M. J. Abbott, P. W. Alexander, T. Armstrong, W. M. Best, B. Berven, A. Botero, J. H. Chaplin, S. A. Charman, E. Chatelain, T. W. von Geldern, M. Kerfoot, A. Khong, T. Nguyen, J. D. McManus, J. Morizzi, E. Ryan, I. Scandale, R. A. Thompson, S. Z. Wang, K. L. White; Analogues of fenarimol are potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* and are efficacious in a murine model of Chagas disease; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4189–4204.
- [357] S. O. Simonetti, E. L. Larghi, T. S. Kaufman; Alternate and Step-Economic Synthesis of the β -Methylstyrene Chelating Pre-ligand of the Hoveyda-Grubbs' II Catalyst; *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*, 227–231.
- [358] D. Hwang, J. Hyun, G. Jo, D. Koh, Y. Lim; Synthesis and complete assignment of NMR data of 20 chalcones; *Magn. Res. Chem.* **2011**, *49*, 41–45.

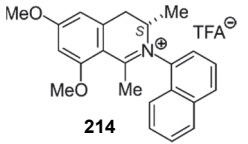
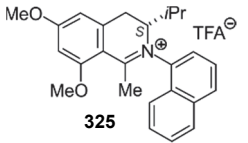
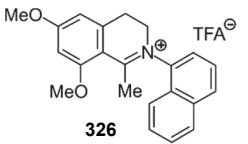
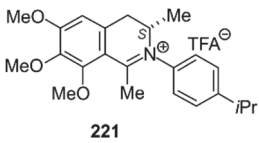
11 Anhang

Aktivitäten der Aryl- und Naphthylisochinolinium-Salze gegen protozoische Erreger

Tabelle 34. Aktivitäten der Aryl- und Naphthylisochinoline gegen die protozoischen Erreger *T. brucei rhodesiense*, *T. cruzi*, *L. donovani* und *P. falciparum* (NF54 und K1) sowie Zytotoxizitäten gegen L6-Mauszellen.

Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM]					Zytotoxizität (L6) ^f
	<i>T. brucei</i> <i>rhodesiense</i> ^a	<i>T. cruzi</i> ^b	<i>L. donovani</i> ^c	<i>P. falciparum</i>		
				NF54 ^d	K1 ^e	
 212	0.184 (97.6)	1.318 (13.6)	0.237 (75.8)	0.144 (124.7)	0.111 (161.8)	17.96
 209	14.97 (5.9)	28.41 (3.1)	-	0.410 (214.3)	0.297 (295.8)	87.86
 324	3.590 (28.9)	15.94 (6.5)	-	0.812 (127.6)	0.770 (134.5)	103.6
 327	3.650 (0.3)	1.367 (0.8)	1.868 (0.6)	0.406 (2.8)	-	1.123

 <p>328</p>	0.552 (0.5)	0.712 (0.4)	0.903 (0.3)	0.246 (1.2)	-	0.297
 <p>211</p>	1.380 (5.0)	4.585 (1.5)	1.606 (4.3)	0.193 (35.5)	0.093 (73.6)	6.844
 <p>215</p>	0.081 (43.0)	1.333 (2.6)	1.619 (2.1)	0.223 (15.6)	0.096 (36.3)	3.48
 <p>216</p>	0.443 (0.7)	1.723 (0.2)	1.165 (0.3)	0.261 (1.2)	0.142 (2.2)	0.306
 <p>217</p>	1.836 (11.6)	11.247 (1.9)	7.269 (2.9)	0.423 (50.4)	0.192 (111.1)	21.328
 <p>218</p>	0.161 (0.5)	0.082 (0.9)	0.131 (0.6)	0.095 (0.8)	-	0.073
 <p>219</p>	0.163 (29.6)	0.576 (8.4)	0.488 (9.9)	0.045 (107.5)	0.058 (83.1)	4.817

 <p>214</p>	0.579 (55.8)	5.093 (6.3)	0.394 (81.9)	0.790 (40.9)	0.935 (34.5)	32.28
 <p>325</p>	0.080 (96.7)	2.195 (3.5)	0.129 (59.8)	0.096 (90.2)	0.217 (35.6)	7.733
 <p>326</p>	0.613 (31.1)	4.759 (4.0)	0.305 (62.5)	0.572 (33.3)	0.694 (27.5)	19.08
 <p>221</p>	1.337 (3.1)	7.871 (0.5)	4.694 (0.9)	0.644 (6.5)	0.368 (11.4)	4.195

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Zeit der Durchführung dieser Arbeit in fachlicher oder menschlicher Hinsicht unterstützt haben.

Dabei danke ich von ganzem Herzen ...

- ... meinen zahlreichen interdisziplinären Kooperationspartnern, ohne die ein Großteil dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein besonderer Dank gilt dabei meinen Partnern im SFB630 (PD Heike Bruhn, Dr. Uta Schurigt, Dr. Anita Masic, Martina Schultheis) und in der KFO 216 (Dr. Manik Chatterjee, Dr. Daniela Brännert, Dr. Matthias Bach, Prof. Andreas Schlosser), sowie den Partnern am Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut in Basel (Prof. Reto Brun, Dr. Marcel Kaiser, Monica Cal). Des Weiteren möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bei Prof. Karin Fester, Prof. Suresh Awale, Prof. Thomas Efferth, Prof. Bruce H. Lipshutz und bei Dr. Johannes Taeger bedanken.
- ... Dr. Elmar Wolf und Prof. Martin Eilers für ihr Vertrauen in meine synthetische Erfahrung und Kompetenz.
- ... der ganzen Analytik-Abteilung der organischen Chemie: Dr. Matthias Grüne, Elfriede Ruckdeschel, Patricia Altenberger, Dr. Michael Büchner, Fritz Dadrach, Antje Heckmann, Juliane Adelman für die Messung zahlreicher Spektren.
- ... der Verwaltung der organischen Chemie (Dr. Christian Stadler, Anette Krug, Markus Braun, Bernd Brunner), dem Glasbläser (Jonathan Landeck) und dem Technischen Betrieb für Hilfestellungen und vor allem für das Lösen von organisatorischen und technischen Problemen, sowie dem ein oder anderem Gespräch.
- ... meinen Bachelorstudenten Lukas Englert, Tim Görlich und ganz besonders Eva Köster für die gute Zusammenarbeit und den Beitrag zu dieser Arbeit.
- ... meinen Azubis (Karl, Felix, Julius, Felix, Maria, Thomas, Tamara), denen ich hoffentlich etwas beibringen konnte, die mich aber umso mehr im Labor unterstützten und entlasteten.

- ... meinen zahlreichen Praktikanten (Carsten, Lisa, William, Carina, Daniel, Marcel, Simon, Christine, Eva, Julia, Fabian, Claudia, Saskia).
- ... meinen Laborantinnen Patricia, Manu, Carina und Micha für die Unterstützung bei den zahlreichen Projekten, Steffi dir aber auch. Viele Seiten dieser Arbeit wären ohne eure Hilfe sonst leer. Ich bin euch ungemein zu Dank verpflichtet.
- ... meinem Chinesisch-Kurs (Yuki, Michael, Peter, Markus, Gisella und Thomas), die mir über viele Jahre den Mittwochabend verschönerten.
- ... meinen unermüdlichen Korrekturlesern Prof. Bringmann, Christian, Xia, William, Tine und Doris, die sich Seite um Seite zu Gemüte führen mussten und das z.T. in kürzester Zeit. Diese Arbeit wäre nicht rechtzeitig fertig geworden ohne die unermüdliche Hilfe von Christian und Xia, die sich die letzten Nächte mit mir durchgeschlagen haben.
- ... meinen Laborkollegen Gerry, Siska, Jonathan und Tine sowie später Micha, Manu, Jun und William für stets gute Laune im Labor.
- ... Doris für viele Gespräche und eine erfolgreiche Zusammenarbeit, die wir doch öfters hätten mit Sekt begießen sollen.
- ... dem ganzen Arbeitskreis Bringmann mit seinen alten und neuen Mitgliedern für eine schöne Zeit, dabei habe ich vor allem immer die etwas lautereren Pausen in Erinnerung.
- ... Xia und Tine für die Abende mit Sushi und Cocktails. Ihr hattet immer ein offenes Ohr, vielen Dank für alles. Ihr seid die Besten.
- ... Lisa und Christian die immer für mich da waren, auch trotz der räumlichen Distanz und der zeitweiligen Funkstille.
- ... meiner Familie, denn ihr habt mich zu dem gemacht, was ich bin und wo ich jetzt stehe. Ohne eure Unterstützung und Vertrauen wär diese Arbeit so nicht möglich gewesen. Ich kann mich immer auf euch verlassen.
- ... meinem Freund Christian für dessen Unterstützung und Verständnis. Du hast mir immer Kraft gegeben und warst immer für mich da, in guten wie in schlechten Zeiten. Mit Beginn der Doktorarbeit tratst du in mein Leben, seitdem möchte ich dich nicht mehr missen. Ich sehne mich jetzt schon nach unserem gemeinsamen zukünftigen Leben.

Wahrscheinlich habe ich an der einen oder anderen Stelle jemanden vergessen, aber bitte seid mir gnädig, auch euch sei mein Dank gewiss.

