

**TOTALSYNTHESE VON MBANDAKAMIN A  
UND WEITEREN DIMEREN NAPHTHYLISOCHINOLIN-ALKALOIDEN  
MIT ANTIPLASMODIALER AKTIVITÄT**

**SOWIE**

**HPLC-ECD-ANALYSE INHÄRENT CHIRALER METALLOCORROLE**

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



vorgelegt von  
Christine Lisa Schies  
aus Bruchsal

Würzburg 2019



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 Oktober 2013 bis Januar 2019  
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. 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<sup>[145,190]</sup> sowie von Posterpräsentationen und Vorträgen.



## **Meiner Familie**

*„Der Mensch muß bei dem Glauben verharren,  
daß das Unbegreifliche begreiflich sei;  
er würde sonst nicht forschen.“*

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Allgemeiner Teil .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide – ein Überblick .....</b>	<b>8</b>
2.1 6',6''-gekuppelte Naphthylisochinolin-Dimere .....	9
2.2 Synthetische Dimere .....	14
2.3 1',1''-, 3',3''-, und 3',6''-gekuppelte natürliche Dimere .....	19
2.4 Die 6',1''-gekuppelten Mbandakamine .....	22
2.5 Neuartige 6',6''-gekuppelte Dimere .....	24
<b>3 Synthese der monomeren Einheiten der Mbandakamine A (18a) und B (18b)</b> <b>.....</b>	<b>26</b>
3.1 Kenntnisstand und retrosynthetische Analyse .....	26
3.2 Synthese der Isochinolin-Einheit <b>93</b> .....	32
3.3 Atropselektive Synthese von 5- <i>epi</i> -Korupensamin E ( <b>19</b> ) .....	33
3.4 Atropselektive Synthese von 8- <i>O</i> -Methylkorupensamin A ( <b>20</b> ) .....	37
3.5 Synthese der beiden Monomere 5- <i>epi</i> -Korupensamin E ( <b>19</b> ) und 8- <i>O</i> -Methylkorupensamin A ( <b>20</b> ) in einer gemeinsamen Reaktionssequenz.....	40
3.6 Bioaktivitäten der monomeren synthetischen Naphthylisochinoline .....	43
<b>4 Totalsynthese von Mbandakamin A (18a) und weiteren Naphthylisochinolin-Dimeren .....</b>	<b>45</b>
4.1 Kenntnisstand und retrosynthetische Analyse.....	45
4.2 Synthese von Mbandakamin A ( <b>18a</b> ).....	50
4.3 Neuartige Naphthylisochinolin-Dimere .....	52
4.4 Weitere Versuche zur Darstellung von Mbandakamin A ( <b>18a</b> ) und B ( <b>18b</b> ) .....	60
4.5 Fazit .....	62
<b>5 HPLC-ECD-Analyse inhärent chiraler Metalloporphyrine .....</b>	<b>64</b>
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>71</b>

<b>7</b>	<b>Summary</b> .....	<b>81</b>
	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>91</b>
<b>1</b>	<b>Allgemeine Methoden</b> .....	<b>91</b>
1.1	Verwendete Apparaturen und Messgeräte.....	91
1.2	Chromatographische Methoden.....	92
1.3	Chemikalien.....	93
<b>2</b>	<b>Monomere Naphthylisochinoline</b> .....	<b>94</b>
2.1	Synthese von <i>5-epi</i> -Korupensamin E ( <b>19</b> ) .....	94
2.2	Synthese von 8- <i>O</i> -Methylkorupensamin A ( <b>20</b> ) .....	105
2.3	Synthese der beiden Monomere <i>5-epi</i> -Korupensamin E ( <b>19</b> ) und 8- <i>O</i> -Methylkorupensamin A ( <b>20</b> ) in einer gemeinsamen Reaktionssequenz.....	117
2.4	Weitere Synthesen .....	122
<b>3</b>	<b>Dimere Naphthylisochinoline</b> .....	<b>126</b>
3.1	Synthese von Mbandakamin A ( <b>18</b> ) und den Dimeren <b>119</b> , <b>120a</b> , <b>120b</b> , und <b>121</b> .....	126
3.2	Selektive Synthese des Dimers <b>119</b> .....	132
3.3	Weitere Synthesen .....	133
<b>4</b>	<b>Enantiomerentrennung der Corrole</b> .....	<b>135</b>
4.1	Enantiomerentrennung des Wolframbisacorrols <b>128</b> .....	135
4.2	Versuche zur Enantiomerentrennung der Kupfercorrole <b>129</b> und <b>130</b> .....	135
	<b>Literatur und Anmerkungen</b> .....	<b>138</b>





## ALLGEMEINER TEIL

### 1 Einleitung

Das Auftreten neuer Krankheitserreger, die Entwicklung von Resistenzen der Erreger gegen bestehende Therapeutika, Naturkatastrophen sowie der zunehmende weltweite Handels- und Reiseverkehr sind nur einige Faktoren, die das Risiko von Infektionskrankheiten weltweit hochhalten. So sorgten in jüngster Zeit vor allem die Pandemie der Influenza A (H1N1),<sup>[1,2]</sup> die Cholera auf Haiti,<sup>[3]</sup> und die Ebola-Epidemie in Westafrika<sup>[4]</sup> für globales Aufsehen. Wegen der guten Gesundheitssysteme verlaufen Infektionskrankheiten in Deutschland und anderen Industriestaaten nur noch selten tödlich, in Entwicklungsländern hingegen, fordern sie aufgrund von schlechten sozioökonomischen Bedingungen jährlich mehrere Millionen Menschenleben.

Besonders gefährlich ist die Malaria. Sie ist neben der Immunschwächekrankheit AIDS und Tuberkulose die am weitesten verbreitete Infektionskrankheit in tropischen und subtropischen Ländern, vor allem aber in den afrikanischen Gebieten südlich der Sahara und in Südostasien.<sup>[5]</sup> Erreger der Malaria sind Plasmodien, einzellige Parasiten, die durch weibliche Stechmücken der Gattung *Anopheles* übertragen werden.<sup>[6]</sup> Laut dem aktuellen Weltmalariabericht der World Health Organization (WHO) wurde die globale Anzahl an registrierten Malariainfektionen zwischen 2010 und 2015 zwar von 237 Millionen auf 211 Millionen Infektionen gesenkt,<sup>[7]</sup> allerdings kam es 2016 mit 216 Millionen registrierten Malariafällen zwischenzeitlich wieder zu einem besorgniserregenden Anstieg von rund 5 Millionen Fällen im Vergleich zum Vorjahr.<sup>[8]</sup> Die Zahl der Todesopfer lag 2016 bei 445.000.<sup>[8]</sup> Der Großteil der Todesfälle trat in Afrika auf, am häufigsten bei Kindern unter fünf Jahren.<sup>[8]</sup>

Initiativen gegen die Ausbreitung von Malaria konzentrierten sich vor allem auf die Vektorkontrolle und auf die medikamentöse Behandlung mit Wirkstoffen wie Chinin (**1**), Mefloquin (**2**), Chloroquin (**3**), Primaquin (**4**), Proguanil (**5**), Atovaquon (**6**), Artemisinin (**7**) sowie dessen hochpotenten semi-synthetischen Derivat Artesunat (**8**) und Arthemether (**9**) (Abbildung 1).<sup>[9-12]</sup>

Das Chinolin-Derivat Chloroquin (**3**) ist hiervon der bekannteste Wirkstoff. Es wurde 1934 von Hans Andersag synthetisiert und kam 1945 in den Handel.<sup>[12]</sup> Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde Chloroquin (**3**) zu dem Malariamittel schlechthin, da es hoch wirksam, gut verträglich und überall verfügbar war. Im gemeinsamen Einsatz mit dem Insektizid DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan) spielte es eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung der Infektion in den 1950er und den 1960er Jahren. Wegen der massiven Anwendung von

Chloroquin (3) bildeten sich jedoch bereits Ende der 1950er Jahre erste Resistenzen aus, die heute in allen Malaria-endemischen Gebieten verbreitet sind.<sup>[13]</sup>

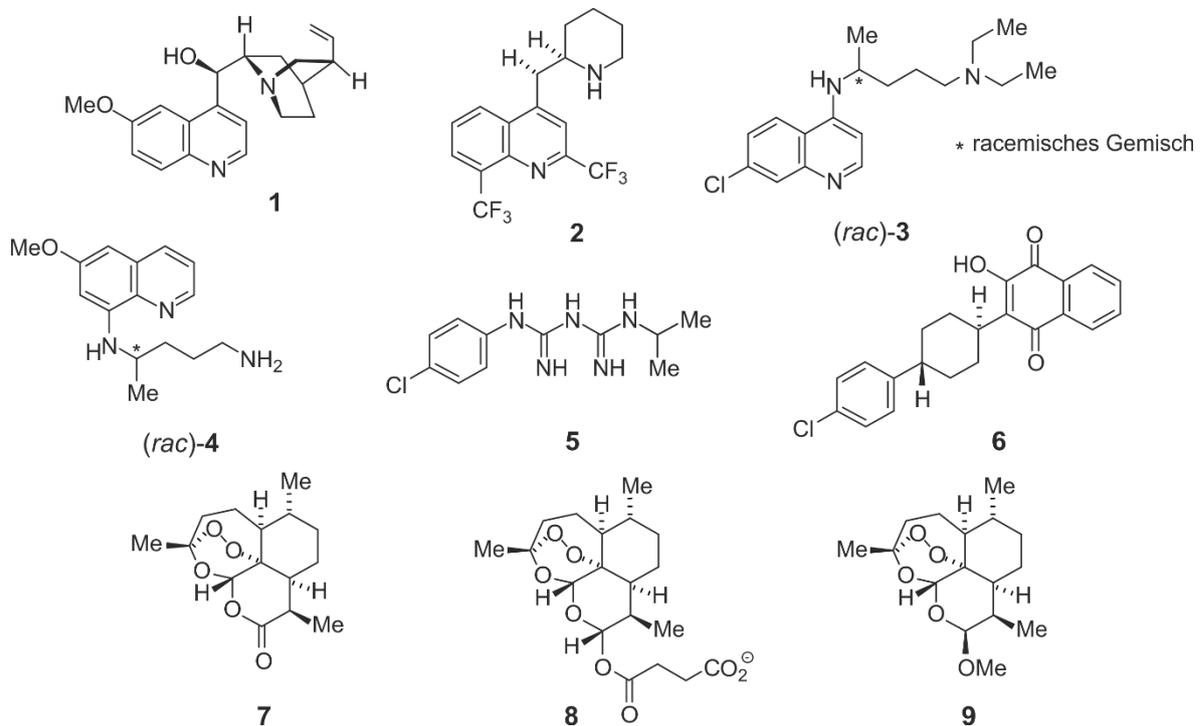


Abbildung 1. Strukturen ausgewählter Antimalariawirkstoffe: Chinin (1), Mefloquin (2), Chloroquin (3), Primaquin (4), Proguanil (5), Atovaquon (6), Artemisinin (7), Artesunat (8) und Artemether (9).

Die aktuelle Methode der Wahl in der Akutbehandlung von Patienten, die mit Malaria infiziert sind, ist die Artemisinin-basierte Kombinationstherapie (ACT), bei der verschiedene Artemisinin-Derivate in Kombination mit einem weiteren Antimalariawirkstoff mit einem andersartigen Wirkmechanismus verabreicht werden.<sup>[14-16]</sup> Die hierbei verwendeten Derivate leiten sich von dem Naturstoff Artemisinin (7) ab, für dessen Entdeckung, in Blättern und Blüten des Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*),<sup>[17,18]</sup> die chinesische Wissenschaftlerin Youyou Tu im Jahr 2015 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde.<sup>[19]</sup>

Obwohl medikamentös behandelbar, wäre die beste Lösung im Kampf gegen die Malaria die Entwicklung eines Impfstoffes, um einen langanhaltenden Schutz gegen die Krankheit zu generieren. Jedoch ist dieser Ansatz, aufgrund der Komplexität und Wandelbarkeit des Erregers, eine sehr große Herausforderung.<sup>[20]</sup> Aktuell befinden sich mehr als 20 Malaria-Impfstoffkandidaten in fortgeschrittener präklinischer Entwicklung oder werden bereits in klinischen Studien evaluiert.<sup>[21]</sup> Die Mittel haben jeweils verschiedene Entwicklungsstadien der Plasmodien als Angriffspunkte. So richtet sich der bisher am weitesten entwickelte Impfstoffkandidat RTS,S/AS01 (Mosquirix™) von GlaxoSmithKline gegen die Sporoziten

der präerythrozytären Form der Plasmodien. RTS,S/AS01 ist der erste und bis heute einzige Impfstoff, der die Tests der dritten und damit letzten Phase klinischer Studien erfolgreich bis zur Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) durchlaufen hat.<sup>[22,23]</sup> Er zeigt allerdings bereits erste Schwächen: So ist eine Schutzwirkung bei nur 27-39% der Probanden zu beobachten, und auch diese lässt nach nur wenigen Jahren weiter nach. Zudem müssen die Probanden vierfach geimpft werden, damit der Impfstoff seine dennoch nur schwache Wirkung entfaltet. Die WHO fordert deshalb, vor der großflächigen Einführung des Vakzins die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs im Rahmen von Implementierungsstudien erst noch weiter zu untersuchen.<sup>[24,25]</sup> Eine bessere Wirksamkeit verspricht der Impfstoff PfSPZ. Der Name leitet sich von „*Plasmodium falciparum* sporozoites“ ab, da die Vakzine durch Strahlung abgeschwächte Sporozoiten von *Plasmodium falciparum* enthält. Er erwies sich bereits in mehreren Phase-I-Studien als sicher und bei intravenöser Applikation als hoch effektiv.<sup>[26-28]</sup>

Solange die Wirksamkeit von RTS,S/AS01 noch Schwachstellen aufweist und sich andere Vakzine wie PfSPZ oder ähnliche Kandidaten noch in der Testphase befinden, ist, angesichts der zunehmenden Resistenzen gegen die bisher etablierten Wirkstoffe, die Vektorkontrolle und vor allem die Entwicklung neuartiger Medikamente weiterhin von größter Bedeutung.<sup>[29]</sup> Aus diesem Grund besteht nach wie vor die dringende Notwendigkeit, alternative Leistrukturen im Kampf gegen die Malaria zu finden. Eine vielversprechende Substanzklasse sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide, deren antiplasmodiale Wirkeigenschaften seit Mitte der 90er Jahre bekannt sind.<sup>[30]</sup>

Naphthylisochinolin-Alkaloide sind Sekundärmetabolite, die von den eng verwandten paläotropischen Lianen der Pflanzenfamilien der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae produziert werden.<sup>[31-35]</sup> Die Strukturen dieser Naturstoffe bestehen namensgemäß aus einer Naphthalin- und einer Isochinolin-Einheit, die über eine in den meisten Fällen rotationsgehinderte und somit chirale Biarylachse verknüpft sind. In der Natur werden solche *C,C*-Verknüpfungen durch phenoxidative Kupplung<sup>[33]</sup> erzeugt, die in *ortho*- oder *para*-Position zu freien Sauerstofffunktionen, stattfinden kann, d.h. an C-5 oder C-7 der Isochinolin-Hälfte und an C-1', C-3', C-6' oder C-8' des Naphthalin-Teils. Abhängig von der Kupplungsposition, der Konfiguration der Stereoelemente, den unterschiedlichen Oxygenierungs- und Methylierungsmustern und einem variablen Hydrierungsgrad der Isochinolin-Hälfte ergibt sich eine bemerkenswerte strukturelle Vielfalt dieser einzigartigen Naturstoffe (Abbildung 2).<sup>[31-33]</sup>

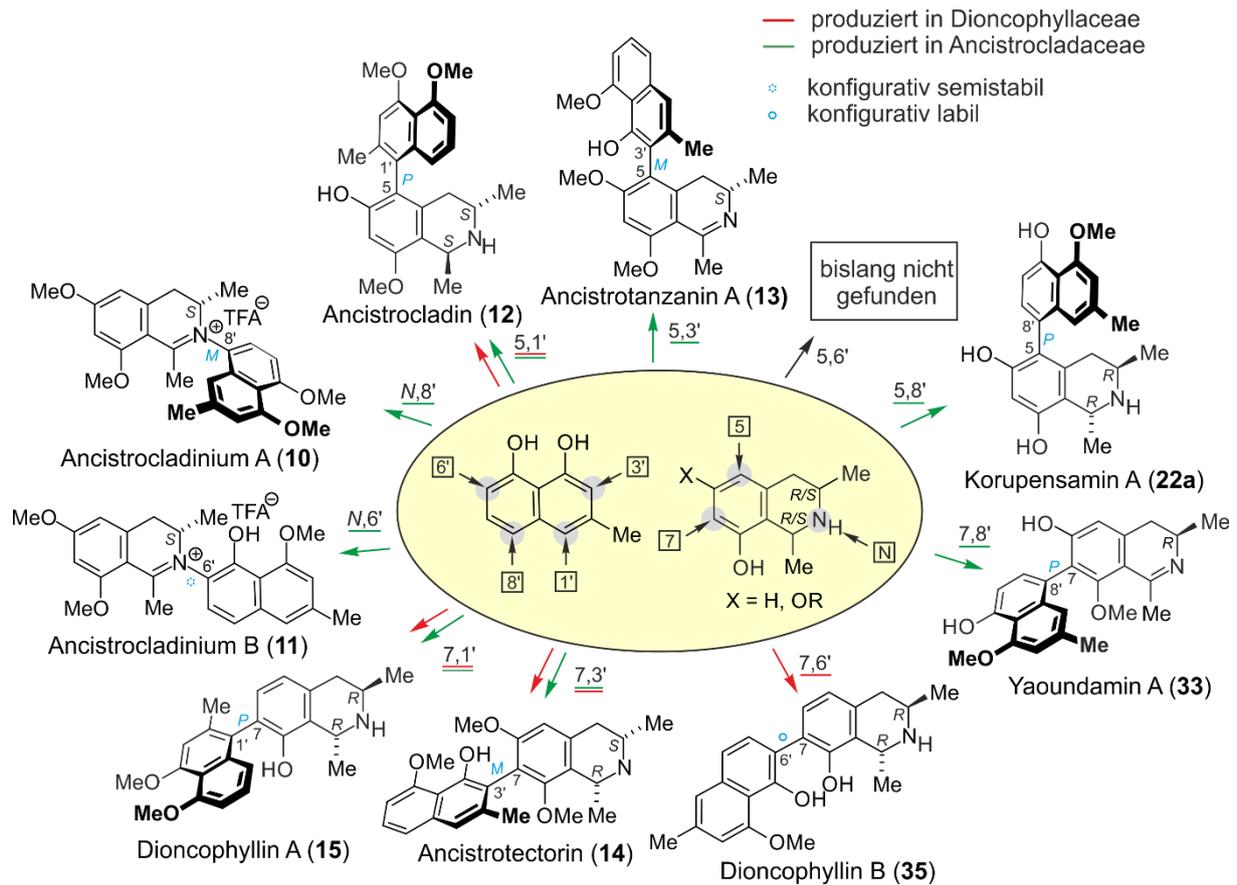


Abbildung 2. Strukturelle Diversität der bislang in Ancistrocladaceae (grüne Pfeile) und Dioncophyllaceae (rote Pfeile) entdeckten monomeren Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Mit der Isolierung des ersten *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinolins Ancisheynin (nicht abgebildet) aus *Ancistrocladus heyneanus* im Jahr 2003 durch die Arbeitsgruppe um Butler<sup>[36]</sup> wurde erstmalig ein Vertreter dieser Naturstoffklasse entdeckt, bei dem die Isochinolin-Einheit nicht über ein Kohlenstoffatom, sondern über den Stickstoff mit dem Naphthalin-Teil verbunden ist. Die strukturelle Diversität der Naphthylisochinolin-Alkaloide wurde durch weitere Verbindungen mit einer solchen zumeist rotationsgehinderten Iminium-Arylachse, wie sie beispielsweise auch im Ancistrocladinium A (10) und B (11) auftritt, nochmals erweitert.<sup>[37,38]</sup> Zusammen mit diesen *N,C*-verknüpften Naturstoffen sind seit der Isolierung von Ancistrocladin (12),<sup>[39,40]</sup> dem ersten Naphthylisochinolin-Alkaloid aus der indischen Spezies *Ancistrocladus heyneanus*, im Jahr 1970 von Govindachari *et al.* mittlerweile über 200 monomere Vertreter dieser Substanzklasse bekannt.<sup>[31-33]</sup>

Die Biogenese der Naphthylisochinolin-Alkaloide ist neben deren struktureller Diversität ebenfalls bemerkenswert. Sie verläuft nicht nach dem 'klassischen' Biosyntheseweg für sonstig bekannte Isochinolin-Alkaloide, ausgehend von aromatischen Aminosäuren, sondern aus Acetat-Einheiten durch eine Polyketid-Synthese. Dies wurde ansatzweise bereits 1977 von

Govindachari vermutet<sup>[41]</sup> und von unserer Arbeitsgruppe im Detail postuliert<sup>[42]</sup> sowie experimentell am Beispiel von Dioncophyllin A (**15**) durch Fütterungsexperimente mit [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]-markiertem Acetat an sterilen Zellkulturen von *Triphyophyllum peltatum* erstmals bewiesen.<sup>[43,44]</sup>

Als Forschungsgegenstand sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide besonders lohnend, da sie ausgeprägte antiinfektive Aktivitäten gegen die protozoischen Erreger verschiedener Tropenkrankheiten, wie Malaria, Leishmaniose und Trypanosomiasis<sup>[45-49]</sup> besitzen. Darüber hinaus werden sie aufgrund ihrer cytotoxischen Eigenschaften als vielversprechende Leitstrukturen im Kampf gegen maligne Erkrankungen wie Leukämie und pankreatischen Krebs betrachtet.<sup>[49-52]</sup>

Neben den monomeren Vertretern sind seit den 1990er Jahren auch mehrere dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide isoliert und strukturell beschrieben worden. Sie bestehen aus zwei Naphthylisochinolin-Monomeren, die – ebenfalls in *ortho*- oder *para*-Position zu einer Sauerstofffunktion – durch eine dritte Biarylachse über die Naphthalin-Einheiten miteinander verknüpft sind (Abbildung 3). Mit bis zu sieben möglichen stereogenen Elementen sind diese Quateraryle nicht nur strukturell ganz außergewöhnliche Verbindungen, sondern beeindrucken zusätzlich durch ihre pharmakologischen Wirksamkeiten. So zeigten einige dieser Naturstoffe exzellente Anti-HIV-Aktivitäten, wie zum Beispiel Michellamin B (**16**),<sup>[53,54]</sup> während andere Dimere, wie z.B. Jozimin A<sub>2</sub> (**17**) und Mbandakamin A (**18a**) sehr gute antiplasmodiale Aktivitäten aufwiesen.<sup>[55,56]</sup>

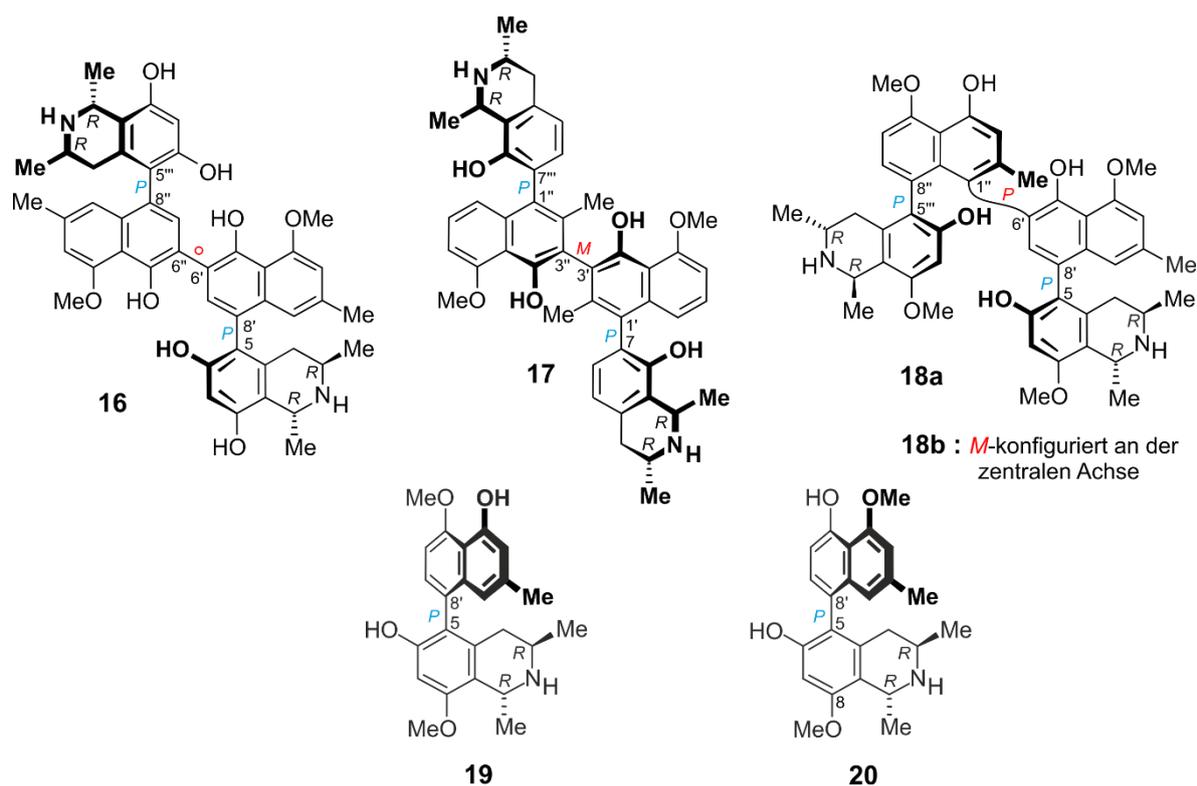


Abbildung 3. Die dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Michellamin B (**16**), Jozimin A<sub>2</sub> (**17**) sowie die Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**), und die monomeren Bausteine 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) von **18a** und **18b**.

Das Mbandakamin A (**18a**) und sein Atropisomer Mbandakamin B (**18b**) sind zudem strukturell sehr beeindruckende Naturstoffe. Sie bestehen aus zwei nahezu identischen Molekülhälften, die allerdings hochgradig unsymmetrisch über einen zuvor noch nie gefundenen 6',1"-Kupplungstyp miteinander verknüpft sind. Dies bedingt eine außergewöhnlich hohe sterische Hinderung an der zentralen Biarylachse, wie sie noch in keinem anderen Naphthylisochinolin-Alkaloid gefunden wurde. Diese strukturellen Besonderheiten wie auch ihre pharmakologischen Eigenschaften machen die Mbandakamine **18a** und **18b** zu ausgesprochen interessanten, wenn auch herausfordernden, Zielmolekülen für eine Totalsynthese.

Die retrosynthetische Analyse in Anlehnung an den mutmaßlichen Biosyntheseweg der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) lieferte als ihre monomeren Molekülhälften die Korupensamin-Derivate 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) (Abbildung 3). Somit waren für die Totalsynthese der Mbandakamine **18a** und **18b** folgende Aufgaben zu bewältigen, welche die Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit bildeten:

- Atropselektive Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**),
- Atropselektive Synthese von 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**),
- Biomimetische Kreuzkupplung von **19** und **20** zur Totalsynthese der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) und weiterer Naphthylisochinolin-Dimere.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. A. Ghosh (The Arctic University of Norway) wurde ein weiterer Themenkomplex mit analytischem Schwerpunkt bearbeitet:

- HPLC-ECD-Analyse inhärent chiraler Metalloporphyrine.

## 2 Dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide – ein Überblick

Michellamin A (**21**) und B (**16**) aus der kamerunischen *Ancistrocladus*-Art *A. korupensis* waren die ersten dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide, die in den frühen 1990er Jahren isoliert wurden.<sup>[53,54,57]</sup> Das Besondere dieser Naturstoffe war ihre bis dahin einzigartige Struktur – bei der zwei monomere Naphthylisochinoline durch eine zusätzliche, zentrale Biarylachse über die Naphthalin-Einheiten verknüpft sind – und ihre vielversprechende biologische Aktivität gegen das HI-Virus.<sup>[53,54]</sup>

*Ancistrocladus korupensis* und die südostasiatische Art *A. griffithii* waren lange Zeit die einzigen *Ancistrocladus*-Arten, in denen man dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide gefunden hatte.<sup>[54,58-61]</sup> So herrschte seit der aufsehenerregenden Entdeckung der Michellamine fast zwei Jahrzehnte lang Stille, bis unserer Gruppe im Jahr 2010 die Isolierung der Shuangancistrotecorine (Abbildung 4) aus der asiatischen *Ancistrocladus*-Art *A. tectorius* gelang.<sup>[62]</sup> Die Shuangancistrotecorine waren die ersten Dimere, die über drei konsekutive chirale Achsen verfügten.<sup>[62]</sup> Darin unterscheiden sie sich von den Michellaminen, deren zentrale Achse kein Stereoelement ist.

Zusätzlich führten in den letzten Jahren intensive phytochemische Studien insbesondere zum Metabolitprofil bekannter und bislang botanisch noch nicht beschriebener *Ancistrocladus*-Arten aus dem Kongobecken zur Entdeckung von weiteren Dimeren des Michellamin-Typs<sup>[51,63,64]</sup> und zahlreichen Naphthylisochinolin-Dimeren<sup>[50-52,55,56,65,66]</sup> mit ganz neuartigen Strukturen, sodass mittlerweile 39 dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide mit ganz unterschiedlichen Kupplungstypen an der zentralen Biarylachse (Abbildung 4) und zugleich beeindruckenden pharmakologischen Eigenschaften bekannt sind.

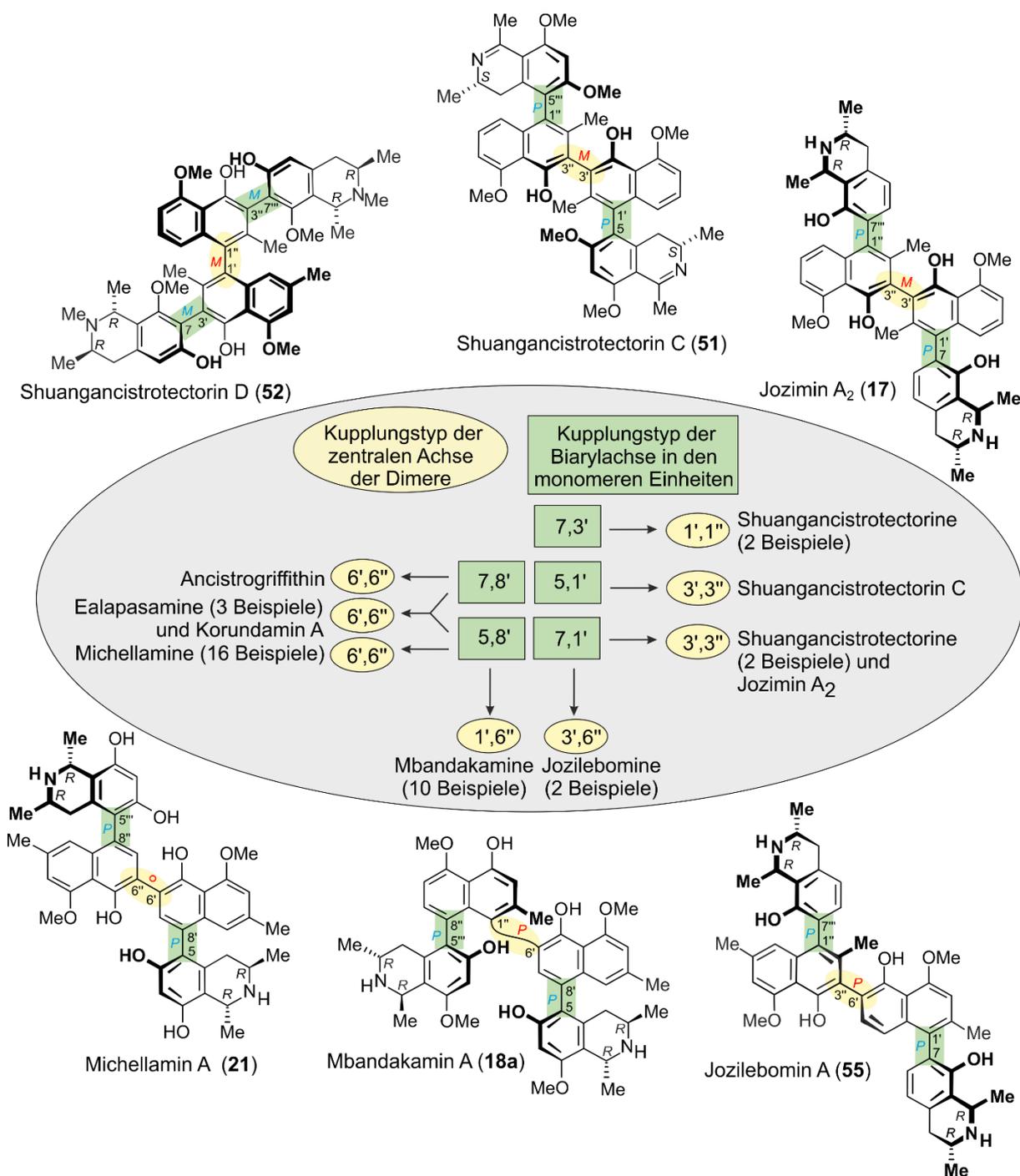


Abbildung 4. Übersicht über die natürlichen Naphthylisochinolin-Dimere und ihre Kupplungstypen.

## 2.1 6',6''-gekuppelte Naphthylisochinolin-Dimere

### 2.1.1 Michellamine A (21) und B (16)

Die Entdeckung der ersten dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide erfolgte im Rahmen eines großangelegten Screening-Programms des US National Cancer Institutes (NCI) von über 70 000 Extrakten<sup>[67]</sup> unterschiedlicher Pflanzenarten, das die Suche nach neuen Wirkstoffen zur

Bekämpfung der Immunschwächekrankheit AIDS zum Ziel hatte.<sup>[68,69]</sup> Die organischen Extrakte einer Pflanzenart aus der Gattung *Ancistrocladus*, die zunächst mit *A. abbreviatus* verwechselt und später nach ihrem Entdeckungsort, dem Park von Korup in Kamerun, als *A. korupensis* beschrieben wurde,<sup>[54,57]</sup> zeigten eine besonders hohe Anti-HIV-Aktivität.<sup>[53]</sup> Die antivirale Wirkung wurde durch die beiden dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Michellamine A (**21**) und B (**16**) (Abbildung 5) hervorgerufen.<sup>[53,54,70]</sup> Als Wirkmechanismus wurde neben der anticytopathischen Aktivität gegen HIV-1 und HIV-2<sup>[71]</sup> auch eine Inhibierung der Proteinkinase C<sup>[72]</sup> und der reversen Transkriptase,<sup>[73]</sup> sowie eine antioxidative Aktivität<sup>[74]</sup> beschrieben. Aber nicht nur das pharmakologische Wirkpotenzial dieser Naturstoffe beeindruckte, sondern auch ihre einzigartige Struktur. Es waren die ersten dimeren Vertreter der Naphthylisochinolin-Alkaloide, bei denen zwei monomere Naphthylisochinoline über eine 6',6''-gekuppelte rotationslabile Biarylachse verbunden sind.<sup>[53,75]</sup> Bei den monomeren Einheiten handelt es sich um die 5,8'-gekuppelten Korupensamine A (**22a**) und B (**22b**) (Abbildung 5). Diese wurden kurze Zeit später ebenfalls aus *A. korupensis* isoliert. Bedingt durch die Gegenwart dreier phenolischer OH-Gruppen zeichnen sie sich durch eine hohe Polarität aus.<sup>[30]</sup>

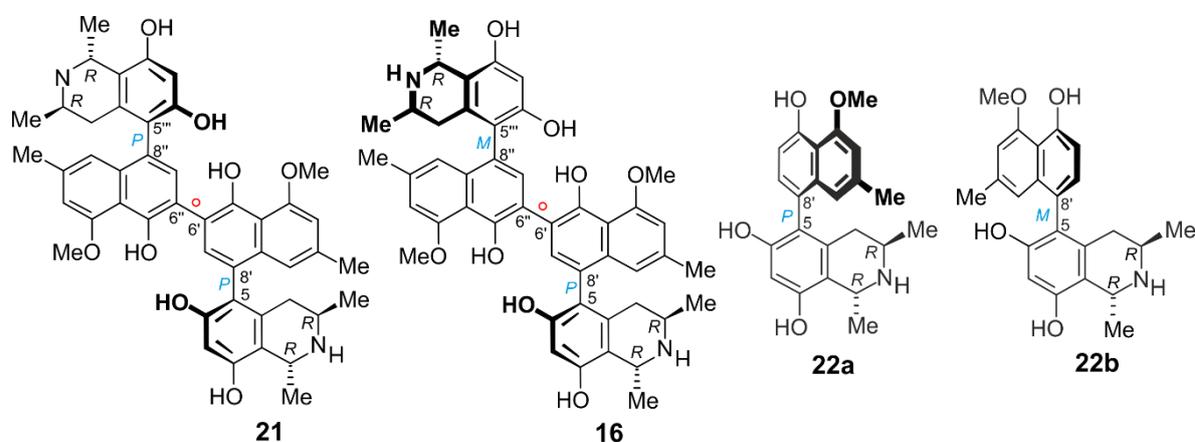
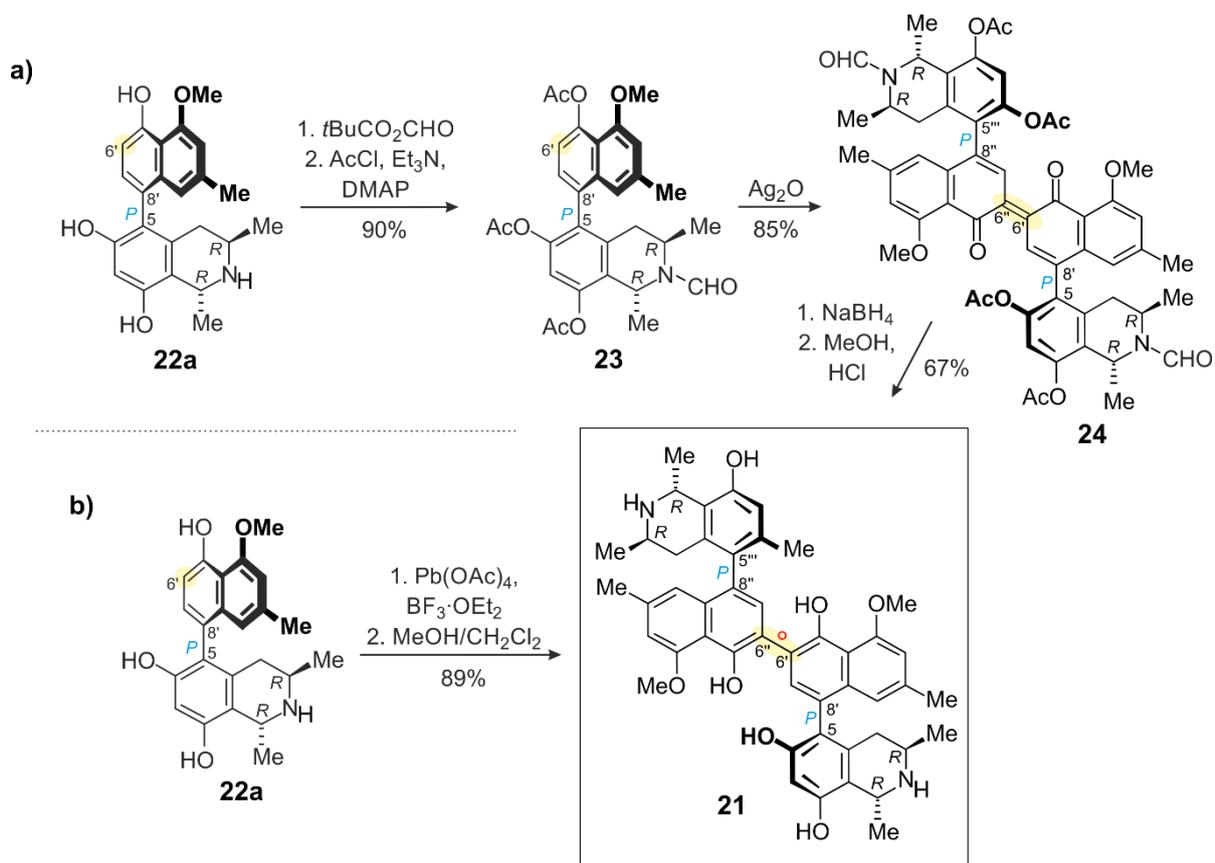


Abbildung 5. Die dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Michellamin A (**21**) und Michellamin B (**16**) sowie ihre monomeren Bausteine Korupensamin A (**22a**) und Korupensamin B (**22b**).

Die aufsehenerregenden pharmakologischen Wirksamkeiten und die faszinierenden strukturellen Eigenschaften der Michellamine A (**21**) und B (**16**) initiierten die Entwicklung verschiedener Totalsynthesen dieser Dimere<sup>[76-84]</sup> sowie struktureller Analoga.<sup>[83,85-89]</sup> Hierfür wurden unterschiedliche Methoden beschrieben.

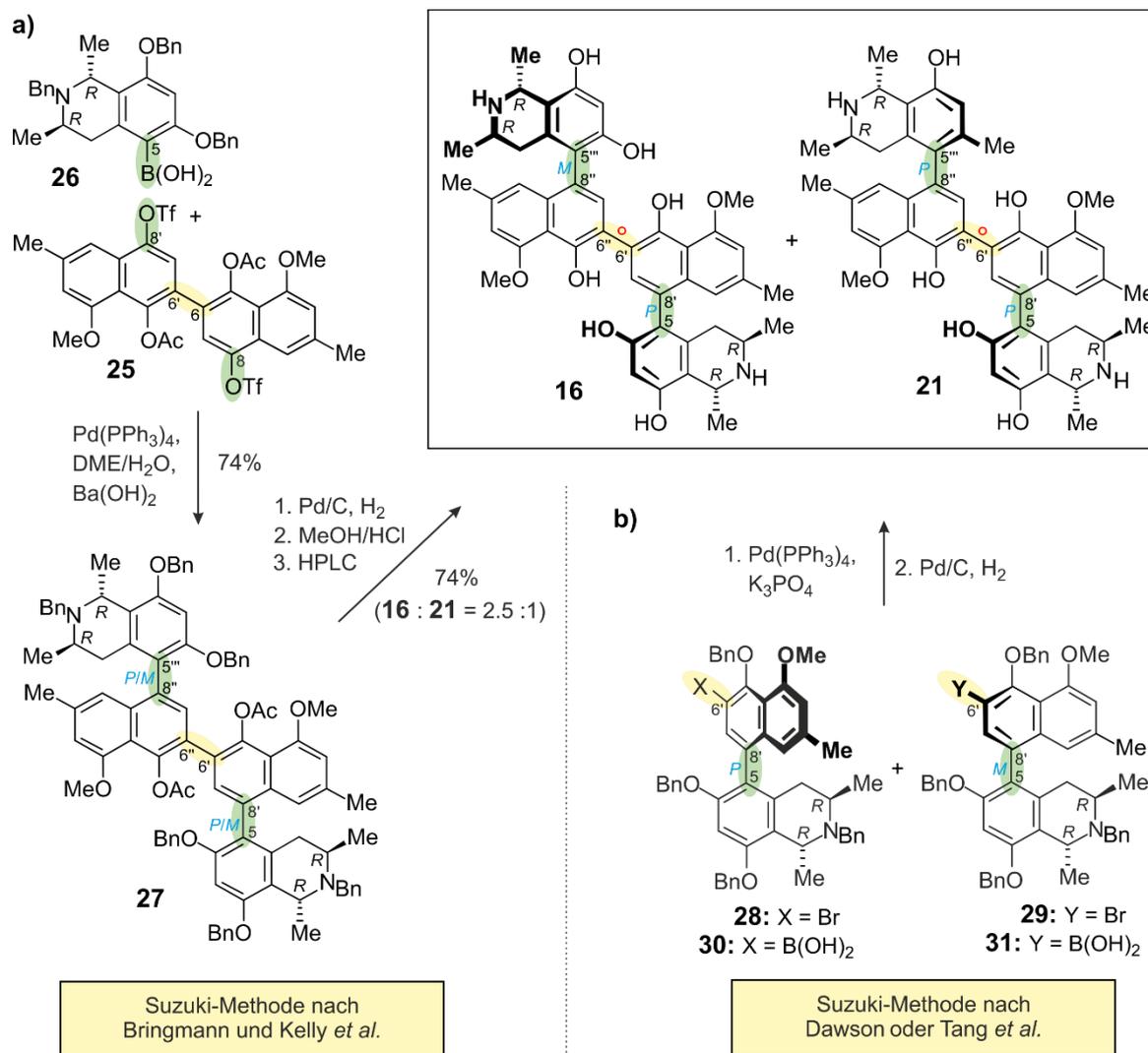
Ein Ansatz war die biomimetische phenoxidative Kupplung beispielsweise mit Silberoxid oder Bleitetraacetat als Oxidationsmittel ausgehend von den monomeren Vorstufen Korupensamin A (**22a**) und B (**22b**).<sup>[76,77,79,83]</sup> Die entsprechenden Monomere – wie etwa **22a** für die Synthese des Homodimers Michellamin A (**21**) sowie **22a** und **22b** für die Synthese des Heterodimers Michellamin B (**16**) – wurden hierzu entweder in größeren Mengen aus *A. korupensis* isoliert oder durch neu entwickelte Strategien totalsynthetisch bereitgestellt.<sup>[78,79,83,90]</sup>

Michellamin A (**21**) war das erste Dimer, das – von unserer Arbeitsgruppe – durch diesen Ansatz im Jahr 1994 synthetisiert wurde. Hierzu schützte man vor der phenoxidativen Kupplung die oxidationsempfindlichen phenolischen Hydroxyfunktionen (natürlich mit Ausnahme der Hydroxygruppe in Nachbarschaft zur geplanten Kupplungsposition) sowie die Aminofunktion des Monomers **22a**, um die Anzahl unerwünschter Nebenprodukte zu minimieren. Anschließend wurde das geschützte Derivat **23** durch phenoxidative Kupplung unter Verwendung von Silberoxid zu dem überoxidierten Diphenonchinon-Intermediat **24** dimerisiert, das nach Reduktion und Entschützung das Michellamin A (**21**) über insgesamt fünf Reaktionsschritte lieferte (Schema 1a).<sup>[76]</sup> Kurze Zeit später zeigte sich, dass durch den Einsatz von Bleitetraacetat die Dimerisierung sogar ohne Schutzgruppen, ausgehend von authentischem Korupensamin A (**22a**), direkt zum Naturstoff Michellamin A (**21**) in noch höheren Ausbeuten durchgeführt werden konnte (Schema 1b).<sup>[91]</sup>



Schema 1. Erste, von unserer Forschungsgruppe beschriebene, Synthese von Michellamin A (**21**) durch biomimetische phenoloxidative Kupplung. a) Mit Silberoxid über das geschützte Derivat **23**. b) Mit Bleitetraacetat ausgehend von dem ungeschützten Korupensamin A (**22a**).

Bei weiteren Synthesen wurde die intermolekulare Suzuki-Kupplung als Schlüsselschritt dazu genutzt, die Michellamine A (**21**) und B (**16**) synthetisch aufzubauen. Bei der von unserer Arbeitsgruppe zusammen mit der Gruppe von T. R. Kelly beschriebenen Variante erfolgte die Darstellung der Dimere durch eine gleichzeitige, zweifache intermolekulare Kreuzkupplung des zentralen Binaphthalin-Bausteins **25**, mit zwei Molekülen des Isochinolins **26**, über das geschützte Intermediat **27** (Schema 2a).<sup>[78,82]</sup> Während bei den von Dawson *et al.* und Tang *et al.* beschriebenen Ansätzen die intermolekulare Kupplung von Korupensamin-Derivaten, die entweder mit einem Halogenid (**28** oder **29**) oder mit einer Boronsäure (**30** oder **31**) funktionalisiert waren, zu den gewünschten Quaterarylen **16** und **21** führte (Schema 2b).<sup>[80,81,84]</sup>



Schema 2. Synthese der Michellamine A (**21**) und B (**16**) durch Suzuki-Kupplung. a) Über den zentralen Binaphthalin-Baustein (**25**). b) Durch zwei unterschiedlich funktionalisierte Korupensamin-Derivate.

### 2.1.2 Weitere natürliche 6',6''-gekoppelte Dimere

Bei Scale-Up-Prozessen zur Anreicherung von Michellamin A (**21**) und B (**16**) aus *A. korupensis* wurden Michellamin C<sup>[53,76]</sup> (Artefakt, nicht abgebildet) und weitere Quateraryle wie die Michellamine D-F<sup>[58]</sup> (nicht abgebildet) sowie Korundamin A (**32**)<sup>[59]</sup> (Abbildung 6) isoliert und strukturell aufgeklärt. Verbindung **32** war das erste isolierte 'Hybrid'-Dimer, das im Gegensatz zu den Michellaminen nicht aus zwei monomeren Vertretern des 5,8'-gekoppelten Korupensamin-Typs aufgebaut war, sondern aus Korupensamin A (**22a**) und dem 7,8'-verknüpften Yaoundamin A (**33**).<sup>[92]</sup> Es war zudem das erste natürlich vorkommende Dimer, das zusätzlich zu seiner Anti-HIV-Aktivität eine signifikante antiplasmodiale Wirkung gegen den Erreger *Plasmodium falciparum* zeigte.<sup>[59]</sup>



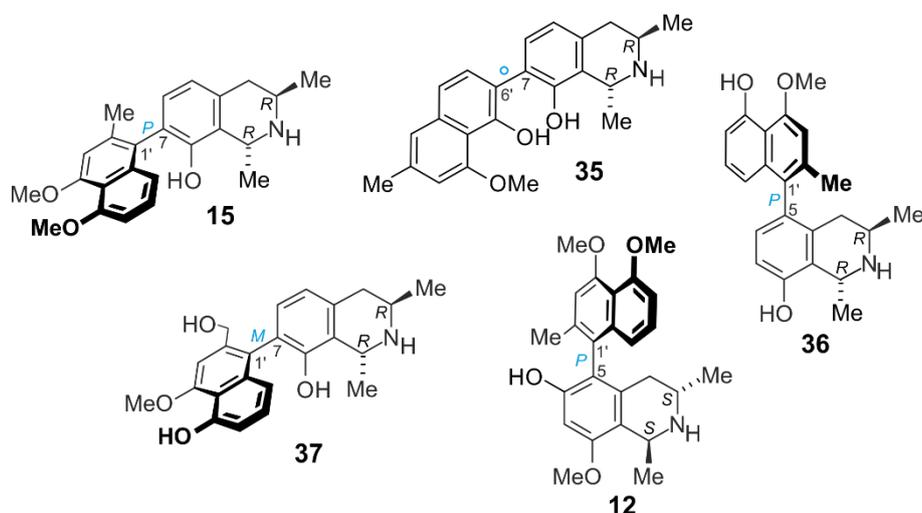
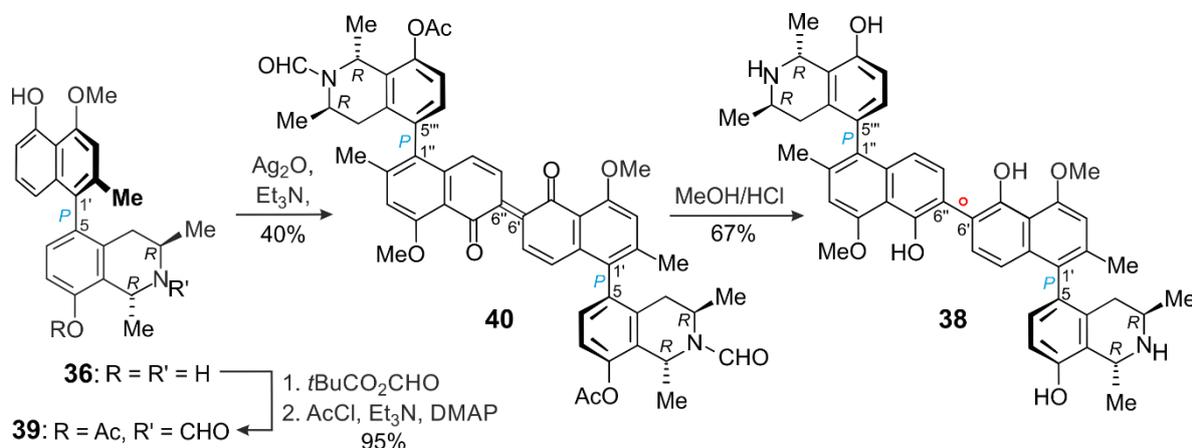


Abbildung 7. Die monomeren Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin A (**15**), B (**35**), C (**36**), Dioncopeltin A (**37**) und Ancistrocladin (**12**).

In nachfolgenden Arbeiten wurde so beispielsweise Jozimin C (**38**), das unnatürliche Homokupplungs-Dimer von Dioncophyllin C (**36**), durch phenoxidative Kupplung des geschützten Dioncophyllin-C-Derivats **39** mit Silberoxid über das Dion-Intermediat **40** in einer Ausbeute von 67% synthetisiert (Schema 3).<sup>[94]</sup>



Schema 3. Synthese von Jozimin C (**38**) durch phenoxidative Kupplung von Dioncophyllin C (**36**).

Jozimin C (**38**) zeigte bei biologischen Testungen eine ähnlich hohe Anti-HIV-Aktivität wie Michellamin B (**16**), aber leider auch eine deutlich gesteigerte Cytotoxizität. Im Gegensatz zu den Michellaminen, die gegenüber dem Malaria Parasiten *Plasmodium falciparum* inaktiv waren, erreichte das Dimer **38** eine gute antiplasmodiale Aktivität, auch wenn es weitaus weniger wirksam war als seine monomere Vorstufe **36**.<sup>[94]</sup>

In Analogie zu Jozimin C (**38**) wurde ausgehend von Dioncopeltin A (**37**) das Dimer Jozipeltin A (**41**),<sup>[96]</sup> aus einem unnatürlichen 6,8'-vernüpften Monomer (nicht abgebildet) das Pindikamin A (**42**)<sup>[89]</sup> synthetisiert und aus 5'-*O*-Demethyldioncophyllin A (nicht abgebildet)

die beiden Dimere Jozimin A<sub>3</sub> (nicht abgebildet) und A<sub>4</sub> (**43**) (Abbildung 8).<sup>[98]</sup> Letzteres ist das erste sp<sup>2</sup>-sp<sup>3</sup>-verlinkte Quateraryl dieser Substanzklasse mit einer 6',8''-verknüpften zentralen Biarylachse, während Pindikamin A (**42**)<sup>[89]</sup> das einzige bisher bekannte Naphthylisochinolin-Dimer ohne Axialchiralität ist.

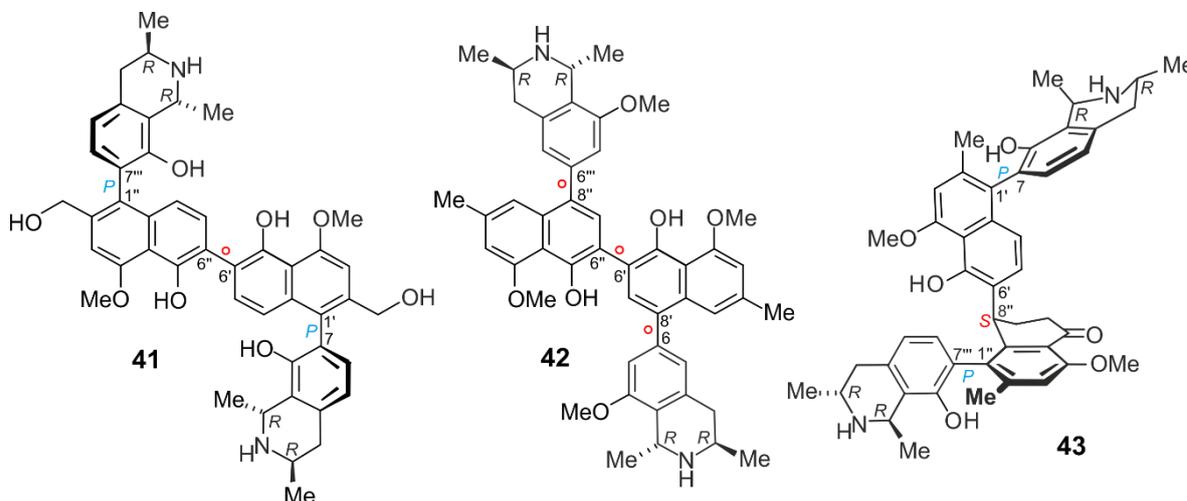


Abbildung 8. Die synthetischen Naphthylisochinolin-Dimere Jozipeltin A (**41**), Pindikamin A (**42**) und Jozimin A<sub>4</sub> (**43**).

Im Gegensatz zu den Synthesen von Jozimin C (**38**),<sup>[94]</sup> Jozipeltin A (**41**),<sup>[96]</sup> Pindikamin A (**42**) sowie Jozimin A<sub>3</sub> (nicht abgebildet) und A<sub>4</sub> (**43**),<sup>[98]</sup> bei denen die monomeren Vorstufen in geschützter Form eingesetzt wurden, führte die direkte oxidative Biarylkupplung von isoliertem Ancistrocladin (**12**) oder Dioncophyllin B (**35**) jeweils ohne Schutzgruppen mittels Bleitetraacetat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat zu den unnatürlichen Dimeren Jozimin B (**44**)<sup>[95]</sup> und D (**45**)<sup>[97]</sup> (Abbildung 9).

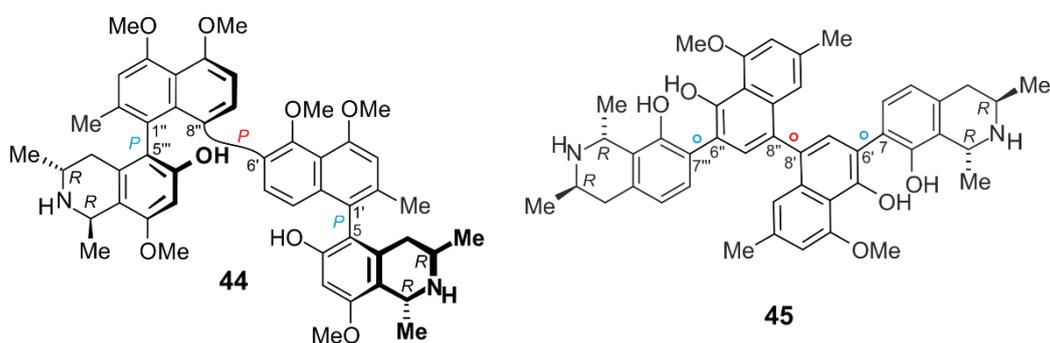
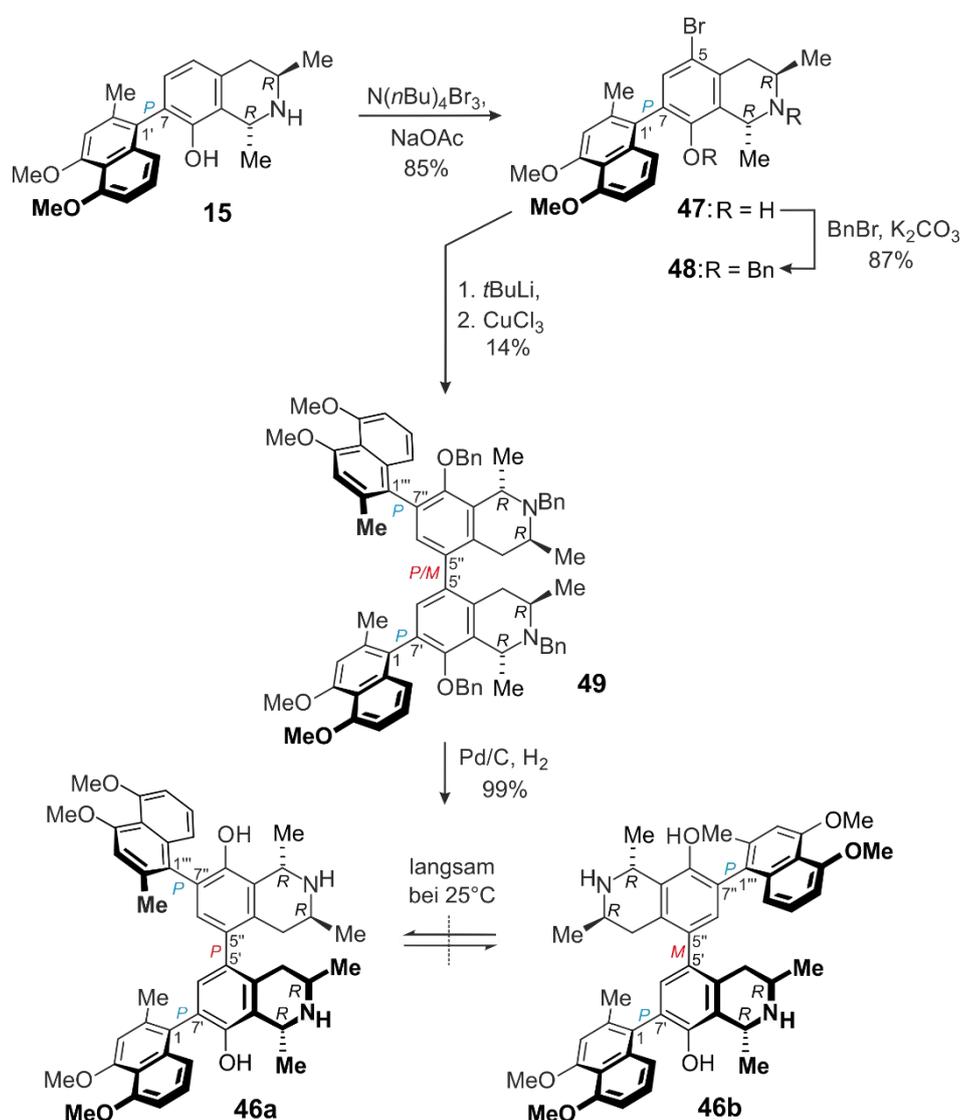


Abbildung 9. Die synthetischen Naphthylisochinolin-Dimere Jozimin B (**44**) und Jozimin D (**45**).

Jozimin D (**45**) ist das erste Dimer mit einer konfigurativ labilen 8',8''-verknüpften zentralen Biarylachse,<sup>[97]</sup> während Jozimin B (**44**) das bis dahin erste höchst unsymmetrische Quateraryl mit drei konsekutiven chiralen Achsen und somit insgesamt sieben stereogenen Elementen war.<sup>[95]</sup> Die zentrale 6',8''-gekuppelte Achse von Jozimin B (**44**) wurde mit Hilfe von

NMR-spektroskopischen und chiroptischen Analysen als *P*-konfiguriert bestimmt. Das zugehörige Atropisomer wurde in der Reaktionsmischung nicht detektiert. Dies zeigt, dass es sich hier um eine hochgradig atropselektive Synthese handelte, die auf eine molekülinhärente asymmetrische Induktion bei der Kupplung schlussfolgern lässt (Kapitel 4.1).<sup>[95]</sup>

Im Gegensatz zur Dimerisierung von Dioncophyllin C (**36**)<sup>[94]</sup> (Schema 3) scheiterte die Umsetzung von Dioncophyllin A (**15**) unter phenoloxidativen Reaktionsbedingungen.<sup>[93,98]</sup> Ein besserer Ansatz für die Darstellung des Dioncophyllin-A-Dimers Jozimin A (**46**) war die Methode nach Wittig und Klar<sup>[107]</sup> (Schema 4). Hierzu wurde aus Verbindung **15** über das 5-Bromdioncophyllin A (**47**) das geschützte Derivat **48** synthetisiert, das durch Lithiierung und anschließendes Überführen in das entsprechende Diarylcuprat zum gewünschten Dimer **49** reagierte. Die Abspaltung aller vier *O*- und *N*-Benzylschutzgruppen mittels katalytischer Hydrierung lieferte die beiden Atropisomere von Jozimin A, **46a** und **46b**.



Schema 4. Synthese der beiden Atropisomere des unnatürlichen Dimers Jozimin A (**46**).

Die Struktur von Jozimin A (**46**) ist bis heute einzigartig, da die zwei monomeren Hälften über die Isochinolin-Einheiten und nicht über die Naphthalin-Bausteine gekuppelt sind, was zu einer neuen Konnektivitäts-Reihenfolge führte: Naphthalin-Isochinolin-Isochinolin-Naphthalin. Dies hatte auch stereochemische Folgen: Anders als bei den Michellaminen ist die zentrale Achse von Jozimin A (**46**) wegen der höheren sterischen Hinderung bei Raumtemperatur weniger flexibel. Dies führte zu den zwei konfigurativen semistabilen Atrop-Diastereomeren **46a** und **46b**, die sich durch HPLC trennen ließen, sich aber allmählich wieder in ein Gemisch der beiden Atrop-Diastereomere zurück umwandelten.<sup>[93]</sup>

Abgesehen von Jozimin C (**38**)<sup>[94]</sup> zeigten alle diese künstlichen Dimere im Vergleich zu den Michellaminen keine nennenswerten antiviralen Aktivitäten. Gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* hingegen waren alle außer Jozimin A<sub>4</sub> (**43**) sehr potent.<sup>[93,95-98]</sup> Jozimin A (**46**) und B (**44**) waren sogar deutlich aktiver als ihre monomeren Naphthylisochinolin-Vorstufen: Dimer **46** war *in vitro* gegen den *Plasmodium-falciparum*-Stamm K1 etwa 20-fach aktiver als Dioncophyllin A (**15**) und Verbindung **44** zeigte eine um den Faktor 18 gesteigerte Aktivität verglichen mit Ancistrocladin (**12**).<sup>[93,95]</sup>

Jozipeltin A (**41**) zeigte nur eine geringe antiplasmodiale Wirkung gegen den Malariaerreger *P. falciparum* und war insgesamt signifikant schwächer wirksam als seine monomere Hälfte **37**.<sup>[96]</sup> Die Aktivität der Naphthylisochinolin-Alkaloide hängt unter anderem von der Polarität der jeweiligen Verbindung ab und sowohl "zu lipophil" als auch "zu hydrophil" resultiert in einer verringerten Aktivität. Dieser Effekt wurde bereits bei den phenoloxidativen Kupplungsreaktionen an Dioncophyllin C (**36**) zu Jozimin C (**38**)<sup>[94]</sup> und den Korupensaminen A (**22a**) und B (**22b**) zu Michellamin B (**16**)<sup>[79]</sup> beobachtet, die zwei oder sogar drei phenolische Hydroxygruppen per monomere Untereinheiten enthalten. Nach Dimerisierung und damit verbundener Verdopplung der Anzahl der Hydroxygruppen in den resultierenden Quaterarylen zeigte sich eine signifikante Abnahme der Antimalariaaktivität. Hingegen wiesen Verbindungen wie Dioncophyllin A (**15**)<sup>[93]</sup> und Ancistrocladin (**12**),<sup>[95]</sup> die jeweils nur eine phenolische OH-Gruppe enthalten, nach der Dimerisierung und der damit verbundenen Verdopplung der Zahl freier OH-Gruppen einen deutlichen Anstieg der antiplasmodialen Aktivität auf. Somit bestand Grund zu der Annahme, dass die Ursache für die geringere Wirksamkeit des Dimers **41** die insgesamt zu hohe Gesamtzahl an freien Hydroxygruppen und die damit verbundene hohe Hydrophilie war.

Jozimin A<sub>3</sub> (nicht abgebildet) ist mit seiner ausgezeichneten antiplasmodialen Aktivitäten gegen den Stamm K1 von *P. falciparum* und seinem sehr hohen Selektivitätsindex von ca. 195 bislang innerhalb der Gruppe aller synthetischen Dimere das mit der besten Wirksamkeit gegen diesen Malariaerreger.<sup>[98]</sup>

## 2.3 1',1''-, 3',3''-, und 3',6''-gekuppelte natürliche Dimere

### 2.3.1 Die Shuangancistrotectorine

Im Jahr 2010 wurden aus der asiatischen *Ancistrocladus*-Art *A. tectorius* fünf weitere Dimere, die Shuangancistrotectorine A (**50a**), B (nicht abgebildet), C (**51**), D (**52**) und E (nicht abgebildet) isoliert und strukturell vollständig charakterisiert (Abbildung 10).<sup>[62]</sup> Ihre zentrale Binaphthalin-Einheit ist über eine 1',1''- oder eine 3',3''-Achse verbunden und nicht wie bei den bisher genannten natürlich vorkommenden Dimeren über die konfiguratив instabile Achse in 6',6''-Position. Aufgrund der hohen sterischen Hinderung an der zentralen Achse ist diese bei Raumtemperatur vollständig rotationsgehindert und folglich waren die Shuangancistrotectorine die ersten natürlichen Vertreter dimerer Naphthylisochinoline, welche drei konsequente, konfiguratив stabile – und damit stereogene – Achsen aufwiesen.

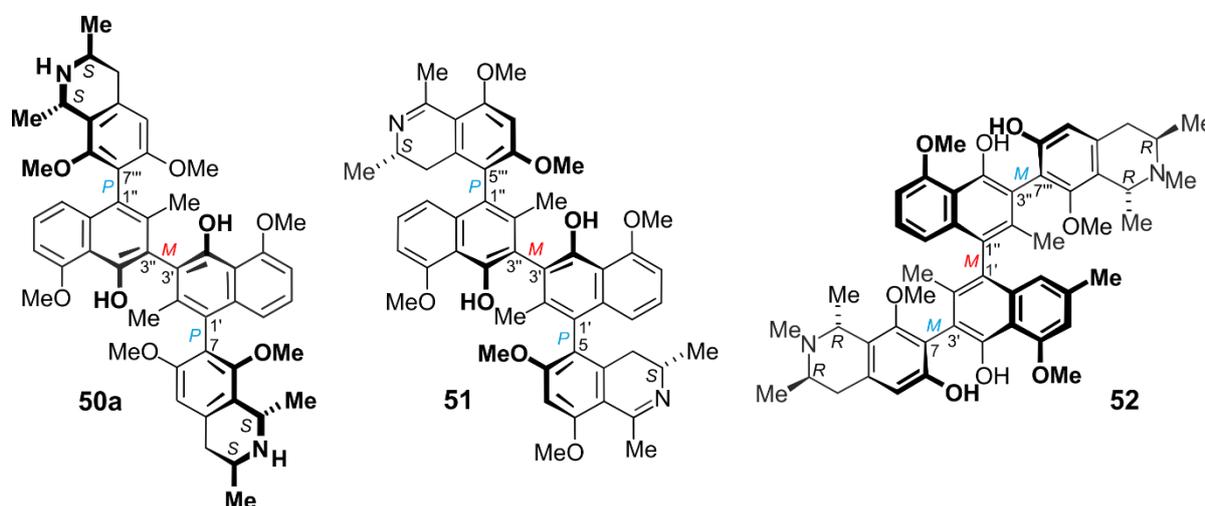
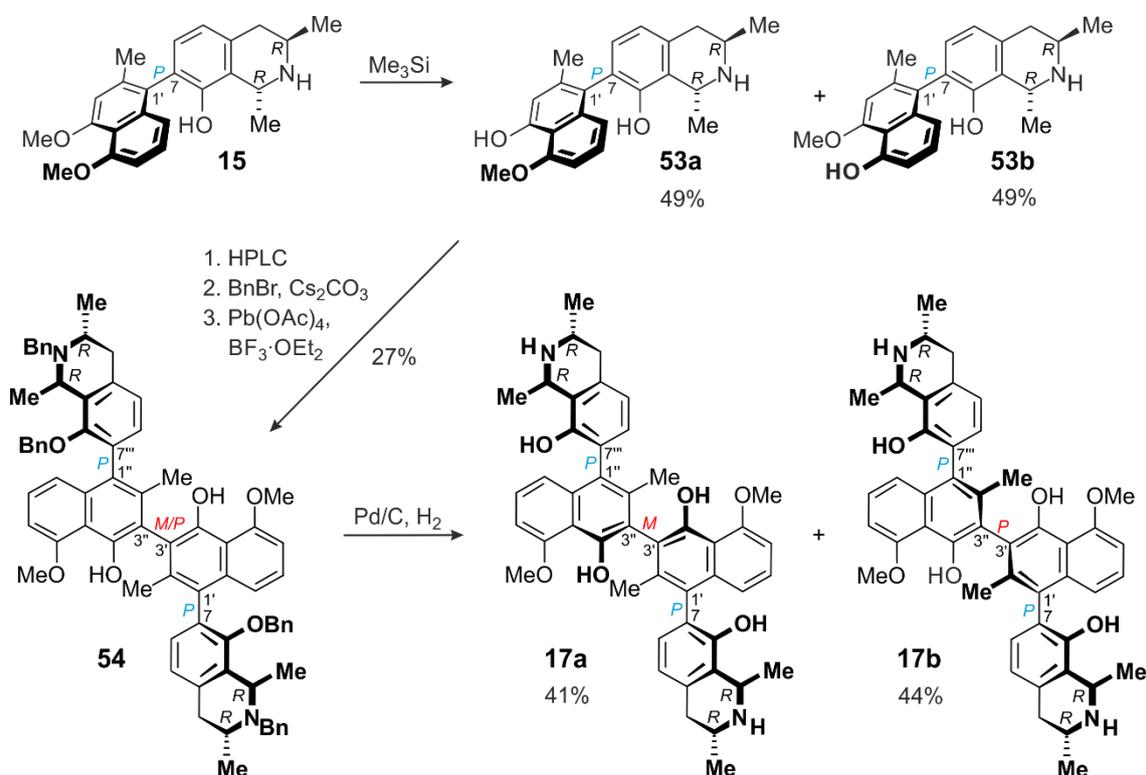


Abbildung 10. Shuangancistrotectorine A (**50a**), C (**51**) und D (**52**), dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide.

2.3.2 Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**)

Ein weiteres Dimer, das von unserer Arbeitsgruppe aus einer bisher noch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art isoliert wurde, ist Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) (Schema 5).<sup>[56]</sup> Es besteht aus zwei identischen 4'-*O*-Demethyldioncophyllin-A-Hälften, die über die sterisch stark gehinderten Positionen an C-3' und C-3'' in den beiden Naphthalin-Hälften gekuppelt sind. Es besitzt dadurch – genauso wie die Shuangancistrotoectonine – drei aufeinanderfolgende chirale Achsen. Besonders hervorzuheben ist das Quateraryl **17a** wegen seiner herausragenden antiplasmodialen Aktivität gegen den NF54-Stamm von *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> = 1.4 nM).<sup>[56]</sup> Derzeit zählt es zu den aktivsten Naphthylisochinolin-Alkaloiden sowohl unter den natürlichen Vertretern als auch unter den synthetischen Analoga. Aufgrund der gleichzeitig sehr geringen Cytotoxizität ergibt sich ein Selektivitätsindex von über 11.400.<sup>[56]</sup> Gemäß TDR/WHO-Richtlinien<sup>[108]</sup> wird es daher als Leitverbindung klassifiziert und war somit ein hochgradig lohnendes Syntheseziel.

Die erste Totalsynthese von Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) wurde von unserer Arbeitsgruppe im Jahr 2013 ausgehend von Dioncophyllin A (**15**) beschrieben (Schema 5).<sup>[56]</sup>



Schema 5. Totalsynthese von Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) ausgehend von Dioncophyllin A (**15**).

Dioncophyllin A (**15**), welches in größeren Mengen während der Isolierung von Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) erhalten worden war, wurde durch mono-*O*-Demethylierung zu den

Regioisomeren **53a** und **53b** umgesetzt. Nach Trennung der in einem 1:1-Verhältnis erhaltenen Regioisomere **53a** und **53b** durch HPLC wurden die freie phenolische Hydroxyfunktion und die freie Aminofunktion in der Isochinolin-Hälfte von **53a** durch *O*- bzw. *N*-Benzylierung geschützt. Die anschließende phenoxidative Kupplung lieferte das Dimer **54** als Atropisomerengemisch, das durch Entschützung zu Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) und seinem Atropisomer 3'-*epi*-Jozimin A<sub>2</sub> (**17b**) umgesetzt wurde. Die beiden Verbindungen **17a** und **17b** wurden nach Trennung mittels präparativer HPLC in einem 1:1-Verhältnis erhalten. Das synthetisch hergestellte **17a** stimmte in allen physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften mit dem isolierten Naturstoff überein.

### 2.3.3 Die Jozilebomine

Vor kurzem wurde Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) (Kapitel 2.3.2) ebenfalls in *A. ileboensis*, einer weiteren kongolesischen *Ancistrocladus*-Spezies, nachgewiesen. Aus dieser Pflanze wurden zudem noch die beiden Jozilebomine A (**55**) und B (**56**) isoliert (Abbildung 11).<sup>[52]</sup> Sie bestehen – genau wie Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) – aus 7,1'-verknüpften Naphthylisochinolin-Monomeren, die allerdings durch eine 3',6''-Kupplung in der Binaphthalin-Einheit und nicht wie in **17a**<sup>[56]</sup> über die C-3-Positionen der beiden Naphthalin-Hälften verbunden sind. Dadurch sind sie, anders als das C<sub>2</sub>-symmetrische Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) konstitutionell unsymmetrisch. Neben ihren ausgeprägten antiplasmodialen Aktivitäten besitzen sie zudem eine starke Cytotoxizität gegen menschliche Gebärmutterhals- und Pankreaskrebszellen.<sup>[52]</sup>

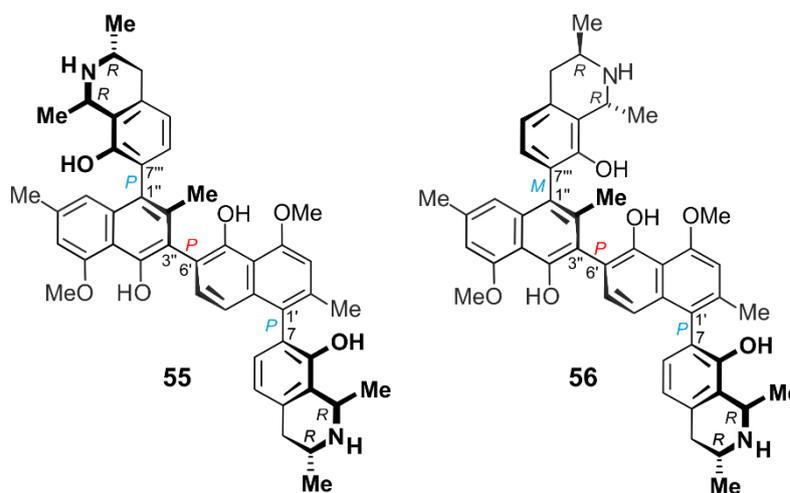


Abbildung 11. Die Jozilebomine A (**55**) und B (**56**), dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide.

## 2.4 Die 6',1''-gekuppelten Mbandakamine

Die strukturell beeindruckendsten Dimere sind die Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) (Abbildung 12a), die aus den Blättern einer botanisch noch unbeschriebenen *Ancistrocladus*-Art, welche in der Nähe der Stadt Mbandaka in der Demokratischen Republik Kongo gefunden worden war, isoliert wurden.<sup>[55]</sup> Es sind die ersten natürlichen dimeren Alkaloide mit einer hochgradig unsymmetrisch 6',1''-verknüpften zentralen Biarylachse, die sich in der *peri*-Position zu einer der beiden äußeren Achsen befindet. Dieser ungewöhnliche Kupplungstyp impliziert eine außergewöhnlich hohe sterische Hinderung an der zentralen Biarylachse (Abbildung 12b), wie sie noch in keinem anderen dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloid gefunden wurde.<sup>[55]</sup> Diese faszinierenden strukturellen Eigenschaften in Verbindung mit ausgeprägten antiplasmodialen Aktivitäten machen die Mbandakamine zu lohnenden, aber auch herausfordernden Zielmolekülen für eine Totalsynthese, die in Kapitel 4 ausführlich beschrieben wird.

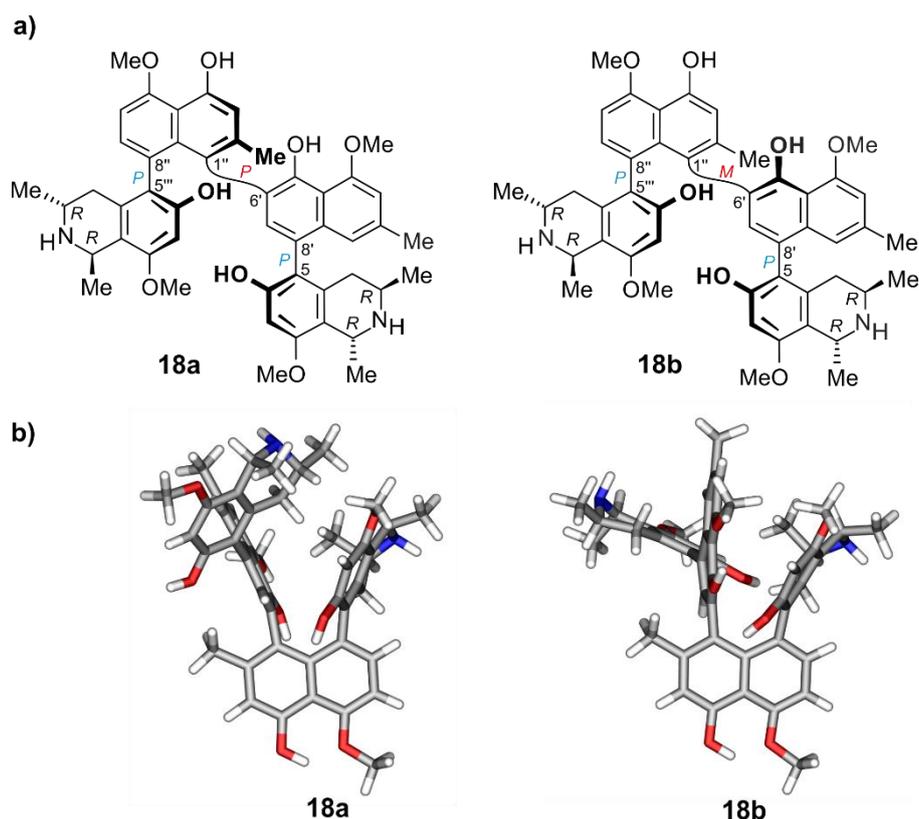


Abbildung 12. a) Die beiden Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**). b) Die zugehörigen DFT-optimierten dreidimensionalen Strukturen.

In jüngster Zeit wurden aus dem oben genannten Pflanzenmaterial, in dem die Mbandakamine **18a** und **18b** gefunden worden waren, das in der süd-östlichen Isochinolin-Hälfte *N*-methylierte Mbandakamin B<sub>2</sub> (**57**)<sup>[66]</sup> und ganz neuartige cyclische Verbindungen des

Mbandakamin-Typs isoliert und identifiziert: die Cyclombandakamine A<sub>1</sub> (nicht abgebildet) und A<sub>2</sub> (**58**) sowie die Spirombandakamine A<sub>1</sub> (**59**) und A<sub>2</sub> (**60**) (Abbildung 13),<sup>[65,66]</sup> die vermutlich allesamt durch weitere Oxidationsschritte aus den offenkettigen Mbandakaminen gebildet wurden. Im Vergleich zu den Dimeren **18a**, **18b** und **57** besitzen diese Quateraryle nur zwei chirale Biarylachsen, haben aber durch die Cyclo- bzw. Spiro-Einheiten je zwei zusätzliche stereogene Zentren. Sie sind dadurch die ersten Naphthylisochinolin-Alkaloide mit insgesamt acht stereogenen Elementen.<sup>[65,66]</sup> Sowohl die Cyclombandakamine als auch die Spirombandakamine zeigten alle signifikante inhibitorische Aktivitäten *in vitro* gegen den *Plasmodium-falciparum*-Stamm NF54. Die Spirombandakamine **59** und **60** waren zudem sehr aktiv gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm von *P. falciparum*. Am beeindruckendsten allerdings war die antiplasmodiale Wirksamkeit von Mbandakamin B<sub>2</sub> (**57**), mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 4 nM gegen diesen K1-Stamm. Zusätzlich sind Verbindung **57** und **58** die ersten dimeren Vertreter dieser Naturstoffklasse, die signifikante Aktivitäten gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* zeigen.<sup>[65,66]</sup>

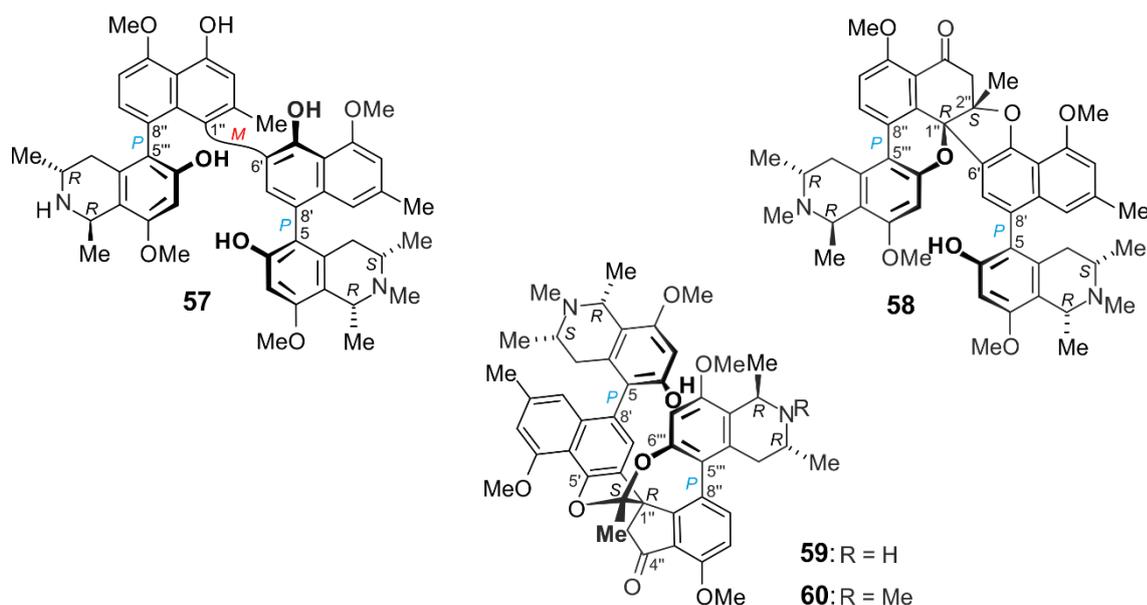


Abbildung 13. Die Mbandakamin-Derivate Mbandakamin B<sub>2</sub> (**57**), Cyclombandakamin A<sub>2</sub> (**58**) und die beiden Spirombandakamine A<sub>1</sub> (**59**) und A<sub>2</sub> (**60**).

Ganz aktuell wurden Mbandakamin A (**18a**) und vier weitere, neuartige Vertreter, die Mbandakamine C-E (nicht abgebildet), aus Pflanzenmaterial der kongolesischen *Ancistrocladus*-Art *A. ealaensis* isoliert und auf ihre antileukämischen und antiparasitären Eigenschaften getestet.<sup>[50]</sup> Hierbei zeigte sich, dass sie neben guten bis sehr guten antiplasmodialen Wirksamkeiten auch über interessante Aktivitäten gegen Wirkstoffempfindliche und -resistente humane Leukämiezellen verfügen.<sup>[50]</sup>

## 2.5 Neuartige 6',6''-gekuppelte Dimere

In jüngsten Isolierarbeiten unserer Arbeitsgruppe wurden zahlreiche neue Dimere vom Michellamin-Typ aus zentralafrikanischen *Ancistrocladus*-Lianen isoliert und charakterisiert, wie etwa die Michellamine A<sub>2</sub>-A<sub>4</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>3</sub> (nicht abgebildet) aus *A. congolensis*,<sup>[63]</sup> sowie die Michellamine A<sub>6</sub> (**61**), A<sub>7</sub> (**62**), B<sub>4</sub>, B<sub>5</sub> (nicht abgebildet) und das bereits bekannte Michellamin E (nicht abgebildet)<sup>[58]</sup> aus einer noch unbekanntem *Ancistrocladus*-Art aus der Nähe des Dorfs Bonsolerive in der Demokratischen Republik Kongo (Abbildung 14).<sup>[51]</sup> Weiterhin wurden Michellamin A<sub>5</sub> und drei neue, dem Korundamin A (**32**) strukturell sehr ähnliche Dimere, die Ealapasamine A (**63**), B und C (nicht abgebildet) in *A. ealaensis*<sup>[64]</sup> gefunden (Abbildung 14). Diese konstitutionell unsymmetrischen Heterodimere, die durch Kreuzkupplung eines 5,8'- und eines 7,8'-gekuppelten Monomers über die C-6'-Position in den jeweiligen Naphthalin-Einheiten verknüpft sind, besitzen somit erstmalig drei verschiedenartig verknüpfte Biarylachsen.

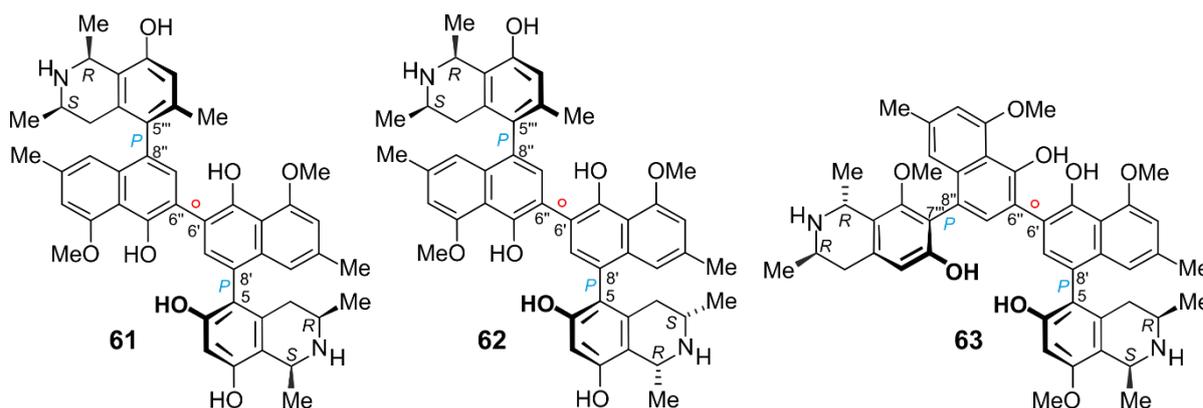


Abbildung 14. Michellamine A<sub>6</sub> (**61**) und A<sub>7</sub> (**62**) und Ealapasamin A (**63**), dimere Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Die neuen Michellamine A<sub>2</sub>-A<sub>5</sub> und B<sub>3</sub> (alle nicht abgebildet) zeigten signifikante Aktivitäten gegen das HI-Virus<sup>[63]</sup> während die Ealapasamine A (**63**), B und C (nicht abgebildet) sich durch ihre exzellenten antiplasmodialen Aktivitäten im subnanomolaren Bereich auszeichneten.<sup>[64]</sup> Die Michellamine A<sub>6</sub> (**61**), A<sub>7</sub> (**62**) und E (nicht abgebildet) hingegen beeindruckten durch ihre starke cytotoxische Wirkung gegen menschliche HeLa-Gebärmutterhalskrebszellen. Michellamin E war bei diesen Testungen sogar aktiver als das aktuell zur Standardtherapie verwendete Krebsmedikament 5-Fluorouracil.<sup>[51]</sup>

Die seit den 1990er Jahren also stetig wachsende Vielfalt an beschriebenen, natürlich vorkommenden aber auch synthetisch hergestellten dimeren Naphthylisochinolin – mit ihren einzigartigen strukturellen Merkmalen und den hervorragenden und vielseitigen

Bioaktivitäten – zeigt, dass das Forschungsgebiet dieser bemerkenswerten Substanzklasse noch längst nicht vollständig erschlossen ist und auch in Zukunft noch weitere beeindruckende Ergebnisse erwarten lässt.

### 3 Synthese der monomeren Einheiten der Mbandakamine A (18a) und B (18b)

Das primäre Ziel dieser Dissertation war die Totalsynthese von Mbandakamin A (**18a**) und Mbandakamin B (**18b**) durch biomimetische Kreuzkupplung der beiden Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**). Dies erforderte vorab die Synthese der Naphthylisochinoline **19** und **20**, da sie bisher noch nicht als Naturstoffe beschrieben und somit auch nicht durch Isolierung aus Pflanzenmaterial zugänglich waren.

Bei den beiden Monomeren 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) (Abbildung 15) handelt es sich um Regioisomere, die sich nur im Methoxy-Hydroxy-Substitutionsmuster an C-4' und C-5' in der Naphthalin-Einheit unterscheiden. Es sind Derivate der Korupensamine. Diese zählen zusammen mit ihren dimeren Analoga, den Michellaminen (Kapitel 2.1), zu den bekanntesten Naphthylisochinolin-Alkaloiden des 5,8'-Kupplungstyps.

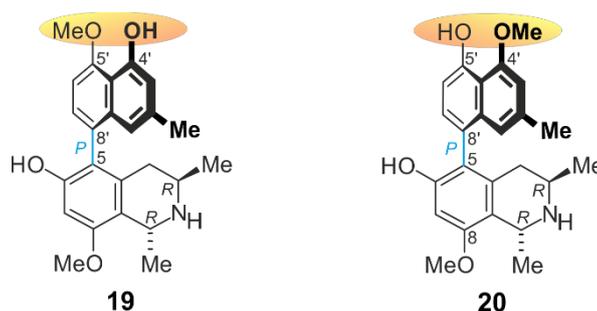


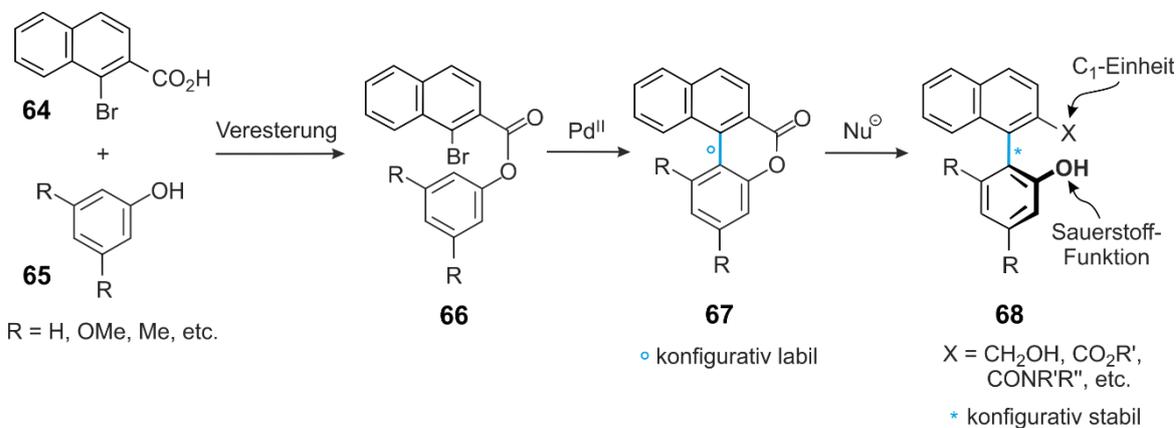
Abbildung 15. Die monomeren Naphthylisochinoline 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**).

#### 3.1 Kenntnisstand und retrosynthetische Analyse

Naphthylisochinolin-Alkaloide werden je nach Position der zentralen Biarylachse unterschiedlichen Kupplungstypen zugeordnet. Die Verknüpfung zwischen C-5 des Isochinolins und C-8 des Naphthalins über eine Biarylachse kommt in der Natur sehr häufig vor und dominiert vor allem in den afrikanischen *Ancistrocladus*-Arten *A. korupensis*,<sup>[30,31,58]</sup> *A. ealaensis*,<sup>[109]</sup> *A. kongolensis*<sup>[110]</sup> und *A. likoko*.<sup>[111-113]</sup>

Die bekanntesten monomeren Vertreter der 5,8'-verknüpften Naphthylisochinoline sind die Korupensamine A (**22a**) und B (**22b**).<sup>[30]</sup> Sie galten bereits in der Vergangenheit als reizvolle Syntheseeziele, da sie wichtige Zwischenstufen bei der Totalsynthese der anti-HIV-aktiven

Michellamine sind.<sup>[76,77]</sup> Typischerweise liegt die größte Herausforderung bei der Darstellung von monomeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden im stereoselektiven Aufbau der chiralen Biarylachse. Hierfür ist die Methode der Wahl das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte 'Lacton-Konzept' (Schema 6).<sup>[105,114,115]</sup>

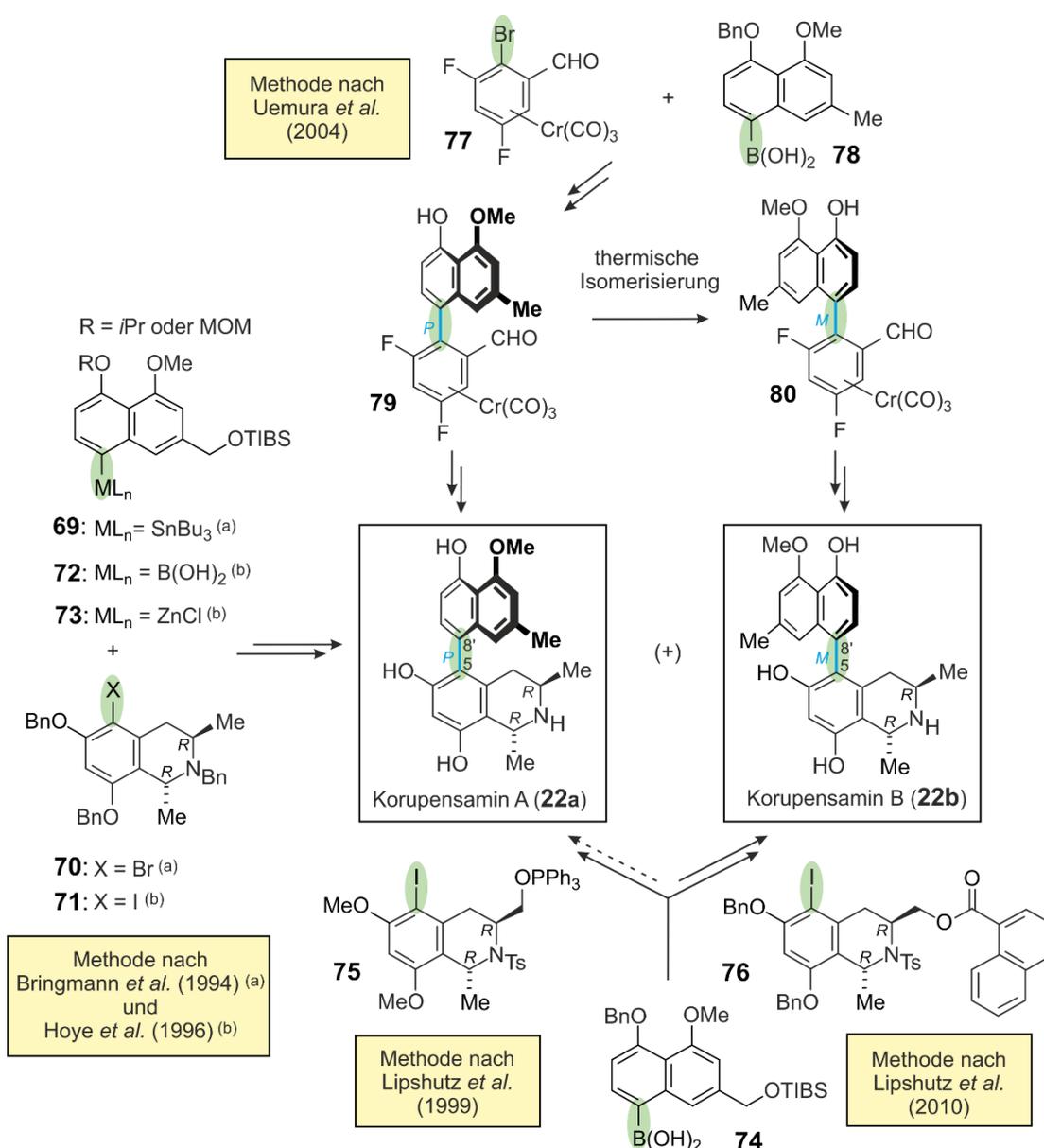


Schema 6. Grundprinzips des 'Lacton-Konzepts': Synthese und atropselektive Ringöffnung konfiguratv labiler Lactone.

Der große Vorteil des 'Lacton-Konzepts' im Vergleich zu anderen bekannten Methoden<sup>[116-121]</sup> ist die zeitliche Trennung der Arylkupplung von der Etablierung der Konfiguration an der Biarylachse. Dies erlaubt die separate Optimierung dieser beiden Schlüsselschritte und ermöglicht somit sowohl hohe Kupplungsausbeuten als auch eine steuerbare Atropselektivität. Die beispielhaft zu verknüpfenden Arylverbindungen **64** und **65** (Schema 6) werden dabei zuerst über eine Esterbrücke wie in Verbindung **66** vorfixiert und anschließend durch intramolekulare Palladium-katalysierte C,C-Verknüpfung hochgradig selektiv zum Lacton **67** umgesetzt. Die erhaltene Lacton-verbrückte Biarylverbindung **67** ist konfiguratv labil und liegt damit als racemisches Gemisch seiner sich schnell ineinander umwandelnden Atropisomere vor. In einem zweiten Schritt wird dann mittels dynamisch-kinetischer Racematspaltung mit chiralen *H*-,<sup>[122-124]</sup> *N*-<sup>[125,126]</sup> oder *O*-Nukleophilen,<sup>[127]</sup> das konfiguratv instabile Lacton **67** stereoselektiv geöffnet. Das bevorzugt umgesetzte Atropisomer wird hierbei in eine konfiguratv stabile Biarylverbindung, wie z.B. **68**, überführt (Schema 6). Ein weiterer Vorteil der Methode ist, dass das möglicherweise ungewollt gebildete Atropisomer wiederverwendet werden kann, indem es zum Lacton **67** recyclisiert und anschließend wiederum atropselektiv geöffnet wird.<sup>[105]</sup>

Das 'Lacton-Konzept' wurde bereits in vielen Fällen erfolgreich zur regio- und stereoselektiven Synthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit unterschiedlichsten Kupplungspositionen, Substitutionsmustern und Konfigurationen an Zentren und Achsen

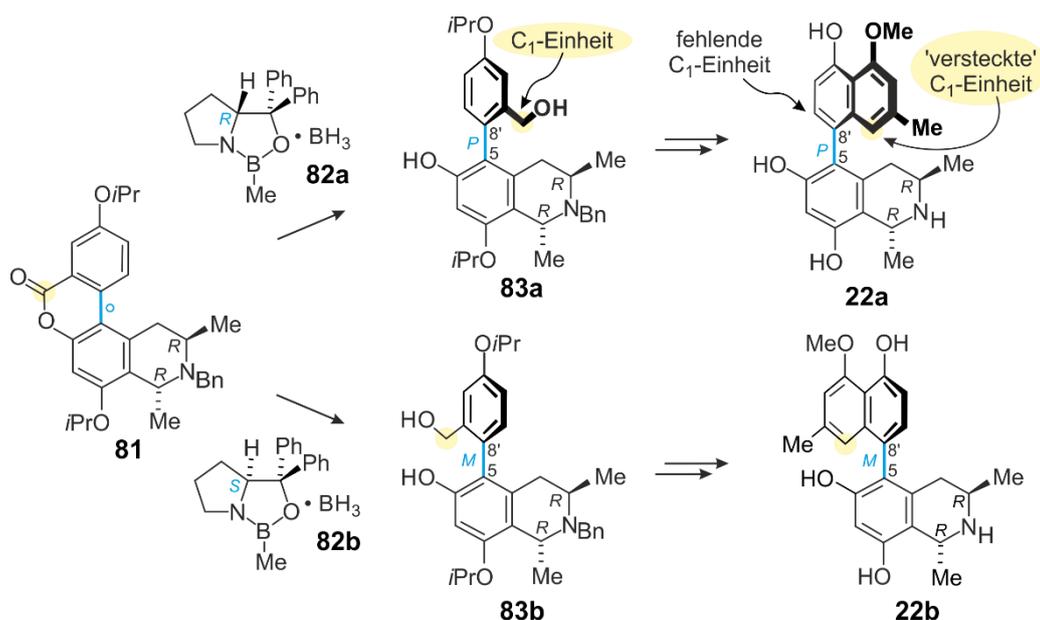
eingesetzt<sup>[115,128,129]</sup> und weitete sich aufgrund seines Erfolgs auch sehr schnell auf andere Gebiete der organischen Chemie aus.<sup>[115,130,131]</sup> Eine strukturelle Voraussetzung für die Anwendbarkeit des 'Lacton-Konzepts' ist allerdings das Vorhandensein einer C<sub>1</sub>-Einheit und einer Sauerstofffunktion in entgegengesetzten *ortho*-Positionen neben der Biarylachse (Schema 6). Bei den 5,8'-verknüpften Korupensaminen A (**22a**) und B (**22b**) fehlt diese C<sub>1</sub>-Einheit auf den ersten Blick, sodass diese Methode zur Synthese von Vertretern dieses Kupplungstyps – mit einem Methylsubstituenten weit entfernt von der Biarylachse – zunächst als nicht geeignet schien. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die ersten Synthesen der Korupensamine A (**22a**) und B (**22b**) auf intermolekularen Kupplungsstrategien beruhten (Schema 7).<sup>[90,132-135]</sup>



Schema 7. Intermolekulare Kupplungsstrategien zur Synthese von Korupensamin A (**22a**) und B (**22b**).

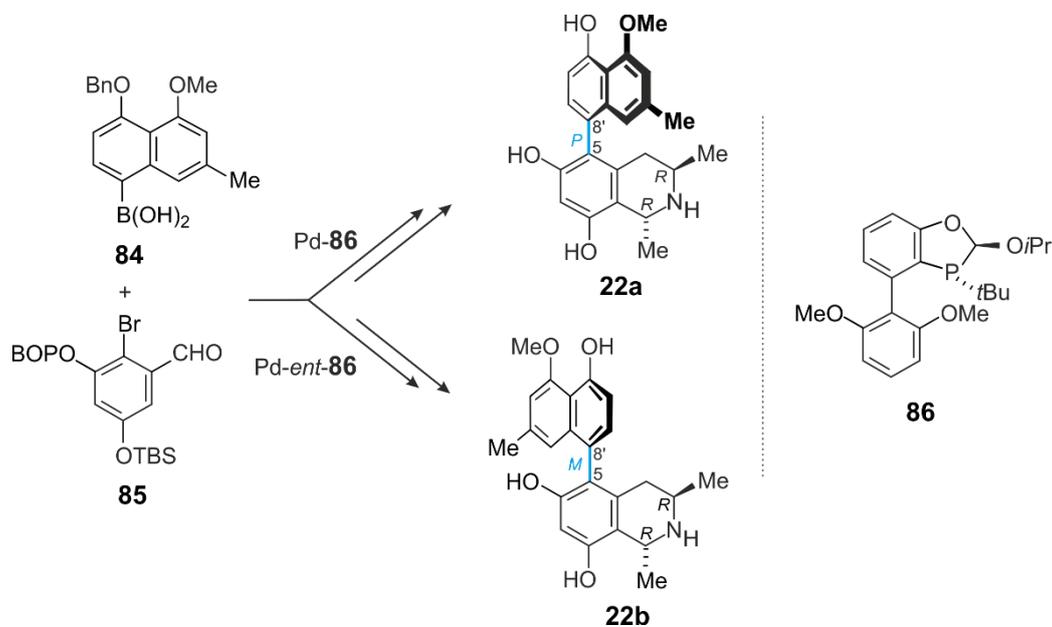
So gelang unserer Arbeitsgruppe die erste Totalsynthese von Korupensamin A (**22a**) und Korupensamin B (**22b**) durch eine Stille-Reaktion im Schlüsselschritt.<sup>[90]</sup> Die intermolekulare Kreuzkupplung zwischen der Trialkylstannan-aktivierten Naphthalin-Einheit **69** und dem bromierten Isochinolin-Baustein **70** lieferte ein Atropisomerenverhältnis von 58:42 (*P:M*) der beiden Naturstoffe (Schema 7).<sup>[79,90]</sup> Hoye *et al.* hingegen entwickelten einen Zugang zu den Korupensaminen über Suzuki- und Negishi-Kupplungen ausgehend von dem iodierten Isochinolin **71** und den Naphthalin-Bausteinen **72** oder **73**. Auch hier wurden die beiden Atropisomere **22a** und **22b** in nahezu gleichen Verhältnissen gebildet (Schema 7).<sup>[135]</sup> Aufbauend auf diesen Arbeiten gelang Lipshutz *et al.* der erste atropselektive Aufbau der Biarylachse von Korupensamin A (**22a**) durch eine Suzuki-Reaktion. Dabei wurde die Naphthalinboronsäure **74** mit dem Isochinolin **75**, das kovalent mit einem chiralen Auxiliär verknüpft war, umgesetzt. Jedoch scheiterte die Fertigstellung der Synthese zu **22a**, da es Lipshutz *et al.* nicht möglich war, das eingesetzte Auxiliär nach erfolgter Kupplung wieder vom Zielmolekül **22a** abzuspalten.<sup>[134]</sup> Einige Jahre später gelang der Arbeitsgruppe nach Optimierung derselben Methode jedoch die atropselektive Darstellung von Korupensamin B (**22b**) durch Suzuki-Kupplung der Naphthalinboronsäure **74** mit dem Isochinolin **76** (Schema 7).<sup>[132]</sup> Gänzlich anders beschrieben Uemura *et al.* unter Verwendung des planar-chiralen Aren-Chromkomplexes **77** und der Boronsäure **78** die stereoselektive Synthese von **22a**.<sup>[133]</sup> Aus dem Biaryl-Chromkomplex **79**, der als Zwischenprodukt bei dieser Methode entstand, wurde nach thermischer Isomerisierung der Chromkomplex **80** erhalten, der nach weiteren Umsetzungen das Korupensamin B (**22b**) lieferte (Schema 7).<sup>[133]</sup>

Unsere Arbeitsgruppe machte sich schließlich zu Nutze, dass die 5,8'-verknüpften Korupensamine eine 'versteckte' C<sub>1</sub>-Einheit neben der Achse als Teil des zweiten Naphthalin-Ringes besitzen, und fand so letztendlich doch noch eine Möglichkeit, das 'Lacton-Konzept' für die atrop-divergente Synthese von 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin anzuwenden (Schema 8).<sup>[129]</sup> Ausgehend von dem Lacton **81** wurde durch eine dynamisch-kinetische Racematspaltung, unter Verwendung des entsprechenden Oxazaborolidin-Enantiomers **82a** oder **82b**, das jeweilige Phenylisochinolin **83a** bzw. **83b** mit einer hohen asymmetrischen Induktion hergestellt. Ausgehend von den C<sub>1</sub>-Einheiten der Verbindungen **83a** und **83b** wurde abschließend der jeweilige Naphthalin-Baustein synthetisiert und damit die Synthese von Korupensamin A (**22a**) und Korupensamin B (**22b**) abgeschlossen.<sup>[129]</sup>



Schema 8. Atropselective Totalsynthese von Korupensamin A (**22a**) und Korupensamin B (**22b**) durch das 'Lactone-Konzept'.

In jüngster Zeit entwickelten zudem Tang *et al.* die erste atropselective Synthese der Korupensamine A (**22a**) und B (**22b**) durch eine Palladium-katalysierte asymmetrische Suzuki-Miyaura-Kupplung. Bei dieser wurde die Boronsäure **84** mit dem bromierten Benzaldehyd **85** unter Verwendung des chiralen Phosphorliganden **86** (oder *ent*-**86**) zu den gewünschten Naturstoffen **22** bzw. **22b** umgesetzt (Schema 9).<sup>[84]</sup>

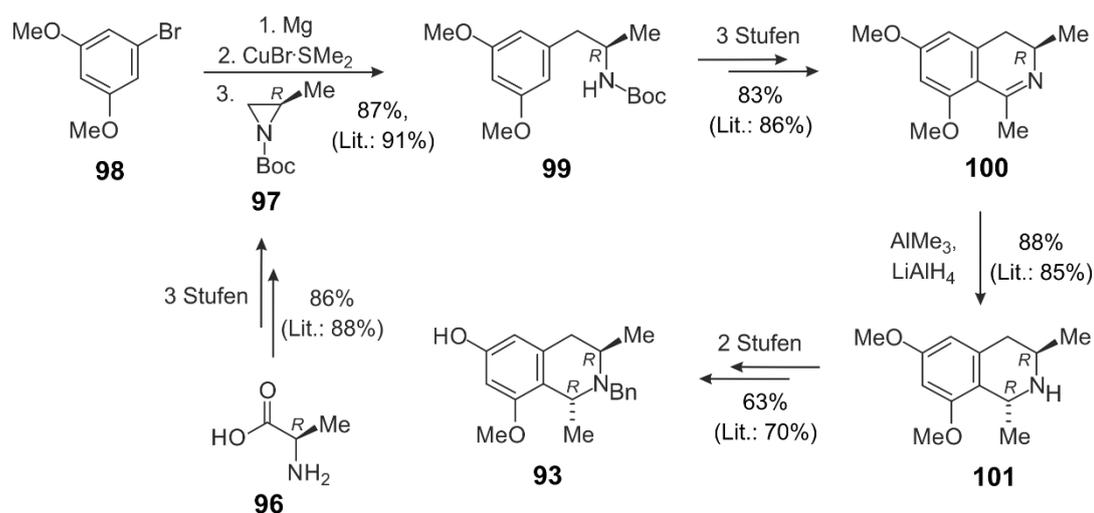


Schema 9. Atropselective Synthese von Korupensamin A (**22a**) und Korupensamin B (**22b**) durch eine asymmetrische Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.

Während die unselektiven intermolekularen Syntheseverfahren von unserer Arbeitsgruppe und der Gruppe von T. R. Hoye in wenigen Reaktionsschritten und sehr guten chemischen Ausbeuten einen Zugang zu den 5,8'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden bieten, ist die fehlende asymmetrische Induktion dieser Kupplungsverfahren ein großer Nachteil. Auch die selektiven Methoden der Arbeitsgruppen um Lipshutz, Uemura und Tang zeigen Schwächen. So müssen die chiralen Katalysatoren oder Auxiliare erst enantiomerenrein über mehrere Stufen synthetisiert werden, die Anbringung und Abspaltung der notwendigen Auxiliare beinhaltet zusätzliche Reaktionsschritte und teilweise sind die finalen Schritte zum Zielmolekül nicht realisierbar (vgl. Ansatz zur Korupensamin-A-Synthese von Lipshutz *et al.*). Das 'Lacton-Konzept' hingegen liefert hohe chemische sowie optische Ausbeuten und die für die Lactonöffnung notwendigen chiralen Nucleophile sind größtenteils kommerziell erhältlich.

Das 'Lacton-Konzept' war somit die Methode der Wahl für die Synthese der 5,8'-verknüpften Korupensamin-Derivate **19** und **20**, die für die Darstellung der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) benötigt wurden. Die Monomere **19** und **20** sollten über die Phenylisochinoline **87** und **88** hochgradig selektiv durch die atropselektive Ringöffnung der Lactone **89** und **90** hergestellt werden. Die Lacton-verbrückten Vorstufen **89** und **90** erforderten die parallele Synthese der Ester **91** und **92**, welche ausgehend von einem gemeinsamen, literaturbekannten Isochinolin-Baustein **93**<sup>[136]</sup> und den Benzoesäuren **94** und **95**<sup>[137]</sup> synthetisiert werden sollten (Schema 10).

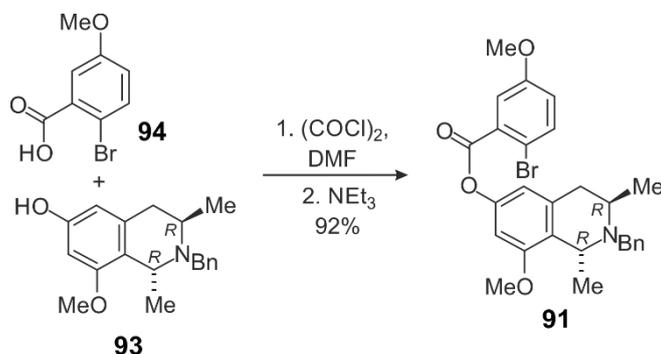




Schema 11. Synthese des literaturbekannten Isochinolin-Bausteins **93**<sup>[136]</sup> ausgehend von D-Alanin (**96**) über die Aziridinroute.

### 3.3 Atropselektive Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**)

Die Darstellung von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) startete mit der Veresterung des bekannten Isochinolins **93**<sup>[136]</sup> und der kommerziellen Benzoesäure **94** (Schema 12). Hierzu wurde **94** mit Oxalylchlorid in das entsprechenden Säurechlorid überführt und anschließend mit dem Isochinolin **93**<sup>[136]</sup> unter basischen Bedingungen zum Ester **91** umgesetzt.

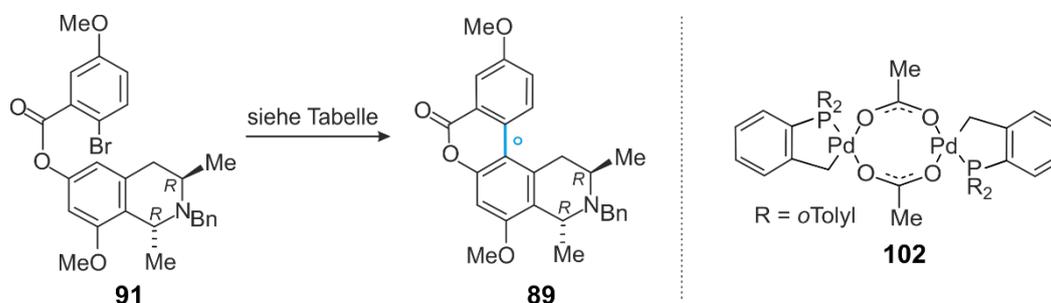


Schema 12. Darstellung des Esters **91**.

Dieser sollte durch eine intramolekulare Heck-Kupplung in das an der Achse konfigurativ instabile Lacton **89** – das Schlüsselintermediat dieser atropselektiven Synthese – überführt werden. Hierzu wurden durch Variation des Lösungsmittels und den Einsatz unterschiedlicher Palladium-Katalysatoren verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. Erste Kupplungsexperimente mit beispielsweise Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid oder -diacetat als Katalysator (Tabelle 1, Versuche 1-3) lieferten nur geringe Mengen an Lacton

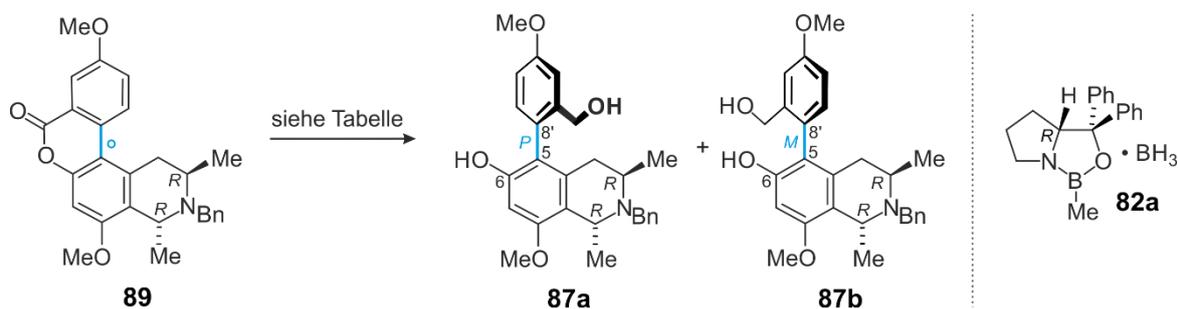
**89**. Hingegen wurde die Ausbeute von **89** unter Verwendung des binären 'Herrmann-Beller-Katalysators' (**102**)<sup>[129,139]</sup> auf bis zu 81% gesteigert (Tabelle 1, Versuch 5).

Tabelle 1. Untersuchte Reaktionsbedingungen für die Palladium-katalysierte Darstellung des Lactons **89**.



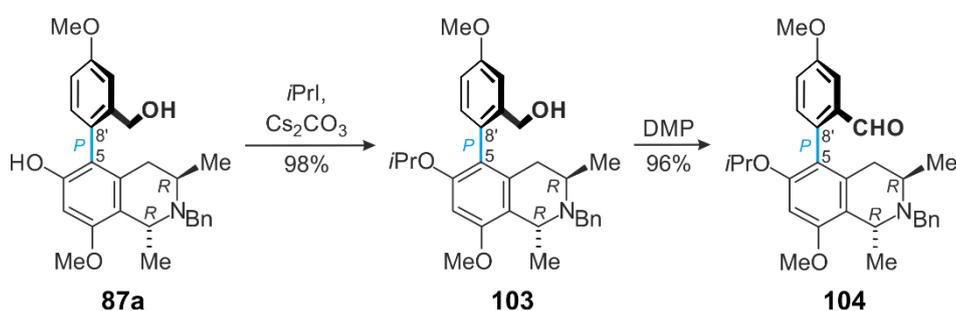
Nr.	Katalysator	Solvens	T [°C]	Base	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMF	120	NaOAc	30
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (OAc) <sub>2</sub>	DMA	140	NaOAc	35
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (OAc) <sub>2</sub>	DMF	120	NaOAc	25
4	<b>102</b>	DMF	120	NaOAc	63
5	<b>102</b>	DMA	140	NaOAc	81

Das konfiguratv labile Lacton **89** ließ sich anschließend mit unterschiedlichen Hydridübertragungsreagenzien zum konfiguratv stabilen Diol **87** ringöffnen. Mit dem achiralen Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid wurde erwartungsgemäß ein nahezu 1:1-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere **87a** und **87b** erhalten (Tabelle 2, Versuch 1). Das *R*-konfigurierte Oxazaborolidin-aktivierte Boran **82a**<sup>[140,141]</sup> hingegen lieferte bevorzugt, unter externer asymmetrischer Induktion, bei unterschiedlichen Temperaturen das für die Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) notwendige *P*-konfigurierte Diol **87a** (Tabelle 2, Versuche 2-4). Bei -30 °C gelang die Darstellung von **87a** hochgradig selektiv mit einem Atropdiastereomeren-Verhältnis von 94:6 (*P:M*) (Tabelle 2, Versuch 4).

Tabelle 2. Atropselektive Ringöffnung des konfiguratv labilen Lactons **89**.

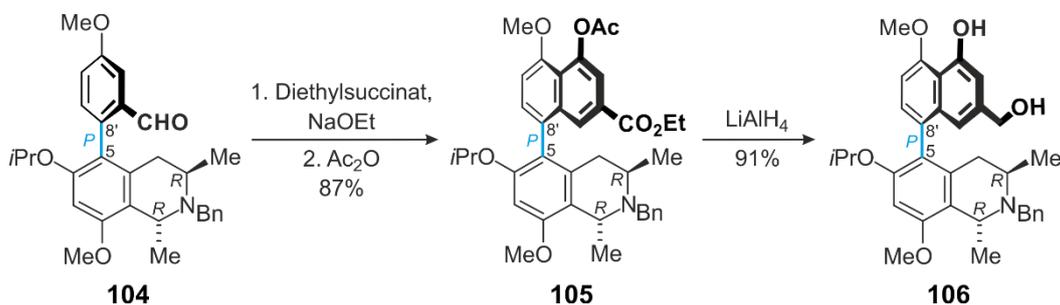
Nr.	Nukleophil	Solvens	T [°C]	<i>P:M</i>
1	LiAlH <sub>4</sub>	THF	0	48:52
2	<b>82a</b>	THF	RT	77:23
3	<b>82a</b>	THF	0	88:12
4	<b>82a</b>	THF	-30	96:4

Ausgehend von der C<sub>1</sub>-Einheit des Diols **87a** wurde der noch fehlende Teil des Naphthalin-Systems aufgebaut. Hierzu wurde die phenolische Hydroxygruppe durch Isopropylierung geschützt (Verbindung **103**, Schema 13) und anschließend die benzyliche OH-Gruppe mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) zum Aldehyd **104** oxidiert (Schema 13). Die Schützung der phenolischen Hydroxyfunktion von **87a** vor der Oxidation zum Aldehyd **104** war notwendig, da intermediär – wie bereits aus früheren Synthesen<sup>[142,143]</sup> bekannt – ansonsten konfiguratv instabile Hydroxyaldehyde entstanden wären, verbunden mit dem Verlust der Stereoinformation an der zuvor hochgradig stereoselektiv synthetisierten Biarylachse.

Schema 13. Synthese des Aldehyds **104** ausgehend von dem Diol **87a**.

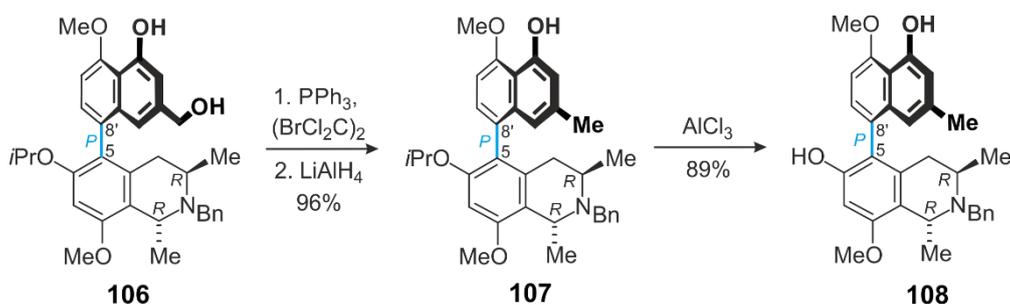
Die Fertigstellung des Naphthalin-Ringsystems wurde ausgehend von dem Aldehyd **104** durch eine Stobbe-Kondensation eingeleitet. Es folgte direkt *in situ* der Ringschluss des Kondensationsproduktes (nicht abgebildet) mit Essigsäureanhydrid in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung zu dem Diester **105** (Schema 14). Nach reduktiver Entschützung von

**105** wurde das Naphthylisochinolin **106** unter vollständigem Erhalt der Achsenkonfiguration in guten Ausbeuten erhalten.



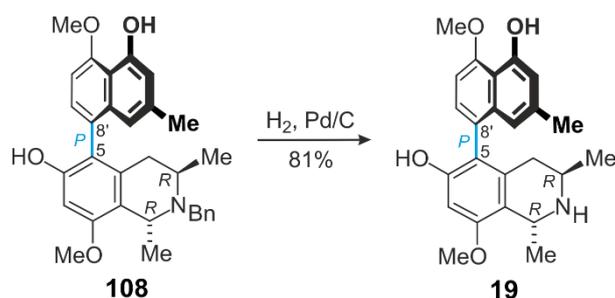
Schema 14. Aufbau des Naphthalin-Ringsystems durch eine Stobbe-Kondensation und *In-situ*-Ringschluss zu **105**, gefolgt von der Reduktion der beiden Estergruppen von **105** zu **106**.

Das Intermediat **106** wurde durch Hydroxy-Halogen-Austausch gefolgt von einer Hydrodehalogenierung zu Verbindung **107** umgesetzt (Schema 15). Zur vollständigen Synthese von *5-epi*-Korupensamin E (**19**) mussten abschließend nur noch die Isopropyl- und die Benzylschutzgruppe von **107** entfernt werden. Standardmäßig wird zur selektiven Entfernung von Isopropylschutzgruppen in Gegenwart von Methylethern in der Literatur Bortrichlorid eingesetzt.<sup>[144]</sup> Jedoch lieferte diese Methode angewandt auf Verbindung **107** das gewünschte Produkt **108** nur in Spuren. Bevorzugt trat die Spaltung des Methylethers an C-5' auf. Erst der Einsatz von Aluminiumtrichlorid ermöglichte den Zugang zum *N*-Benzyl-Derivat **108** von *5-epi*-Korupensamin E (**19**) in einer Ausbeute von 89% (Schema 15).



Schema 15. Synthese von *N*-benzyltiertem *5-epi*-Korupensamin E (**108**).

Die anschließende Entfernung der Benzylschutzgruppe von **108** durch katalytische Hydrierung lieferte dann das gewünschte Zielmolekül *5-epi*-Korupensamin E (**19**) (Schema 16) in einer Gesamtausbeute von 30% über insgesamt zehn Stufen.<sup>[145]</sup>



Schema 16. Fertigstellung der Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**).

Abschließend wurde die Konfiguration an der zentralen Biarylachse von **19** durch den Vergleich des ECD-Spektrums von **19** (Abbildung 16, blaue Kurve) mit dem des ebenfalls *P*-konfigurierten Naturstoffs Korupensamin A (**22a**) (Abbildung 16, schwarz gestrichelte Kurve), durch den nahezu identischen Kurvenverlauf, bestätigt.

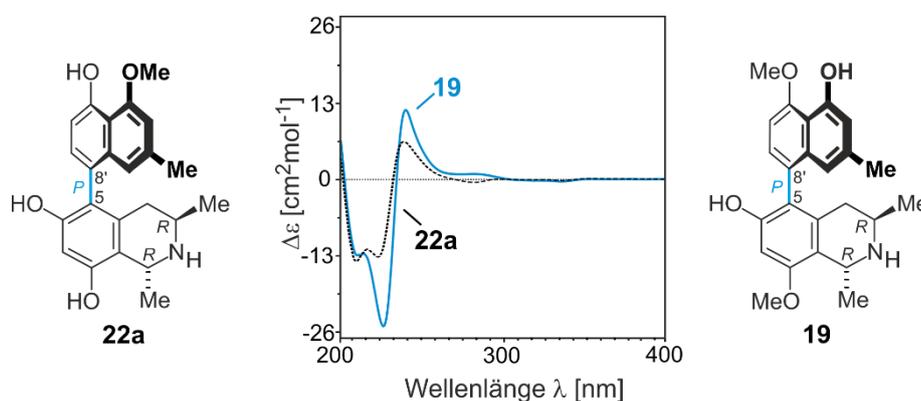
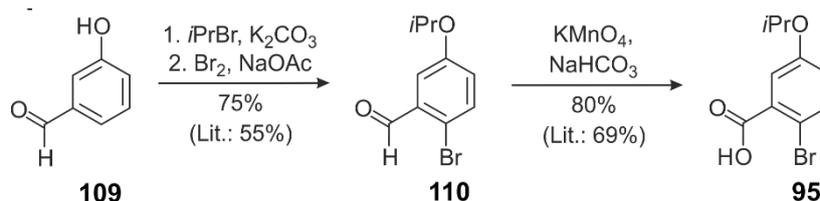


Abbildung 16. Vergleich des ECD-Spektrums des synthetisch hergestellten Korupensamin-Derivats **19** mit dem ECD-Spektrum des *P*-konfigurierten Korupensamins A (**22a**) zur Bestätigung der Achsenkonfiguration von **19**.

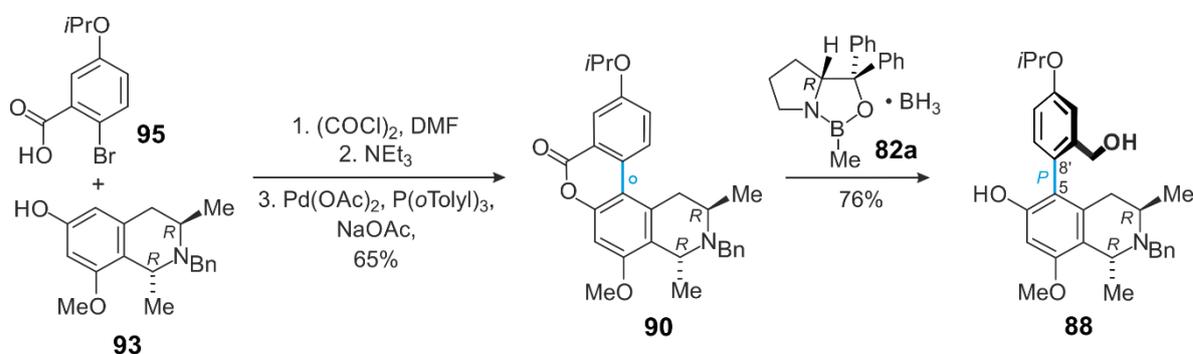
### 3.4 *Atropselektive Synthese von 8-O-Methylkorupensamin A (20)*

Die Synthese von 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) erfolgte nahezu analog zur beschriebenen Darstellung von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) (Kapitel 3.3).<sup>[145]</sup> Dies war möglich, da der einzige strukturelle Unterschied der beiden Naphthylisochinoline ihr Methoxy-Hydroxy-Substitutionsmuster an C-4' und C-5' in der Naphthalin-Einheit ist. Ausgangspunkt war die literaturbekannte Brombenzoesäure **95**,<sup>[137]</sup> die im Gegensatz zu der Benzoesäure **94** mit einer Isopropyl- anstelle einer Methylgruppe geschützt war und aus dem Benzaldehyd **109** hergestellt wurde (Schema 17).



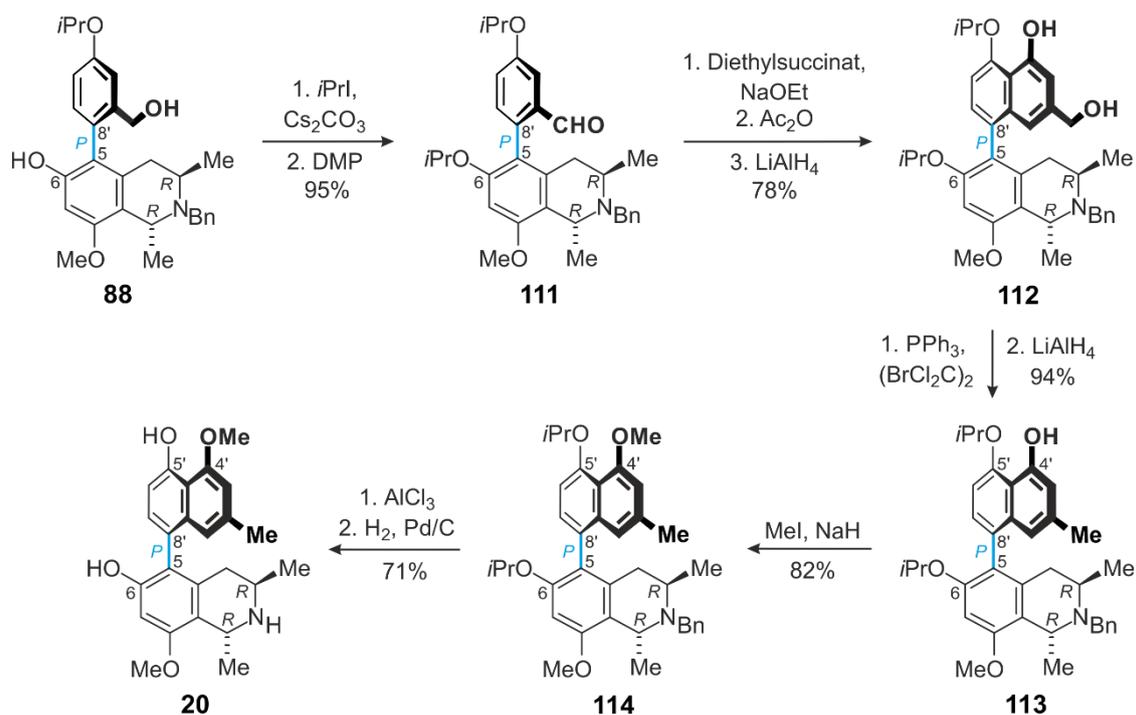
Schema 17. Synthese der literaturbekannten Brombenzoesäure **95**.<sup>[137]</sup>

Die Benzoesäure **95**<sup>[137]</sup> wurde mit dem Isochinolin **93**<sup>[136]</sup> verestert und intramolekular zum Lacton-verbrückten Biaryl **90** gekuppelt (Schema 18). Die atropselektive Ringöffnung von **90** unter den zuvor für das Diol **87a** optimierten Reaktionsbedingungen lieferte das *P*-konfigurierte Phenylisochinolin **88** (Schema 18) in einem guten Atrop-Diastereomerenverhältnis von 91:9 (*P*:*M*).



Schema 18. Synthese des *P*-konfigurierten Phenylisochinolins **88** ausgehend von der Benzoesäure **95** und dem Tetrahydroisochinolin **93**.

Nach Schützung der phenolischen Hydroxyfunktion und Oxidation der benzylichen Hydroxygruppe von **88** zum Aldehyd **111** wurde, wie bei der Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) beschrieben, über das Diol **112** das Naphthalinderivat **113** synthetisiert (Schema 19). Zur Etablierung des gewünschten Substitutionsmusters an C-4' (OMe) und C-5' (OH) in der Naphthalin-Einheit musste vor der Entfernung der Isopropylschutzgruppen die freie Hydroxygruppe an C-4' von **113** *O*-methyliert werden. Die sehr milde *O*-Methylierung mit Dimethylsulfat unter Phasentransferkatalyse lieferte auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit nur einen unvollständigen Umsatz von **113** zu dem *O*-methylierten Derivat **114**. Die *O*-Methylierung mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF hingegen machte Verbindung **114** in einer zufriedenstellenden Ausbeute von 82% zugänglich (Schema 19). Nach Entfernung der Isopropylschutzgruppen und katalytischer Hydrierung wurde das gewünschte Produkt **20** in einer Gesamtausbeute von 20% nach insgesamt elf Reaktionsstufen erhalten (Schema 19).<sup>[145]</sup>



Schema 19. Fertigstellung der Synthese von 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) ausgehend von dem Phenylisochinolin **88**.

Der Vergleich des ECD-Spektrums von 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) (Abbildung 17, blaue Kurve) mit dem ECD-Spektrum von Korupensamin A (**22a**) (Abbildung 17, schwarz gestrichelte Kurve) bestätigte die *P*-Konfiguration an der Biarylachse der Zielverbindung **20** (Abbildung 17).

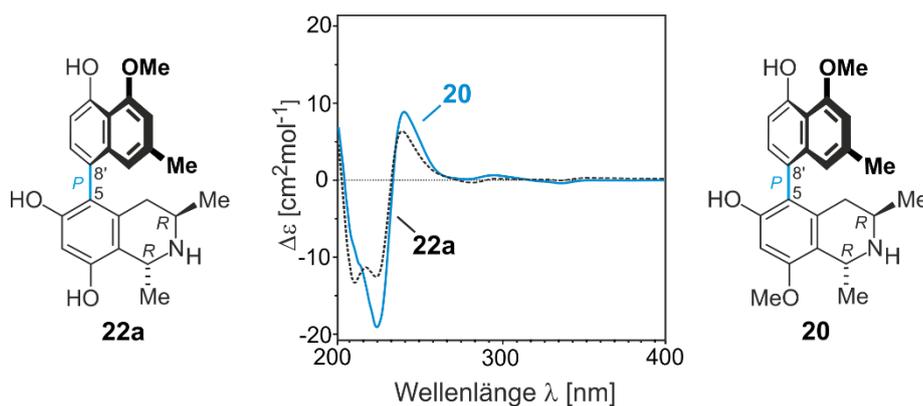
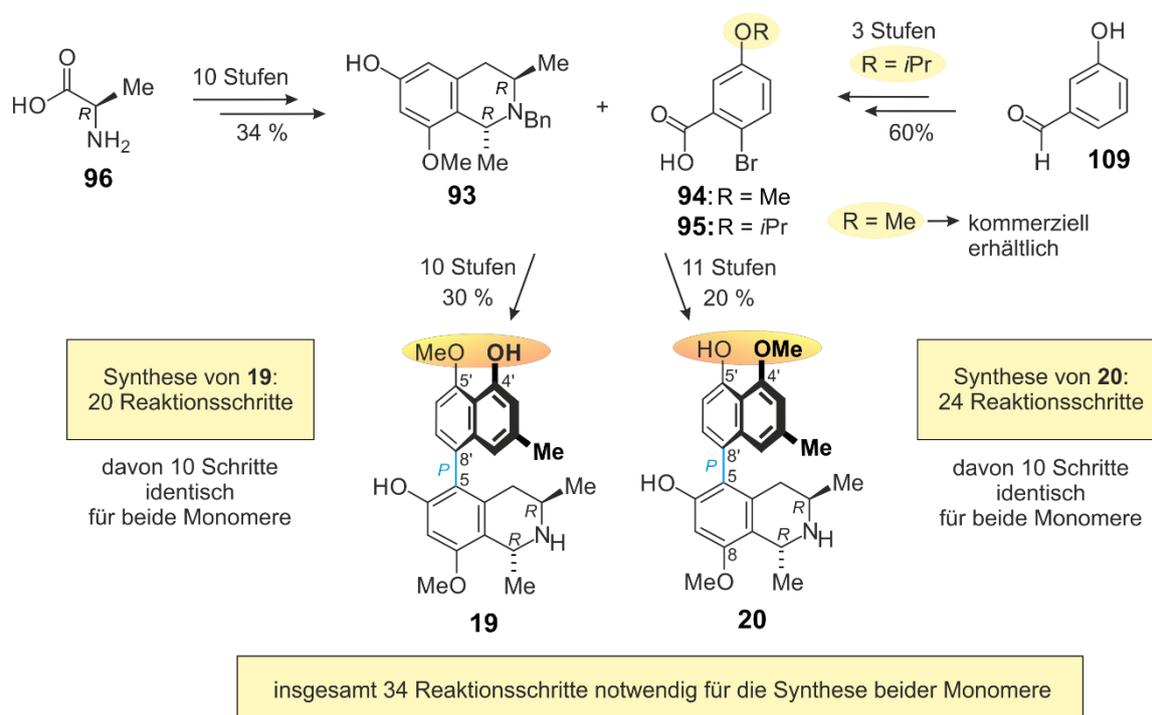


Abbildung 17. Überlagerung der ECD-Spektren des synthetisch hergestellten Korupensamin-Derivats **20** und des *P*-konfigurierten Korupensamins A (**22a**) zur Bestätigung der Achsenkonfiguration von **20**.

### 3.5 Synthese der beiden Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (19) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (20) in einer gemeinsamen Reaktionssequenz

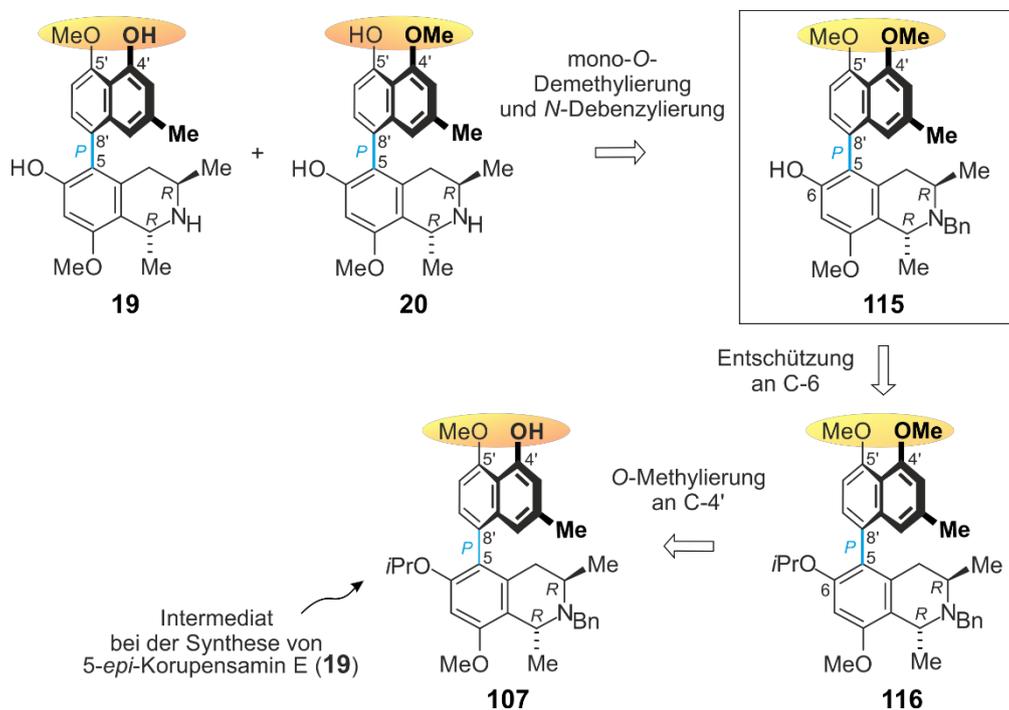
Ein Nachteil der in Kapitel 3.3 und 3.4 beschriebenen Synthesen der monomeren Naphthylisochinoline 5-*epi*-Korupensamin E (19) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (20) war der verhältnismäßig große experimentelle und somit auch zeitliche Aufwand: Für die Darstellung von 19 wurden insgesamt 20 Reaktionsschritte und für die Synthese von 20, wegen der notwendigen Synthese der Benzoesäure 95 und der zusätzlichen *O*-Methylierung an C-4', sogar 24 Reaktionsschritte benötigt. Unter Berücksichtigung der gemeinsamen Isochinolin-Vorstufe 93 waren für die Herstellung der beiden Monomere also insgesamt 34 Synthesestufen erforderlich (Schema 20). Um ausreichend Material für die noch ausstehende Synthese der Mbandakamine 18a und 18b bereitzustellen und den dafür notwendigen Aufwand zu reduzieren, entwickelte man eine weitere Synthesestrategie, die den Zugang zu beiden Monomeren aus einer gemeinsamen – im Syntheseverlauf möglichst späten – Zwischenstufe gewährleisten sollte.<sup>[145]</sup>



Schema 20. Übersicht über die separate Synthese der Monomere 19 und 20.

Eine hierfür geeignete Zwischenstufe schien der Dimethylether 115 zu sein, der in wenigen Reaktionsschritten aus dem bei der Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (19) anfallenden Naphthylisochinolin 107 (Kapitel 3.3, Schema 15) gewonnen werden sollte. Die

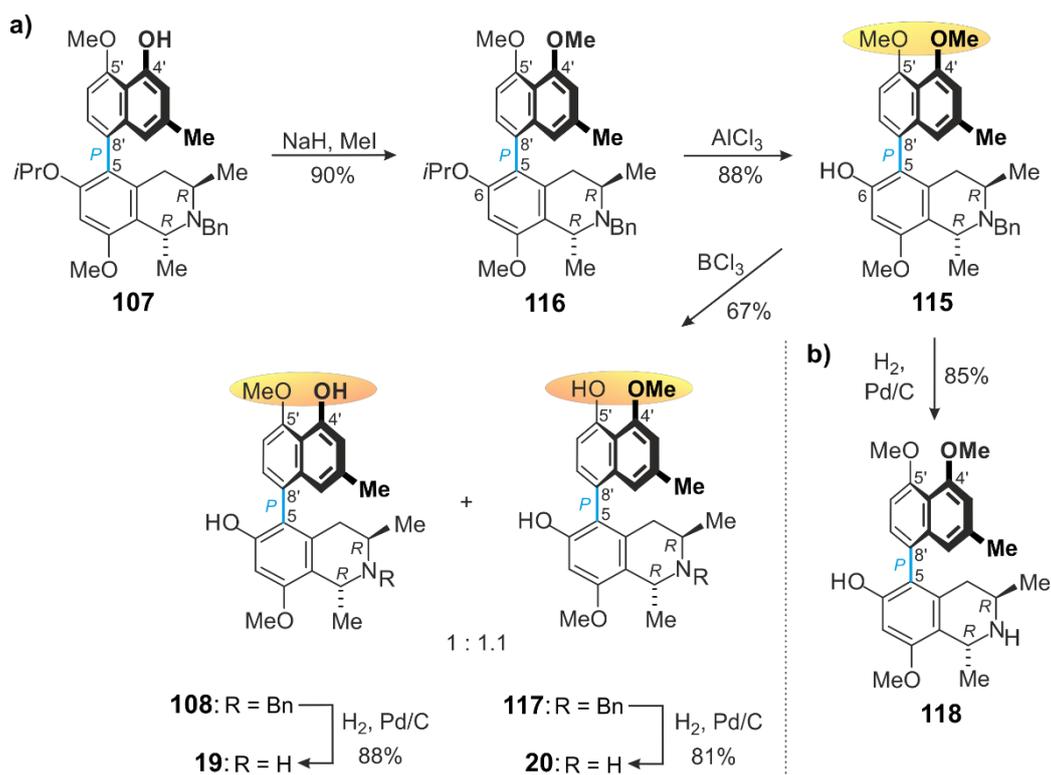
anschließende mono-*O*-Demethylierung und *N*-Debenzylierung sollte dann die beiden Korupensamin-Derivate **19** und **20** liefern (Schema 21).



Schema 21. Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung der Monomere **19** und **20** in einer gemeinsamen Reaktionssequenz.

Die Synthese des Dimethylethers **115** erfolgte durch *O*-Methylierung von **107** zu **116** und anschließende Spaltung des Isopropylethers an C-6 (Schema 22a). Die mono-*O*-Demethylierung des Dimethylethers **115** mit Bortrichlorid lieferte die beiden Regioisomere **108** und **117** in einem 1:1.1-Verhältnis mit einer moderaten Gesamtausbeute von 67% (Schema 22a) und in geringen Mengen das instabile, zweifach in der Naphthalin-Hälfte gemeinsame *O*-demethylierte Derivat (nicht abgebildet). Nach *N*-Debenzylierung durch katalytische Hydrierung erhielt man die beiden Korupensamin-Derivate **19** und **20** (Schema 22a).<sup>[145]</sup>

Die *N*-Debenzylierung des Dimethylethers **115** lieferte zudem ein weiteres bisher noch unbekanntes Korupensamin-Derivat und zugleich einen potenziellen Naturstoff – das 8-*O*-Methylkorupensamin C (**118**) (Schema 22b).



Schema 22. a) Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) in einer gemeinsamen Reaktionssequenz über den Dimethylether **115** ausgehend von dem Intermediat **107**. b) Darstellung eines weiteren neuartigen Korupensamin-Derivats **118** aus dem Dimethylether **115**.

Durch diese neue Synthesestrategie wurde die Anzahl an notwendigen Reaktionsschritten für die Synthese der Korupensamin-Derivaten **19** und **20** von 34 auf nur 22 Reaktionsschritte reduziert – zwar verbunden mit dem Verlust der Regioselektivität – allerdings beeinflusste dies die hier beschriebene Synthese nicht. Es war vielmehr erwünscht, da bei der späteren phenoxidativen Kupplung zu den Mbandakaminen A (**18a**) und B (**18b**) die Monomere **19** und **20** ohnehin in einem 1:1-Verhältnis eingesetzt werden sollten.

Die drei Naphthylisochinoline **19**, **20** und **118** waren bislang noch nicht als Naturstoffe beschrieben worden. Mit dem synthetisch hergestellten Material wurde in Kooperation mit den Arbeitsgruppenmitgliedern B. K. Lombe, J.-P. Mufusama und S. Fayeze gezielt nach diesen Verbindungen als potenziellen Naturstoffen in Pflanzenmaterial unterschiedlicher *Ancistrocladus*-Arten gesucht. Bisher wurde allerdings keines dieser drei synthetischen Naphthylisochinoline detektiert.

### 3.6 Bioaktivitäten der monomeren synthetischen Naphthylisochinoline

Die drei neu synthetisierten monomeren Naphthylisochinoline **19**, **20** und **118** wurden am Schweizerischen Tropeninstitut in der Arbeitsgruppe von Prof. R. Brun gegen die Erreger verschiedener Tropenkrankheiten der Gattungen *Plasmodium*, *Leishmania* und *Trypanosoma* getestet (Tabelle 3).<sup>[145]</sup>

Tabelle 3. Aktivitäten der drei monomeren Naphthylisochinoline 5-*epi*-Korupensamin E (**19**), 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) und 8-*O*-Methylkorupensamin C (**118**) gegen protozoische Erreger.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> -Wert [μM] (SI) <sup>[a]</sup>					Cytotoxizität (L6) <sup>[g]</sup>
		<i>T. brucei</i> rhodesiense <sup>[b]</sup>	<i>T. cruzi</i> <sup>[c]</sup>	<i>L. donovani</i> <sup>[d]</sup>	<i>P. falciparum</i> NF54 <sup>[e]</sup>	K1 <sup>[f]</sup>	
1	<b>19</b>	3.43 (11)	24.22 (1.6)	> 140 (< 0.3)	0.089 (440)	0.066 (594)	39.2
2	<b>20</b>	1.037 (49)	53.67 (0.9)	> 100 (< 0.5)	2.343 (22)	1.060 (48)	50.9
3	<b>118</b>	9.57 (12)	78.62 (1.5)	> 100 (1.0)	2.945 (39)	0.982 (117)	114.4

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Cytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.040 μM. [c] Benznidazol: 5.88 μM. [d] Miltefosin: 1.24 μM. [e] Chloroquin: 0.006 μM. [f] Chloroquin: 0.313 μM. [g] Podophyllotoxin: 0.012 μM.

Bei diesen Tests zeigte das Monomer 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) die beste *In-vitro*-Aktivität gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> = 66 nM, Tabelle 3, Eintrag 1). Wegen der vergleichbar geringen Cytotoxizität von **19** (IC<sub>50</sub> = 39.2 μM) erreichte es einen sehr hohen Selektivitätsindex von mehr als 550 (Tabelle 3, Eintrag 1).<sup>[145]</sup> Die Aktivitäten von 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) und von 8-*O*-Methylkorupensamin C (**118**) gegen den K1-Stamm des Malariaerregers *P. falciparum* waren sich sehr ähnlich (IC<sub>50</sub> = 1.06 μM für **20** und IC<sub>50</sub> = 0.98 μM für **118**) (Tabelle 3, Eintrag 2 und 3), allerdings deutlich geringer als die von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**). Diese Ergebnisse veranschaulichen, welchen drastischen Effekt der *O*-Methylierungsgrad auf die biologischen Eigenschaften dieser Substanzen hat, wie strukturspezifisch also die Aktivität dieser Verbindungen ist.

Gegen den *Plasmodium-falciparum*-Stamm NF45 zeigten alle drei Monomere nur eine sehr geringe Aktivität, während sie gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* und *T. cruzi* und gegen *Leishmania major* inaktiv waren.

## 4 Totalsynthese von Mbandakamin A (18a) und weiteren Naphthylisochinolin-Dimeren

### 4.1 Kenntnisstand und retrosynthetische Analyse

Die dimeren Mbandakamine **18a** und **18b** (Abbildung 18a) wurden von unserer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit von Dr. C. Steinert und von dem kongolesischen BEBUC<sup>[146]</sup>-Stipendiaten B. K. Lombe aus Blättern einer bisher noch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art (Abbildung 18b) isoliert und strukturell aufgeklärt. Diese Lianenart war zuvor nahe der Stadt Mbandaka in der Demokratischen Republik Kongo (Abbildung 18c) gefunden worden.<sup>[55]</sup>

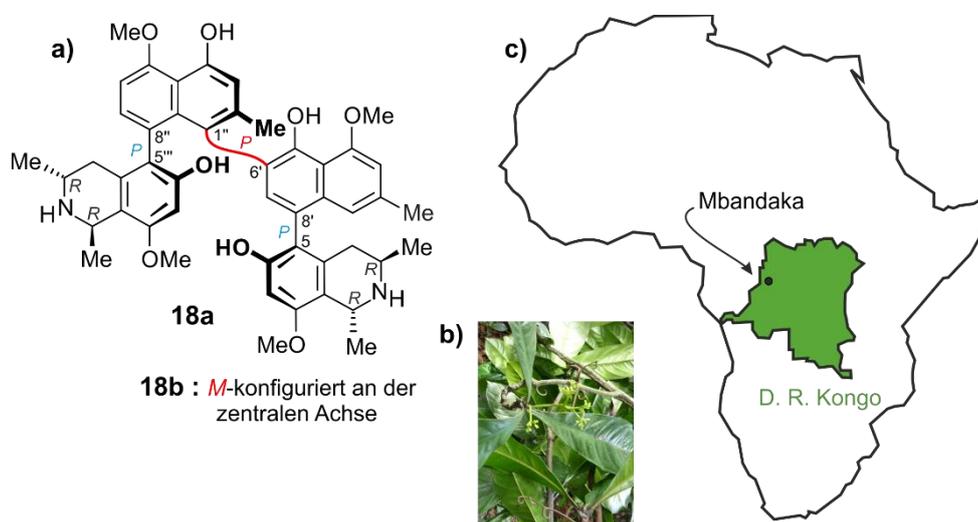


Abbildung 18. a) Struktur der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**). b) Blätter der kongolesischen *Ancistrocladus*-Art, aus denen die Mbandakamine isoliert wurden. c) Geographische Lage der Stadt Mbandaka in der Demokratischen Republik Kongo.

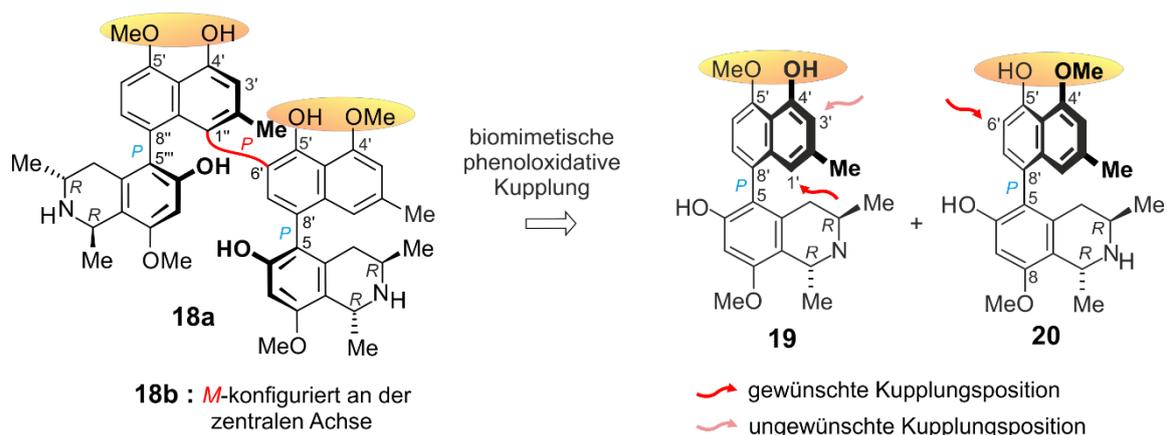
Die Mbandakamine sind in vielerlei Hinsicht außergewöhnliche Moleküle: Sie sind die ersten dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloide, die höchst unsymmetrisch über C-6' und C-1'' im Naphthyl-Baustein miteinander verknüpft sind und zudem aus zwei konstitutionell unterschiedlichen Hälften – den regioisomeren Korupensamin-Derivaten **19** (OH-4'/OMe-5') und **20** (OMe-4'/OH-5') – bestehen. Ihre mittlere Achse ist von allen bisher bekannten Dimeren die mit der größten sterischen Hinderung. Zudem zeigte Mbandakamin A (**18a**) eine sehr gute Bioaktivität (IC<sub>50</sub> = 0.043 μM als Diacetat) gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* (Stamm NF54). Das Atrop-Diastereomer **18b** hingegen war mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 0.148 μM (als Diacetat) wesentlich weniger aktiv gegen den Chloroquin-sensitiven NF54-Stamm von

*P. falciparum*.<sup>[55]</sup> Dies verdeutlicht den Einfluss der Axialchiralität im Hinblick auf die pharmakologischen Eigenschaften dieser einzigartigen Naturstoffe.

Im Rahmen intensiver Isolierungsarbeiten wurden von unserer Arbeitsgruppe vor kurzem weitere Dimere des Mbandakamin-Typs entdeckt und strukturell aufgeklärt: die Mbandakamine B<sub>2</sub>, C-F und, ganz neuartig, cyclische und spiro-artige Verbindungen dieser Quateraryle (Kapitel 2.4).<sup>[50,65,66]</sup> Neben ihren antiplasmodialen Wirkpotenzialen zeigten einige dieser Verbindungen antitumorale Aktivitäten gegen Leukämiezellen oder auch Wirksamkeiten gegen protozoische Erreger wie *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Diese beeindruckenden biologischen Aktivitäten sowie die ungewöhnliche Struktur, mit der 6',1"-verknüpften zentralen Achse, machen die Mbandakamine zu sehr interessanten und zugleich herausfordernden Synthesezielen.

Bislang wurden trotz der stetig steigenden Anzahl an Naphthylisochinolin-Dimeren, die in den letzten Jahren aus Pflanzen isoliert wurden, nur drei der natürlich vorkommenden Vertreter synthetisch erschlossen: die beiden Michellamine A (**21**) und B (**16**) (Kapitel 2.1) sowie Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) (Kapitel 2.3) sowie eine ganze Reihe an unnatürlichen Analoga (Kapitel 2.2). Die Synthese erfolgte größtenteils durch phenoxidative Kupplung<sup>[56,76,79,83]</sup> und vereinzelt, bei geringer sterischer Hinderung an der zentralen Achse, durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung.<sup>[80,81,84]</sup> Alle bisher synthetisierten Naphthylisochinoline verfügen allerdings über eine weit weniger gehinderte zentrale Achse im Vergleich zu den Mbandakaminen.

In Anbetracht dieser hohen sterischen Hinderung wurde für die Synthese der Mbandakamine eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung ausgeschlossen. Die zentrale Achse der Zielmoleküle **18a** und **18b** sollte daher durch eine biomimetische phenoxidative Kupplung der entsprechenden monomeren Vorstufen 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) hergestellt werden (Schema 23), da Phenoxy-Radikale durch nur geringe Solvation wenig sperrig sind und daher bei Biaryl-Kupplungsreaktionen auch große sterische Hinderungen überwinden können.<sup>[119,147]</sup>



Schema 23. Retrosynthese von Mbandakamin A (**18a**) und B (**18b**) durch phenoxidative Kupplung der Monomere **19** und **20**.

Eine zusätzliche Herausforderung bei der Synthese der Mbandakamine war, neben der großen sterischen Hinderung an der zentralen Achse, dass die Bildung der – unerwünschten – jeweiligen Homokupplungsprodukte ("**19** + **19**" und "**20** + **20**") berücksichtigt werden musste. Zudem besitzt Monomer **19** zwei mögliche Kupplungspositionen (Schema 23): die C-1'-Position *para* und die C-3'-Position *ortho* zu der freien OH-Funktion an C-4'. Neben der gewünschten 6',1''-Verknüpfung (Typ A) (Abbildung 19), wie sie bei der zentralen Achse der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) vorliegt, musste daher auch mit der Bildung von symmetrischen Homokupplungsprodukten des Typs **B** (6',6''), **C** (3',3'') und **D** (1',1''), sowie mit unsymmetrisch verknüpften Dimeren vom Typ **E** (3',6'') und sogar mit unsymmetrischen homokuppelten Produkten vom Typ **F** (3',1'') gerechnet werden (Abbildung 19).

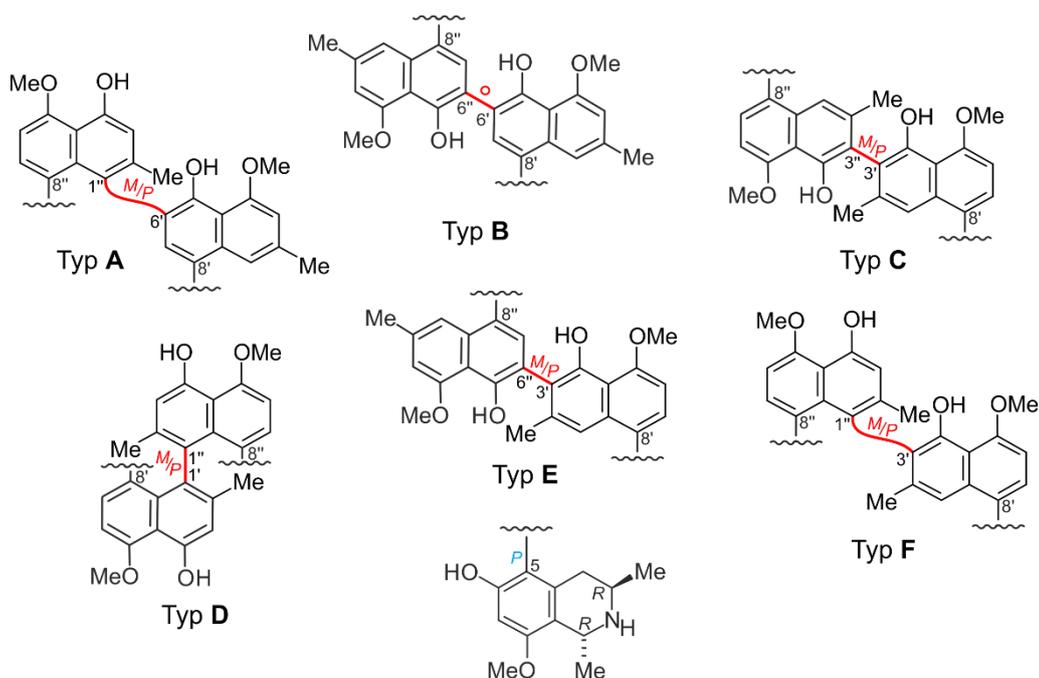


Abbildung 19. Mögliche Kupplungsprodukte bei der gemeinsamen phenoxidativen Kupplung der Korupensamin-Derivate **19** und **20**.

Die zentrale Achse des 6',6''-gekuppelten Dimers (Typ **B**) sollte wie bei den Michellaminen frei rotierbar sein, während die Achsen aller anderen Dimere (Typ **A**, **C-F**) rotationsgehindert sein sollten. Unter Berücksichtigung der Bildung von Atrop-Diastereomeren musste daher mit der Entstehung von insgesamt elf verschiedenen Produkten gerechnet werden. Von diesen möglichen Produkten ist die sterische Hinderung an der zentralen Achse bei dem 6',6''-verknüpften Dimer (Typ **B**) und bei den Atropisomeren der 6',3''- und 3',3''-gekuppelten Dimere (Typ **E** und **C**) deutlich geringer als bei den Zielmolekülen **18a** und **18b** vom Typ **A**, bei denen die Achse eingeschlossen zwischen der Methylgruppe an C-2'' und dem sperrigen Isochinolin-Baustein liegt. Nur die Bildung der Atropisomere des Typs **D** und **F** wären sterisch noch anspruchsvoller.

Neben der Sterik mussten allerdings auch die elektronischen Eigenschaften der zu reagierenden Ausgangsverbindungen berücksichtigt werden. Elektronenspindichte-Studien zu alkylsubstituierten Phenoxy-Radikalen von Stone und Waters<sup>[148]</sup> haben gezeigt, dass die Spindichte der *para*-Position wesentlich höher ist im Vergleich zu der *ortho*-Position und somit das ungepaarte Elektron bevorzugt *para* zur Sauerstofffunktion lokalisiert ist.<sup>[149]</sup> Für das Monomer **20** hat dies keinerlei Auswirkung, da hier die *para*-Position durch den Isochinolin-Baustein blockiert ist. Bei Monomer **19** hingegen kommt es dadurch zu einer Konkurrenz zwischen der sterisch wenig gehinderte C-3'-Position und der reaktiveren C-1'-Position, was sich zugunsten der Bildung der gewünschten, konstitutionell unsymmetrischen Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) auswirken könnte.

Hoffnung, den gewünschten Kupplungstyp trotz der sterischen Hinderung dennoch aufbauen zu können, schöpfte man zudem aus der von unserer Arbeitsgruppe erfolgreich durchgeführten Darstellung des synthetischen Dimers Jozimin B (**44**), dessen mittlere Achse aufgrund der unsymmetrischen *ortho-para*-Verknüpfung ebenfalls stark gehindert ist.<sup>[95]</sup> Der Hauptunterschied von **44** zu **18a** ist die Lage der Methylgruppe an C-2'' (Abbildung 20; grau markiert): Während bei Jozimin B (**44**) die freie C-7''-Position neben der zentralen Biarylachse liegt (Abbildung 20; blau markiert), wird in **18a** die zentrale Achse von der Methylgruppe an C-2'' flankiert und führt folglich zu einer höheren sterischen Hinderung.

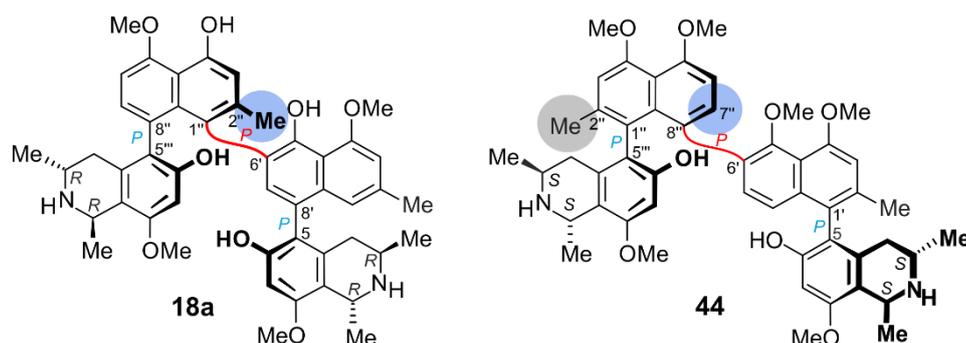
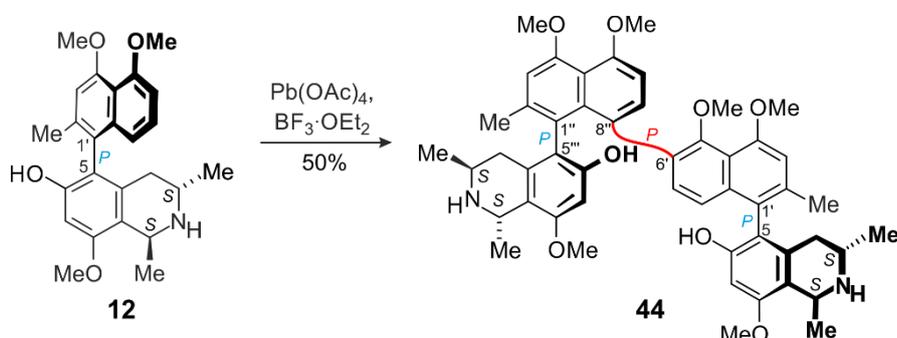


Abbildung 20. Struktureller Vergleich von Mbandakamin A (**18a**) mit dem ebenfalls hoch unsymmetrischen – wenngleich etwas weniger sterisch gehinderten – Dimer Jozimin B (**44**).

Die Darstellung von Jozimin B (**44**) erfolgte durch die oxidative Homokupplung des natürlichen 5,1'-verknüpften Ancistrocladins (**12**) mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat. Bemerkenswert bei dieser Synthese war, neben der hohen Ausbeute, die Atropselektivität der Reaktion. Es wurde ausschließlich das *P*-konfigurierte Jozimin B (**44**) und in Spuren das *P*-konfigurierte 1,2-Dihydrodimer (nicht abgebildet) gebildet (Schema 24).<sup>[95]</sup> Diese Synthese ist daher ein beeindruckendes Beispiel dafür, dass bei solchen oxidativen Kupplungen<sup>[147]</sup> selbst extrem hohe sterische Hindernisse überwunden werden können, gegebenenfalls sogar unter Erzielung hoher Stereoselektivitäten.



Schema 24. Synthese von Jozimin B (**44**) durch phenoxidative Kupplung von Ancistrocladin (**12**).

Die Reaktionsbedingungen der Jozimin-B-Synthese sollten daher auch für die phenoxidative Kupplung von **19** und **20** zu den Mbandakaminen **18a** und **18b** eingesetzt werden.

## 4.2 Synthese von Mbandakamin A (18a)

Die beiden Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**), wurden für die phenoxidative Kupplung in einem 1:1-Verhältnis bei 0 °C in Dichlormethan vorgelegt und mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 5 min (Tabelle 4, Versuch 1) wurde ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten. Dieses wurde mittels analytischer HPLC unter Verwendung authentischer Proben von Mbandakamin A (**18a**) und Mbandakamin B (**18b**),<sup>[150]</sup> die aus früheren Isolierungsarbeiten zur Verfügung standen, auf die Entstehung von **18a** und **18b** untersucht (Abbildung 21).

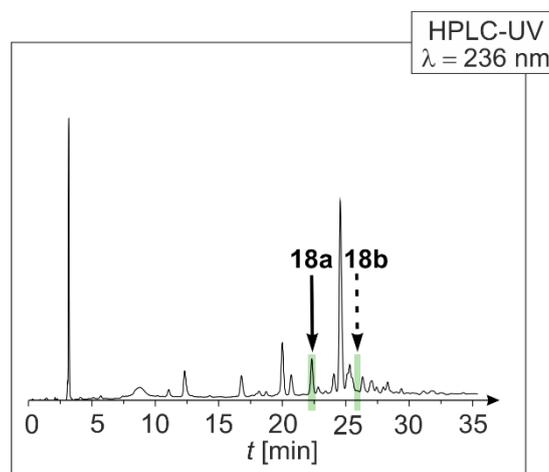
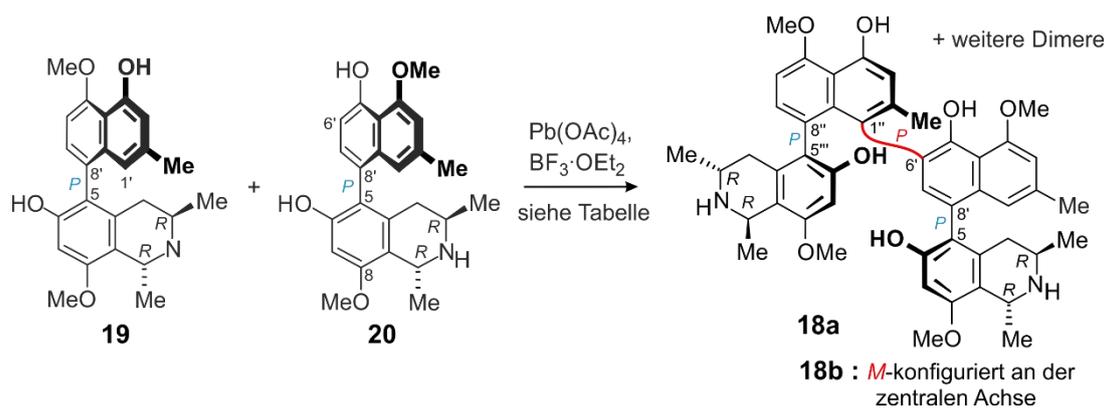


Abbildung 21. HPLC-Chromatogramm des Reaktionsgemisches der phenoxidativen Kupplung der Monomere **19** und **20** (grün hinterlegt: Retentionszeiten der authentischen Proben der Mbandakamine **18a** und **18b**)

In dem Reaktionsgemisch wurde Mbandakamin A (**18a**) detektiert und nach mehrfacher chromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 8% isoliert (Tabelle 4, Versuch 1). Es war in seinen chromatographischen, physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften identisch mit authentischem Material. Das *M*-konfigurierte Atropisomer **18b** jedoch wurde, wie schon im Falle der Jozimin-B-Synthese, in der Reaktionsmischung nicht gefunden.<sup>[145]</sup>



Nr.	Reaktionszeit [min]	T [°C]	Ausbeute [%]	
			<b>18a</b>	<b>18b</b>
1	5	0	8	-
2	5	-20	3	-
3	20	0	-	-
4	5	RT	-	-

Die Variation der Reaktionszeit und -temperatur (Tabelle 4, Versuche 2-4) sowie Versuche, bei denen man nur ein Monomer in Dichlormethan vorlegte und zu dieser Lösung dann langsam eine Lösung des Bleitetraacetats sowie gleichzeitig eine Lösung des anderen Monomers hinzutropfte, lieferten keine besseren Ausbeuten von Mbandakamin A (**18a**).

Mbandakamin B (**18b**) wurde bei allen diesen Reaktionsbedingungen nicht gebildet, dies steht im Gegensatz zu den meisten bisher durchgeführten Homokupplungsexperimenten (Kapitel 2), bei denen normalerweise ein 1:1-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere erhalten wurde.<sup>[56]</sup> Allerdings waren bei all diesen Dimerisierungs-Reaktionen die chiralen Biarylachsen der Monomere als mögliche asymmetrische Induktoren viel weiter entfernt. Und so wurde bei der unsymmetrischen Dimerisierung von Ancistrocladin (**12**) ebenfalls nur das *P*-konfigurierte Jozimin B (**44**) gebildet.<sup>[95]</sup> Das Ergebnis lässt in beiden Fällen auf eine molekülhärente asymmetrische Induktion schließen, die bei der Kupplung der beiden Monomere **19** und **20** nur zu dem *P*-konfigurierten Mbandakamin A (**18a**) führt. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass das Mbandakamin A (**18a**) auch in der Pflanze das bei weitem vorherrschende Stereoisomer ist. Es wurde zusammen mit dem Mbandakamin B (**18b**) in einem Verhältnis von 10:1 isoliert.<sup>[55]</sup>

### 4.3 Neuartige Naphthylisochinolin-Dimere

Die phenoloxidative Kupplung der Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) (Tabelle 4, Versuch 1) lieferte nicht nur das Mbandakamin A (**18a**) (Peak A, Abbildung 22a), sondern noch vier weitere Naphthylisochinolin-Dimere, die mit einer exakten Masse von 785.3796 Da ( $[M + H]^+$ ) und einer Molekularzusammensetzung von  $C_{48}H_{53}N_2O_8$  isomer zu **18a** waren. Die Strukturaufklärung dieser neuen Quateraryle erfolgte mit Hilfe von 1D- und 2D-NMR-Experimenten, ergänzt durch ECD-Spektroskopie.<sup>[145]</sup>

#### 4.3.1 Das 6',6''-gekoppelte Naphthylisochinolin-Dimer **119**

Zunächst wurde der Hauptpeak des HPLC-Chromatogramms (Peak B, Abbildung 22a) des Reaktionsgemisches der phenoloxidativen Kupplung von **19** und **20** (Tabelle 4, Versuch 1) abgetrennt. Bei dieser ersten Verbindung handelte es sich um ein symmetrisches Dimer mit homomorphen Hälften, da das  $^1H$ - und das  $^{13}C$ -Spektrum dieser Verbindung nur einen halben Signalsatz zeigten. Durch die bekannten Strukturen der eingesetzten Monomere und die Tatsache, dass die phenoloxidative Kupplung nur in *ortho*- und *para*-Position zu freien Sauerstofffunktionen stattfindet, handelte es sich entweder um das durch Homokupplung von **20** entstandene 6',6''-gekoppelte Dimer (Typ **B**, Abbildung 19) oder die durch Homokupplung aus **19** resultierenden 1',1''- oder 3',3''-verknüpften Dimere (Typ **C** oder **D**, Abbildung 19). Die vier aromatischen Protonen, die alle als Singulets vorlagen, gaben aufgrund ihrer Multiplizität einen ersten Hinweis, dass die isolierte Verbindung das 6',6''-gekoppelte Dimer war. Eine eindeutige Bestätigung der Position der zentralen Biarylachse wurde durch die ROESY-Serie  $H-1' \leftrightarrow CH_3-2' \leftrightarrow H-3' \leftrightarrow OCH_3-4'$  erhalten. Unterstützend dazu wurden HMBC-Resonanzen von  $H-7'$  (7.33 ppm) und von  $H-1'$  (6.71 ppm) zu dem quartären Kohlenstoffatom  $C-9'$  (114.1 ppm) beobachtet sowie HMBC-Korrelationen von  $H-7'$  (7.33 ppm) zu  $C-5$  (119.9 ppm) der benachbarten Isochinolin-Hälfte und  $C-6''$  (120.4 ppm) der weiteren Naphthalin-Hälfte (Abbildung 22b). Die erhaltenen Daten ließen somit nur eine Kupplung der beiden Naphthalin-Einheiten an der  $C-6'$ - und der  $C-6''$ -Position zu (Abbildung 22c).

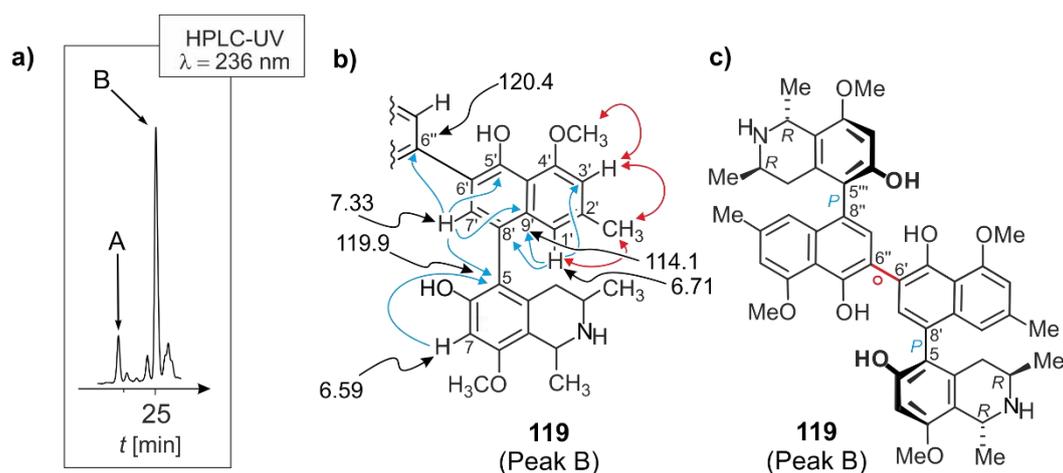


Abbildung 22. a) Vergrößerter Bereich des HPLC-Chromatogramms (Abbildung 21) des Reaktionsgemisches der phenoloxidativen Kupplung der Monomere **19** und **20** (Tabelle 4, Versuch 1). b) Ausgewählte chemische Verschiebungen (schwarze Pfeile; in ppm) sowie H,H-ROESY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) maßgeblich für die Strukturaufklärung. c) Struktur des neuen Dimers **119**.

Mit 46% Ausbeute war das Dimer **119**, trotz Gegenwart zweier verschiedener Monomere, das Hauptprodukt der Reaktion. Dies schien verständlich, da es sich hierbei um das Kupplungsprodukt mit der geringsten sterischen Hinderung verglichen mit allen anderen Kupplungspositionen (Abbildung 19) handelte.<sup>[145]</sup>

Von besonderem Interesse war auch die biologische Aktivität des Dimers **119**. Es wurde gegen die Erreger verschiedener Tropenkrankheiten der Gattungen *Plasmodium*, *Leishmania* und *Trypanosoma* getestet (Tabelle 5).<sup>[145]</sup>

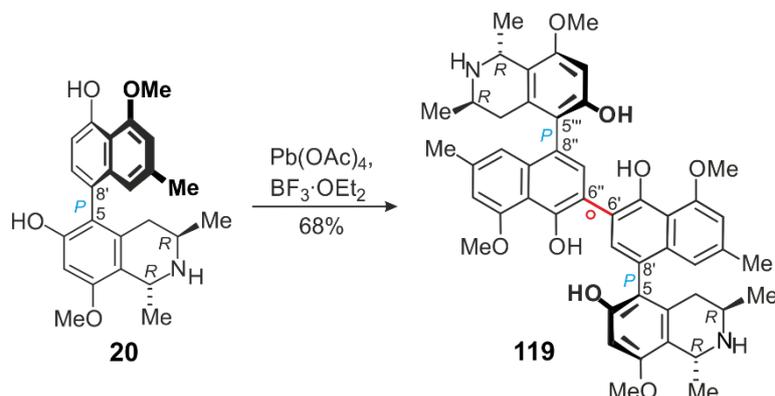
Tabelle 5. Aktivitäten von **119** gegen protozoische Erreger.

Verbindung	IC <sub>50</sub> -Wert [μM] (SI) <sup>[a]</sup>					Cytotoxizität (L6) <sup>[g]</sup>
	<i>T. brucei</i> rhodesiense <sup>[b]</sup>	<i>T.</i> <i>cruzi</i> <sup>[c]</sup>	<i>L.</i> <i>donovani</i> <sup>[d]</sup>	<i>P. falciparum</i> NF54 <sup>[e]</sup>	<i>P. falciparum</i> K1 <sup>[f]</sup>	
<b>119</b>	17.01 (3.7)	63.89 (1.0)	> 127 (< 0.5)	0.014 (4447)	0.003 (20753)	62.26

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Cytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.040 μM. [c] Benznidazol: 5.88 μM. [d] Miltefosin: 1.24 μM. [e] Chloroquin: 0.006 μM. [f] Chloroquin: 0.313 μM. [g] Podophyllotoxin: 0.012 μM.

Bei diesen Tests zeigte **119** eine beeindruckende *In-vitro*-Aktivität gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* (IC<sub>50</sub> = 3 nM). Aufgrund der vergleichbar geringen Cytotoxizität von **119** (IC<sub>50</sub> = 62.23 μM) erreichte es einen Selektivitätsindex von mehr als 20 000. Mit diesem Wert ist es bis heute das aktivste

Naphthylisochinolin von allen bisher bekannten Vertretern dieser Substanzklasse gegen den K1-Stamm des Erregers *Plasmodium falciparum* und kann gemäß TDR/WHO-Richtlinien<sup>[108]</sup> als Leitverbindung klassifiziert werden. Darum schien es lohnend, dieses Dimer gezielt, ohne 'störende' Anwesenheit des anderen Naphthylisochinolin-Monomers **19** zu synthetisieren. In der Tat wurde bei dieser direkten Homokupplung von **20** sogar eine beachtliche Ausbeute von 68% erzielt (Schema 25).<sup>[145]</sup>



Schema 25. Verbesserte Synthese des Dimers **119** durch Homokupplung des Monomers **20**.

#### 4.3.2 Die zwei neuartigen 3',6''-gekuppelten Naphthylisochinolin-Dimere **120a** und **120b**

Das zweite Dimer **120a** (Peak C, Abbildung 23a), das aus der Reaktionsmischung der Mbandakamine-A-Synthese in einer Ausbeute von 5% isoliert wurde, zeigte im <sup>1</sup>H- und im <sup>13</sup>C-Spektrum einen vollen Signalsatz. Dies deutete auf eine unsymmetrische Struktur hin. Da sich sowohl die Signale im <sup>1</sup>H- als auch im <sup>13</sup>C-Spektrum zu den NMR-Signalen der Mbandakamine **18a** und **18b** unterschieden, kamen als Kupplungspositionen der zentralen Biarylachse nur die 3',6''- oder die 3',1''-Position in Frage. Die 3',1''-Verknüpfung wurde ausgeschlossen, da das Protonenspektrum der Verbindung in der 'nordwestlichen' Naphthylisochinolin-Hälfte zwei isolierte Protonen, die in die ROESY-Serie H-1'' ↔ CH<sub>3</sub>-2'' ↔ H-3'' ↔ OCH<sub>3</sub>-4'' eingebunden waren, zeigte. Durch HMBC-Interaktionen wurde diesem Naphthalin-Teil zusätzlich ein isoliertes aromatisches Proton (H-7'', 7.00 ppm) zugeordnet, mit HMBC-Resonanz zu C-5'' (152.9 ppm), C-5''' (120.2 ppm) der benachbarten Isochinolin-Hälfte sowie zu C-3' (122.9 ppm) der 'südöstlichen' Naphthalin-Hälfte, sodass es sich bei der neuen Verbindung **120a** um eines der beiden Atropisomere eines 3',6''-gekuppelten Dimers handelte. Bestätigt wurde dies durch die spektroskopische Analyse der 'südöstlichen' Naphthalin-Hälfte von **120a**. Hier erschienen zwei aromatische Protonen H-6' (7.01 ppm) und H-7' (7.16 ppm) als AB-Spin-System, die Teil der ROESY-Sequenz OCH<sub>3</sub>-5' ↔ H-6' ↔ H-7' waren (Abbildung 23b).

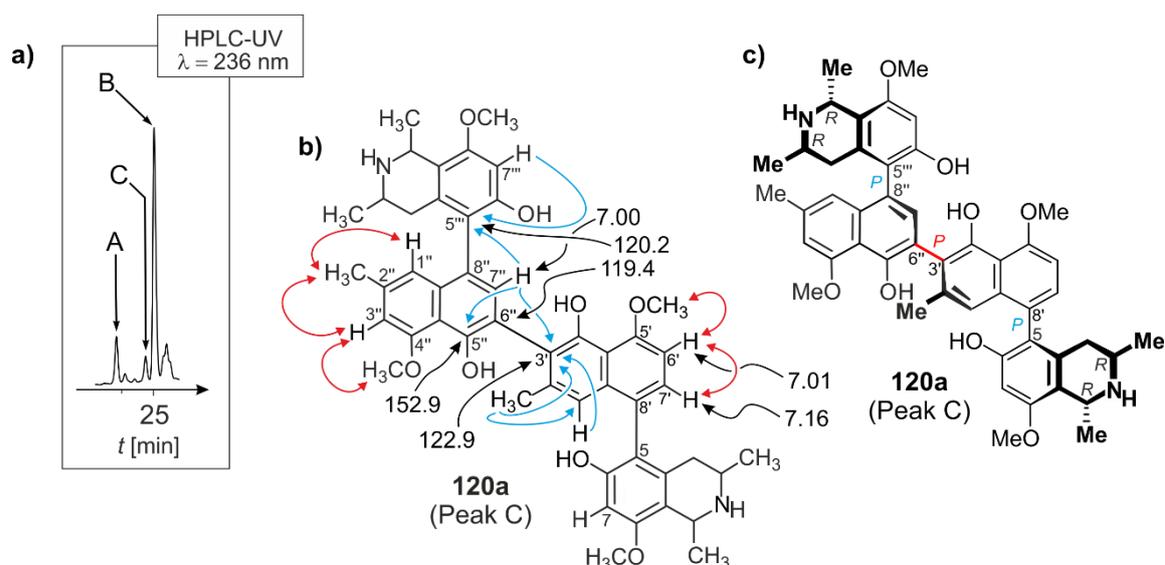


Abbildung 23. a) Vergrößerter Bereich des HPLC-Chromatogramms (Abbildung 21) des Reaktionsgemisches der phenoxidativen Kupplung der Monomere **19** und **20** (Tabelle 4, Versuch 1). b) Ausgewählte chemische Verschiebungen (schwarze Pfeile; in ppm) sowie H,H-ROESY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) maßgeblich für die Strukturaufklärung. c) Struktur des neuen Dimers **120a**.

Die Übereinstimmung des ECD-Kurvenverlaufs von **120a** (Abbildung 24, rote Kurve) mit dem des bekannten Dimers Jozilebomin A (**55**)<sup>[52]</sup> (Abbildung 24, schwarz gestrichelte Kurve) zeigte, dass die zentrale Achse des Dimers **120a** *P*-konfiguriert war (Abbildung 23c).<sup>[145]</sup>

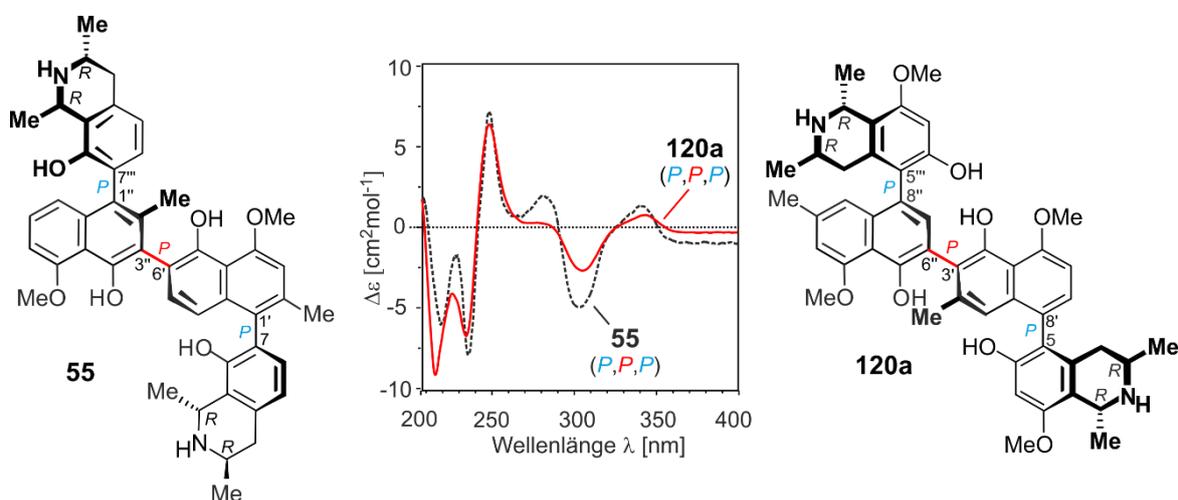


Abbildung 24. Vergleich des ECD-Spektrums von **120a** mit dem des ebenfalls 3'6"-verknüpften Dimers Jozilebomin A (**55**) zur Bestimmung der Achsenkonfiguration von **120a**.

Die NMR-Spektren des dritten Dimers **120b** (Peak D, Abbildung 25a), das aus der Reaktionsmischung der Mbandakamine-A-Synthese isoliert wurde, waren fast identisch zu denen des 3',6"-gekuppelten Dimers **120a**. Sie zeigten die gleichen ROESY- und

HMBC-Korrelationen (Abbildung 25b), sodass für das neue Quateraryl **120b** (Abbildung 25c) die selbe Konstitution wie bei **120a** bestimmt wurde.

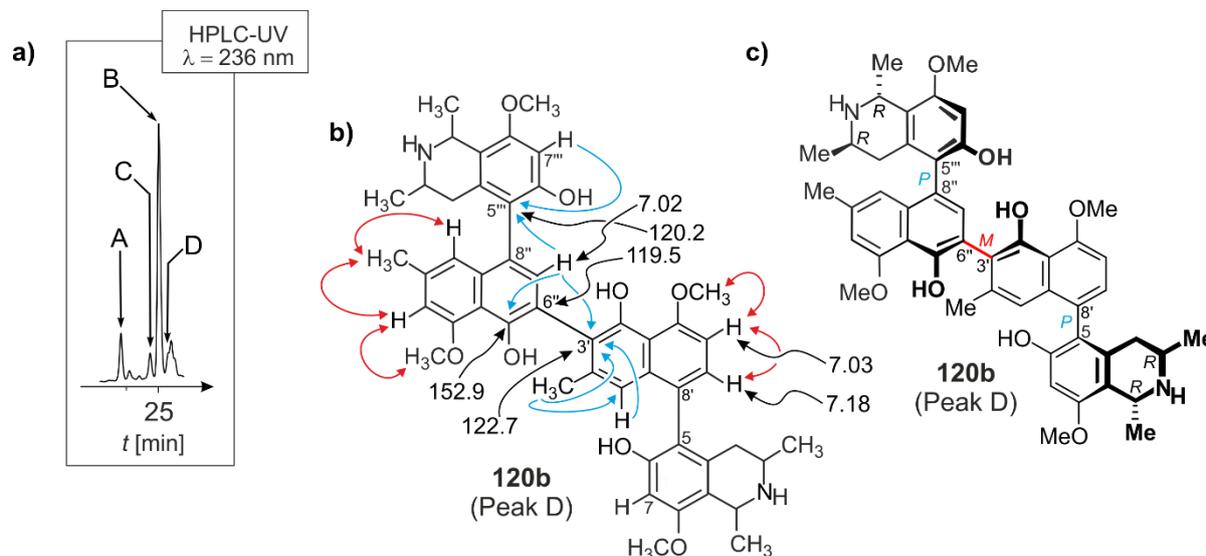


Abbildung 25. a) Vergrößerter Bereich des HPLC-Chromatogramms (Abbildung 21) des Reaktionsgemisches der phenoloxidativen Kupplung der Monomere **19** und **20** (Tabelle 4, Versuch 1). b) Ausgewählte chemische Verschiebungen (schwarze Pfeile; in ppm) sowie H,H-ROESY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) maßgeblich für die Strukturaufklärung. c) Struktur des neuen Dimers **120b**.

Es war das *M*-konfigurierte Atropisomer zu **120a**. Dies wurde durch den spiegelbildlichen Verlauf der ECD-Spektren der beiden Verbindungen im langwelligen Bereich bestätigt (Abbildung 26).<sup>[145]</sup>

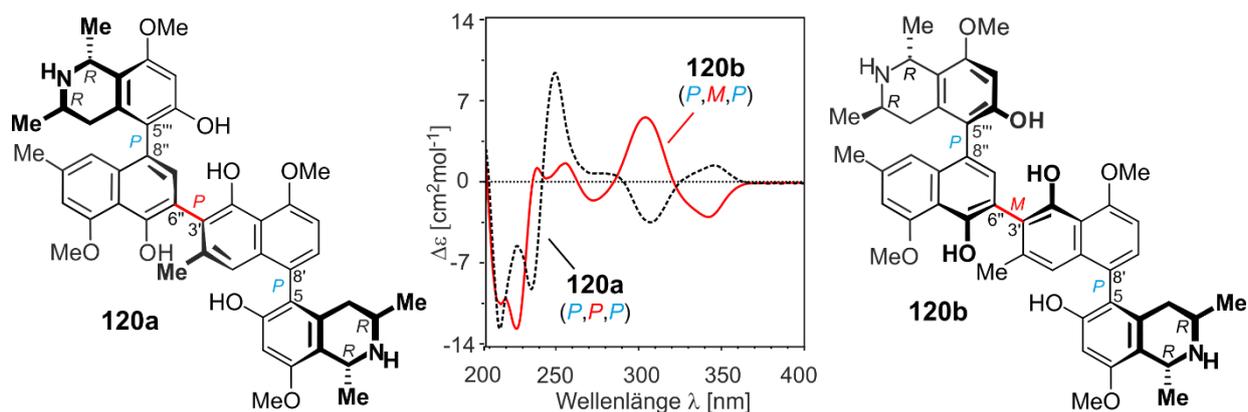


Abbildung 26. Vergleich des ECD-Spektrums von **120b** (rote Kurve) mit dem des Atropisomers **120a** (schwarz gestrichelte Kurve) zur Bestimmung der Achsenkonfiguration von **120b**.

Der 3',6''-Kupplungstyp ist in der Natur sehr selten: Bisher wurden nur zwei Naphthylisochinolin-Alkaloide, die Jozilebomine A (**55**) und B (**56**), mit solch einem Kupplungsmuster aus Pflanzenmaterial isoliert. Die monomeren Einheiten der Dimere **55** und **56** zählen zu dem Dioncophyllaceae-Typ (also 3*R*-konfiguriert und ohne

Sauerstofffunktion an C-6). Die im Rahmen der hier beschriebenen Synthese von Mbandakamin A (**18a**) gewonnenen Dimere **120a** und **120b** sind somit die ersten 3',6''-verknüpften Dimere des Ancistrocladaceae-Typs.

Auch von diesen beiden Dimeren, **120a** und **120b**, wurde die Wirksamkeit gegen protozoische Erreger unterschiedlicher Tropenkrankheiten bestimmt (Tabelle 6).<sup>[145]</sup>

Tabelle 6. Aktivitäten der Dimere **120a** und **120b** gegen protozoische Erreger.

Verbindung	IC <sub>50</sub> -Wert [ $\mu$ M] (SI) <sup>[a]</sup>					Cytotoxizität (L6) <sup>[g]</sup>
	<i>T. brucei</i> rhodesiense <sup>[b]</sup>	<i>T. cruzi</i> <sup>[c]</sup>	<i>L. donovani</i> <sup>[d]</sup>	<i>P. falciparum</i> NF54 <sup>[e]</sup>	<i>P. falciparum</i> K1 <sup>[f]</sup>	
<b>120a</b>	22.59 (0.8)	23.35 (0.8)	19.01 (1.0)	0.135 (137)	0.005 (3712)	18.56
<b>120b</b>	21.53 (1.1)	36.02 (0.6)	> 127 (< 0.2)	0.163 (143)	0.020 (1169)	23.38

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Cytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.040  $\mu$ M. [c] Benznidazol: 5.88  $\mu$ M. [d] Miltefosin: 1.24  $\mu$ M. [e] Chloroquin: 0.006  $\mu$ M. [f] Chloroquin: 0.313  $\mu$ M. [g] Podophyllotoxin: 0.012  $\mu$ M.

Die beiden Atropisomere **120a** (IC<sub>50</sub> = 5 nM) und **120b** (IC<sub>50</sub> = 20 nM) waren ebenfalls sehr aktiv gegen den *Plasmodium-falciparum*-Stamm K1, allerdings nicht so aktiv wie das Dimer **119**. Gegen den Chloroquin-sensitiven Stamm NF45 hingegen zeigten die Dimere **120a** und **120b** eine deutlich geringere Aktivität, gegen *T. brucei rhodesiense* und *T. cruzi* und gegen *Leishmania major* waren sie sogar inaktiv.<sup>[145]</sup>

#### 4.3.3 Das neuartige 3',3''-gekuppelte Naphthylisochinolin-Dimer **121**

Das vierte Dimer **121** (Peak E, Abbildung 27a), das bei der phenoloxidativen Kupplung der Korupensamin-Derivate **19** und **20** in einer Ausbeute von 6% erhalten wurde, zeigte im <sup>1</sup>H- und im <sup>13</sup>C-Spektrum einen halben Satz an Signalen. Da das 6',6''-verknüpfte Dimer **119** bereits strukturell identifiziert war, musste es sich entweder um das 3',3''- oder um das 1',1''-gekuppelte Dimer (Typ **C** oder **D**, Abbildung 19) handeln. Dies war auch im Einklang mit dem im Protonenspektrum sichtbaren AB-Spinsystem der beiden aromatischen Protonen H-6' (7.00 ppm) und H-7' (7.17 ppm) in der Naphthalin-Hälfte, die Teil der ROESY-Sequenz OCH<sub>3</sub>-5'  $\leftrightarrow$  H-6'  $\leftrightarrow$  H-7' waren. Die Verknüpfung der beiden monomeren Bausteine über die 3'-Position wurde durch das intensive HMBC-Signal der <sup>3</sup>J-Kopplung zwischen dem isolierten

Proton H-1' (6.74 ppm) der Naphthalin-Einheit und dem quartären Kohlenstoffatom an Position C-8' (127.5 ppm) bestimmt (Abbildung 27b).

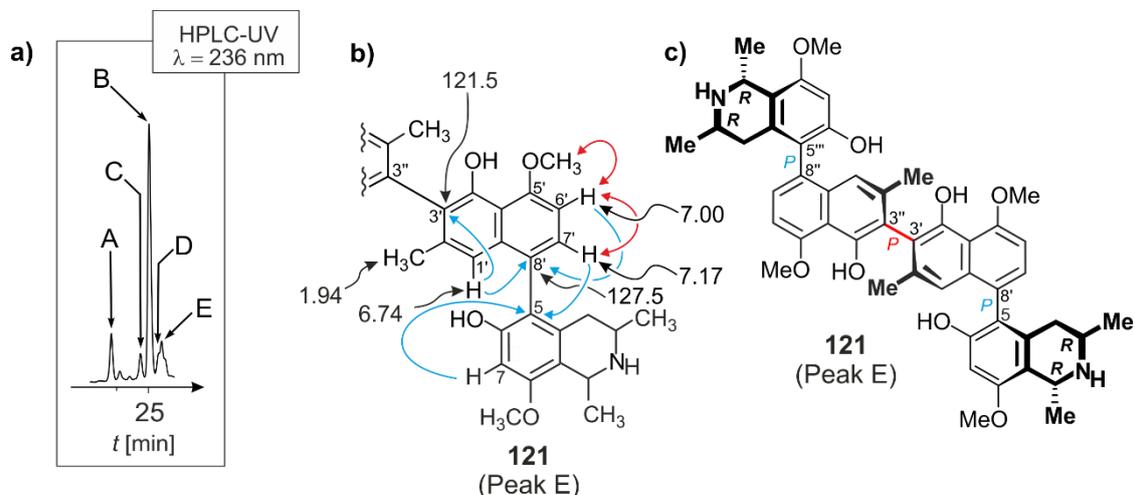


Abbildung 27. a) Vergrößerter Bereich des HPLC-Chromatogramms (Abbildung 21) des Reaktionsgemisches der phenoxidativen Kupplung der Monomere **19** und **20** (Tabelle 4, Versuch 1). b) Ausgewählte chemische Verschiebungen (schwarze Pfeile; in ppm) sowie H,H-ROESY- (rote Pfeile) und HMBC-Korrelationen (blaue Pfeile) maßgeblich für die Strukturaufklärung. c) Struktur des neuen Dimers **121**.

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration an der zentralen Achse in dem neuen Dimer **121** (Abbildung 27c) erfolgte durch den Vergleich seines ECD-Spektrums (Abbildung 28, rote Kurve) mit dem des strukturell verwandten Dimers Shuangancistrojectorin B (**50b**)<sup>[62]</sup> (Abbildung 28, schwarz gestrichelte Kurve). Die Übereinstimmung des ECD-Kurvenverlaufs von **121** mit dem bekannten Spektrum des Quateraryls **50b** zeigte, dass es sich bei **121** um das *P*-konfigurierte Isomer handelte. Das zugehörige *M*-konfigurierte Isomer von **121** wurde in der Reaktionsmischung nicht gefunden.<sup>[145]</sup> Diese Selektivität war sehr erstaunlich, da hier nicht (wie bei **18a**) mit einer starken molekülhärennten asymmetrischen Induktion zu rechnen war, denn im Monomer **19**, aus dem **121** durch eine symmetrische Homokupplung gebildet wird, ist die chirale Achse als Triebkraft für solch eine Induktion recht weit entfernt von der 3'-Kupplungsposition.

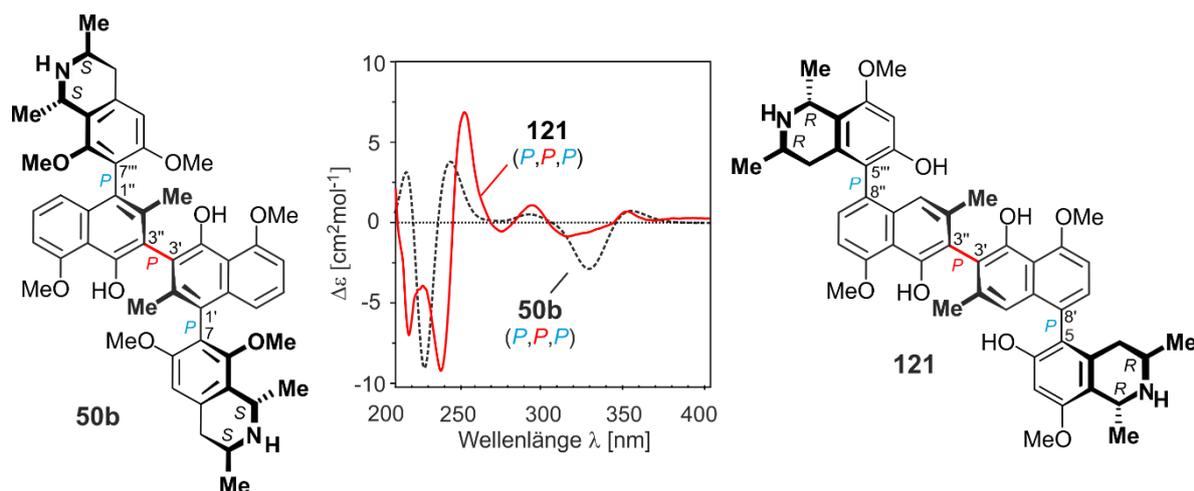


Abbildung 28. Vergleich des ECD-Spektrums von **121** mit dem des strukturell sehr ähnlichen Shuangancistroctorins B (**50b**) zur Bestimmung der Achsenkonfiguration von **121**.

Die biologischen Tests von Dimer **121** gegen protozoische Erreger von verschiedenen tropischen Infektionskrankheiten (Tabelle 7) zeigten eine moderate *In-vitro*-Aktivität von **121** gegen den K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* ( $IC_{50} = 92$  nM). Die Substanz war allerdings wesentlich weniger aktiv als das 6',6''-gekuppelte Isomer **119** oder die 3',6''-verknüpften Verbindungen **120a** und **120b**.<sup>[145]</sup> Genau wie diese zeigte Verbindung **121** keine Wirksamkeit gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* und *T. cruzi* oder gegen *Leishmania major*.<sup>[145]</sup>

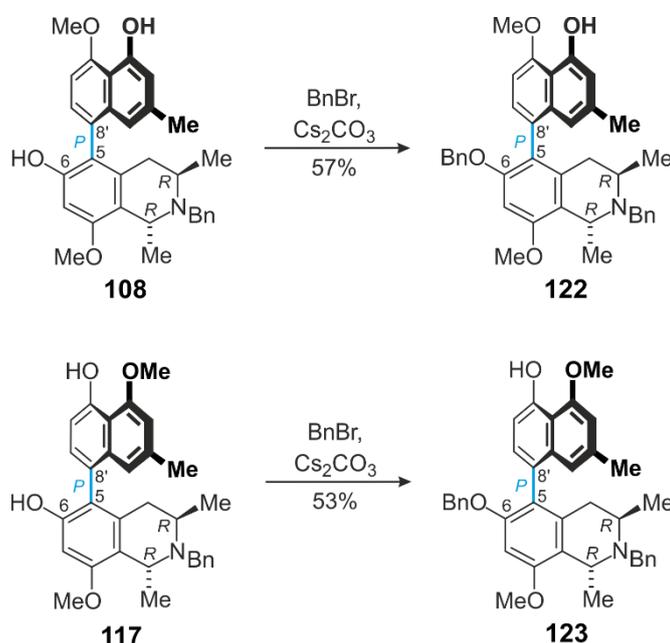
Tabelle 7. Aktivitäten des 3,3-verknüpften Dimers **121** gegen protozoische Erreger.

Verbindung	IC <sub>50</sub> -Wert [μM] (SI) <sup>[a]</sup>					Cytotoxizität (L6) <sup>[g]</sup>
	<i>T. brucei</i> rhodesiense <sup>[b]</sup>	<i>T. cruzi</i> <sup>[c]</sup>	<i>L. donovani</i> <sup>[d]</sup>	<i>P. falciparum</i> NF54 <sup>[e]</sup>	<i>P. falciparum</i> K1 <sup>[f]</sup>	
<b>121</b>	15.11 (3.1)	66.21 (0.7)	52.45 (0.9)	0.403 (116)	0.092 (509)	46.81

[a] Selektivitätsindex: Quotient aus Cytotoxizität gegen L6-Mauszellen und erwünschter antiprotozoischer Bioaktivität. [b] Melarsoprol: 0.040 μM. [c] Benznidazol: 5.88 μM. [d] Miltefosin: 1.24 μM. [e] Chloroquin: 0.006 μM. [f] Chloroquin: 0.313 μM. [g] Podophyllotoxin: 0.012 μM.

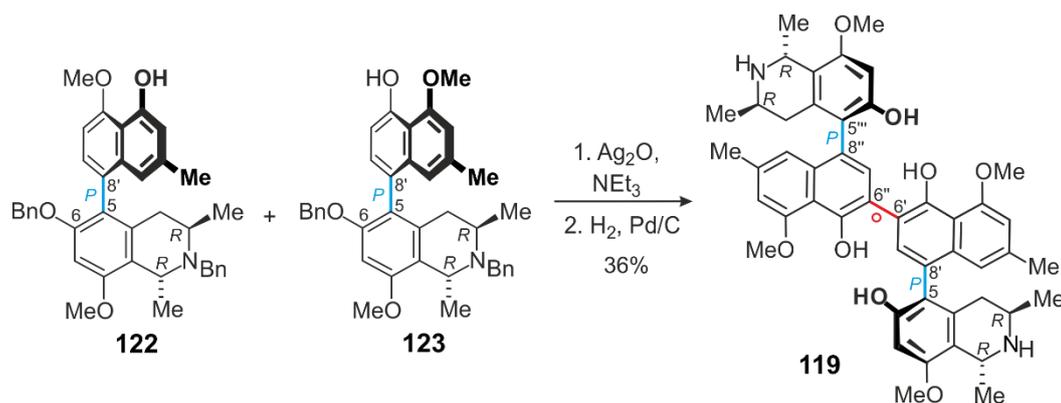
#### 4.4 Weitere Versuche zur Darstellung von Mbandakamin A (18a) und B (18b)

Die phenoxidative Kupplung mit Silberoxid ausgehend von monomeren Naphthylisochinolin-Bausteinen, bei denen die freien Amino- und die phenolischen Hydroxyfunktionen (mit Ausnahme der entscheidenden Hydroxyfunktion benachbart zu der geplanten Kupplungsposition) mit Schutzgruppen versehen waren, erschien als ein weiterer vielversprechender Ansatz für die Synthese von dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloiden. Auch diese Methode wurde für die Synthese der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) getestet. Hierzu wurden die beiden Intermediate **108** und **117**, die bei der Darstellung der Monomere **19** und **20** anfielen (Kapitel 3), selektiv an der C-6-Position *O*-benzyliert (Schema 26).



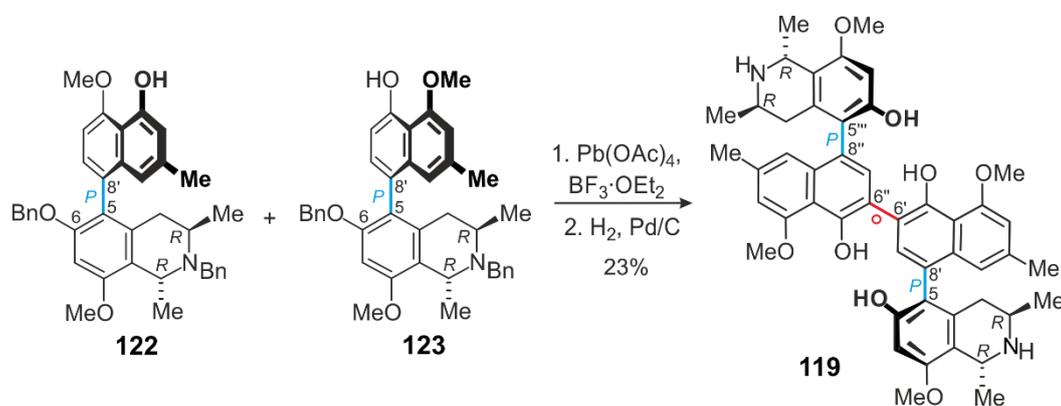
Schema 26. Synthese der geschützten Monomere **122** und **123**.

Bei der Umsetzung der geschützten Monomere **122** und **123** mit Silberoxid wurde, wie bei der beschriebenen Synthese mit Bleitetraacetat (Kapitel 4.2), ein Produktgemisch erhalten. In diesem Gemisch wurde durch massenspektrometrische Untersuchungen (ESI) ein Peak mit der exakten Masse von 1145.5674 Da ( $[M + H]^+$ ) und einer Molekularzusammensetzung von C<sub>76</sub>H<sub>77</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> nachgewiesen, was auf die Existenz dimerer *N*- und *O*-benzylierter Verbindungen hindeutete. Nach Abspaltung aller Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung wurde allerdings in der Produktmischung weder Mbandakamin A (**18a**) noch Mbandakamin B (**18b**) detektiert. Neben zahlreichen Zersetzungsprodukten wurde nur eine dimere Verbindung isoliert – das 6',6''-verknüpfte Quateraryl **119** in einer Aubeute von 36% (Schema 27).



Schema 27. Phenoxidative Kupplung der geschützten Monomere **122** und **123** mit Silberoxid.

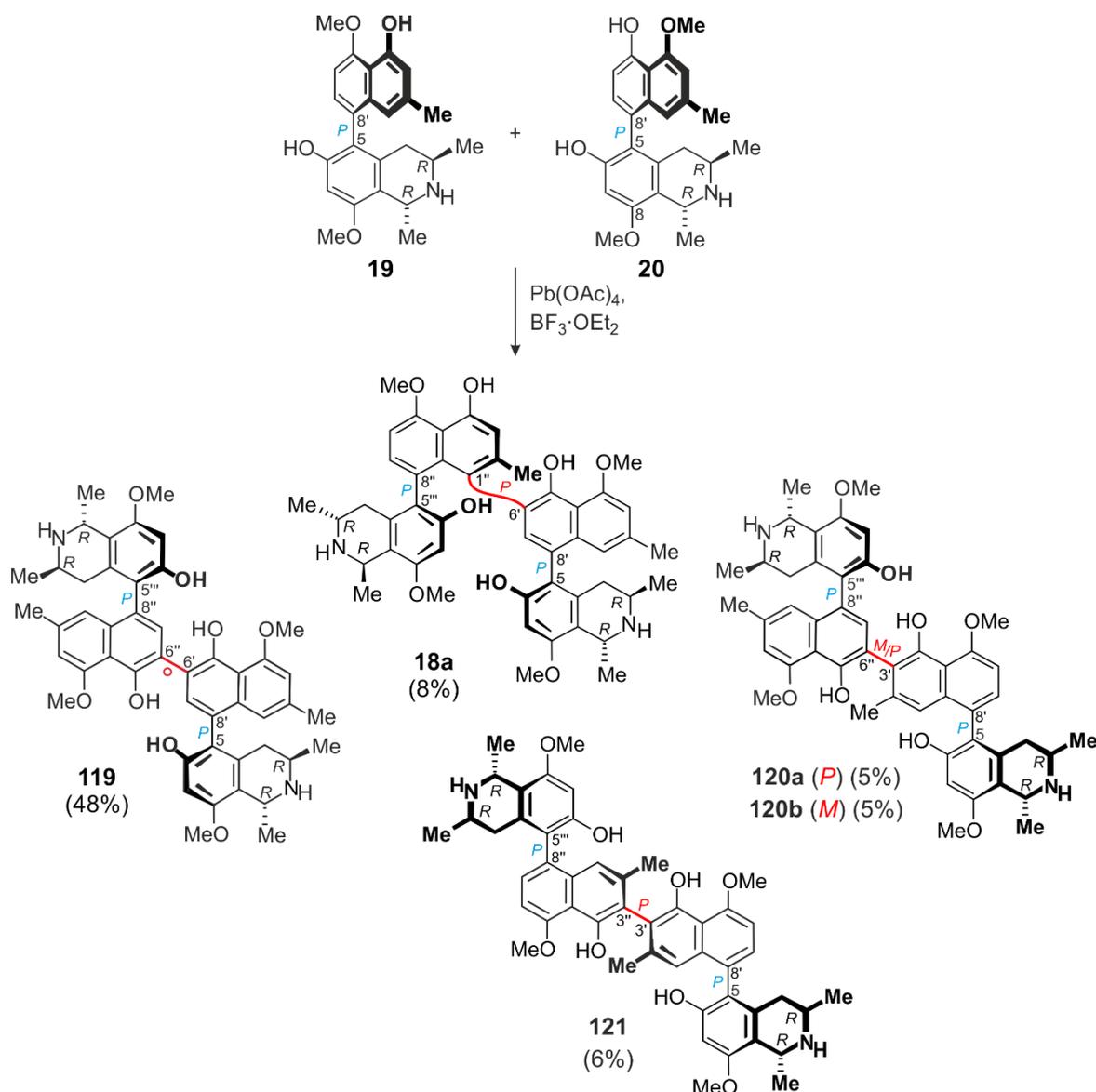
Wie in Kapitel 2.3.2. beschrieben, wurde von unsere Arbeitgruppe erstmals das Jozimin A<sub>2</sub> (**17a**) durch phenoxidative Kupplung ausgehend von dem geschützten Dioncophyllin-A-Derivat **53a** mit Bleitetraacetat als Oxidationmittel synthetisiert.<sup>[56]</sup> Diese Methode wurde ebenfalls für die Synthese der Mbandakamine A (**18a**) und B (**18b**) getestet, indem die geschützten Monomere **122** und **123** mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat umgesetzt wurden. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde allerdings, genau wie bei der Umsetzung von **122** und **123** mit Silberoxid, von allen möglichen Dimeren ebenfalls nur das 6',6''-verknüpfte Dimer **119** aus der Reaktionsmischung gewonnen (Schema 28).



Schema 28. Phenoxidative Kupplung der geschützten Monomere **122** und **123** mit Bleitetraacetat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat.

## 4.5 Fazit

Mbandakamin A (**18a**) sowie die bislang unbekannten Dimere **119**, **120a**, **120b** und **121** wurden durch biomimetische phenoloxidative Kupplung von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) mit Bleitetraacetat und Bortrifluorid-Etherat synthetisiert (Schema 29).



Schema 29. Ergebnis der phenoloxidativen Kreuzkupplung der beiden Korupensamin-Derivate **19** und **20**.

Die phenoloxidativen Kupplungen ausgehend von den geschützten Korupensamin-Derivaten **122** und **123** mit Silberoxid oder Bleitetraacetat waren keine Alternativen für die Synthese der Mbandakamine. Diese Reaktionen lieferten nur das 6',6''-gekuppelte Dimer **119**, das bereits bei der phenoloxidativen Kupplung der ungeschützten Monomere **19** und **20** mit 48% das

Hauptprodukt der Reaktion gewesen war. Das 6',6''-gekuppelte Quateraryl **119** war allerdings hervorzuheben, da es von allen bisher bekannten Naphthylisochinolininen die beste Aktivität gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* ( $IC_{50} = 3 \text{ nM}$ ) aufzeigte. Die Dimere **119**, **120a**, **120b** und **121** waren zuvor noch nicht als Naturstoffe beschrieben worden. Ihre teilweise beeindruckenden antiplasmodialen Eigenschaften zeigten aber, dass selbst mutmaßlich unnatürliche Analoga dieser Substanzklasse vielversprechende Kandidaten auf der Suche nach neuen, hoch potenten Wirkstoffen – vor allem gegen den Malariaerreger *P. falciparum* – sein können.

## 5 HPLC-ECD-Analyse inhärent chiraler Metalloporphyrine

Substanzen, bei denen vier Pyrrole oder Pyrrol-ähnliche Ringe über Kohlenstoff- oder Stickstoffbrücken miteinander verbunden sind, werden als Tetrapyrrole (oder Porphyrinoide) bezeichnet. Tetrapyrrol-Makrocyclen sind faszinierende Naturstoffe, die an vielen unterschiedlichen biologischen Prozessen beteiligt sind.<sup>[151]</sup> Ihre bekanntesten Vertreter sind die Porphyrine und die davon abgeleiteten Chlorine, Bacteriochlorine und Corrine (Abbildung 29),<sup>[151,152]</sup> die als prosthetische Gruppen koordiniert zu einem Metallatom z. B. am Sauerstofftransport und an der Speicherung (Hämoglobin und Myoglobin),<sup>[151,153]</sup> am Elektronen- und Energietransfer (Cytochrome und Chlorophyll)<sup>[153-158]</sup> sowie an der Katalyse von biochemischen Reaktionen (Vitamin B<sub>12</sub> und Cytochrom P450)<sup>[159,160]</sup> beteiligt sind.

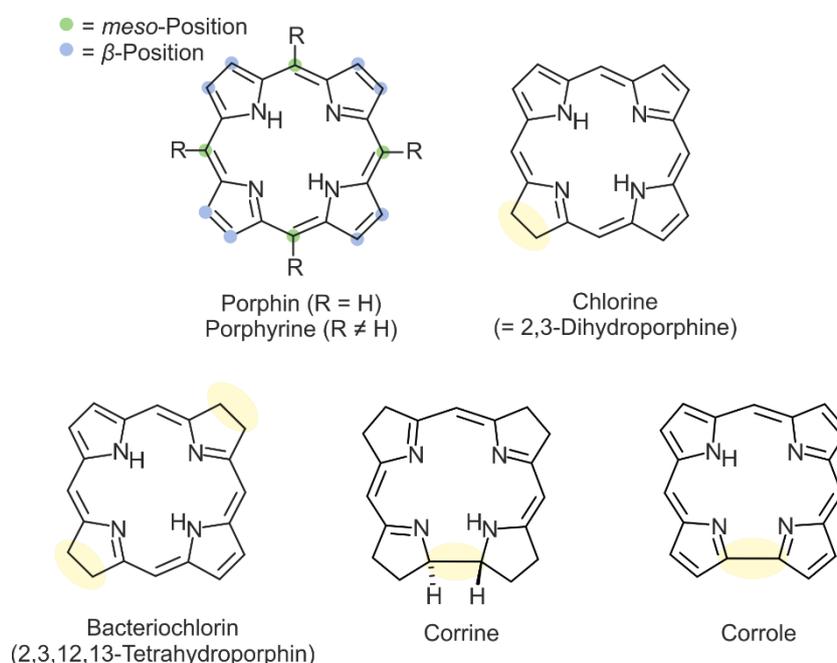


Abbildung 29. Strukturen ausgewählter Tetrapyrrol-Makrocyclen.

Inspiziert durch ihre vielfältigen biologischen Funktionen stehen synthetische Tetrapyrrole wie z.B. Porphyrine und Corrole und ihre Anwendungen heute weltweit im Fokus verschiedener Forschungsarbeiten.<sup>[161,162]</sup> Sie dienen als Schlüsselkomponenten u.a. in der medizinischen Forschung, bei Katalyse- und Oxidationsprozessen sowie bei der Entwicklung neuartiger Farbstoffsolarzellen.<sup>[163-168]</sup>

Obwohl unzählige synthetische Tetrapyrrole umfassend erforscht wurden, findet man in der Literatur nur selten Arbeiten über die Chiralität und die chiroptischen Eigenschaften dieser Substanzen. Daher ist die Synthese chiraler Porphyrinoide und die zugehörige stereochemische Analyse dieser Verbindungen von großem Interesse.

Einen entscheidenden Beitrag zu diesem Forschungsgebiet hat unsere Arbeitsgruppe in den letzten Jahren mit Arbeiten zu chiralen Porphyrinen geleistet. Im Mittelpunkt standen hierbei die Synthesen axial-chiraler  $\beta,\beta'$ - und *meso*, $\beta'$ -verknüpfter di- und trimerer Porphyrine<sup>[169-172]</sup> sowie die Darstellung verschiedener chiraler Amino-<sup>[173,174]</sup> und Henkelporphyrine<sup>[175-178]</sup> (Abbildung 30) und die stereochemische Charakterisierung dieser Verbindungen durch HPLC-ECD-Kopplung in Kombination mit quantenchemischen ECD-Berechnungen.

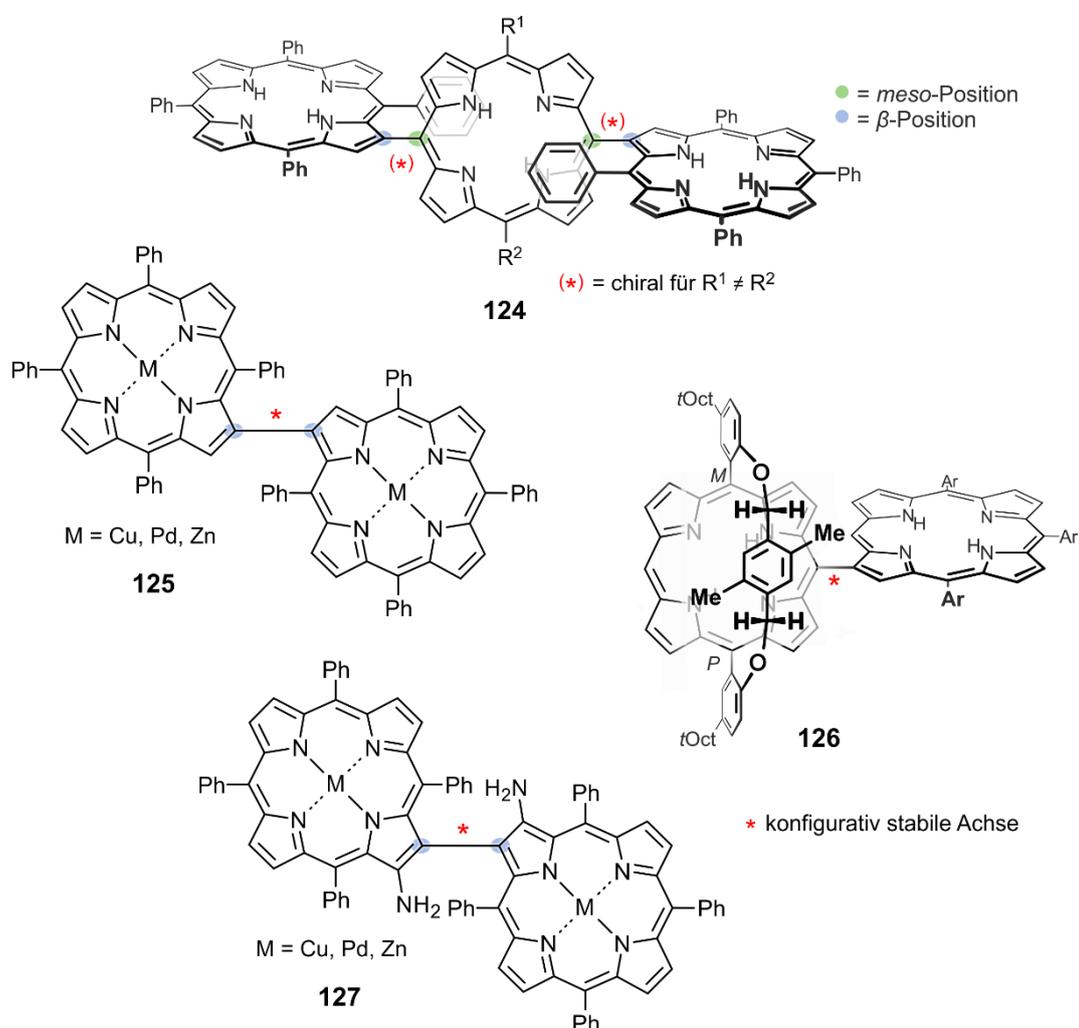


Abbildung 30. Beispiele für chirale Porphyrine: ein *meso*, $\beta'$ -verknüpftes Trimer (**124**); ein  $\beta,\beta'$ -verknüpftes Dimer (**125**); ein Henkelporphyrin (**126**) und ein dimeres Aminoporphyrin (**127**).

Die Synthese von inhärent chiralen Metalloporphyrinen und deren Eigenschaften<sup>[179-183]</sup> ist Bestandteil von Forschungsarbeiten der norwegischen Arbeitsgruppe um Ghosh. Corrole leiten sich vom Corrin, dem Chromophor von Vitamin B<sub>12</sub>, ab und unterscheiden sich strukturell von den Porphyrinen durch eine direkte Pyrrol-Pyrrol-Bindung bedingt durch das Fehlen eines *meso*-Kohlenstoffatoms (Abbildung 29).

Ghosh *et al.* berichteten vor einiger Zeit über die Synthese des inhärent chiralen Wolframbiscorrols W[*TPMePC*<sup>1</sup>] **128**,<sup>[183]</sup> des ersten homoleptischen (d.h. aus zwei gleichartigen Liganden bestehenden) Corrol-Sandwich-Komplexes (Abbildung 31).

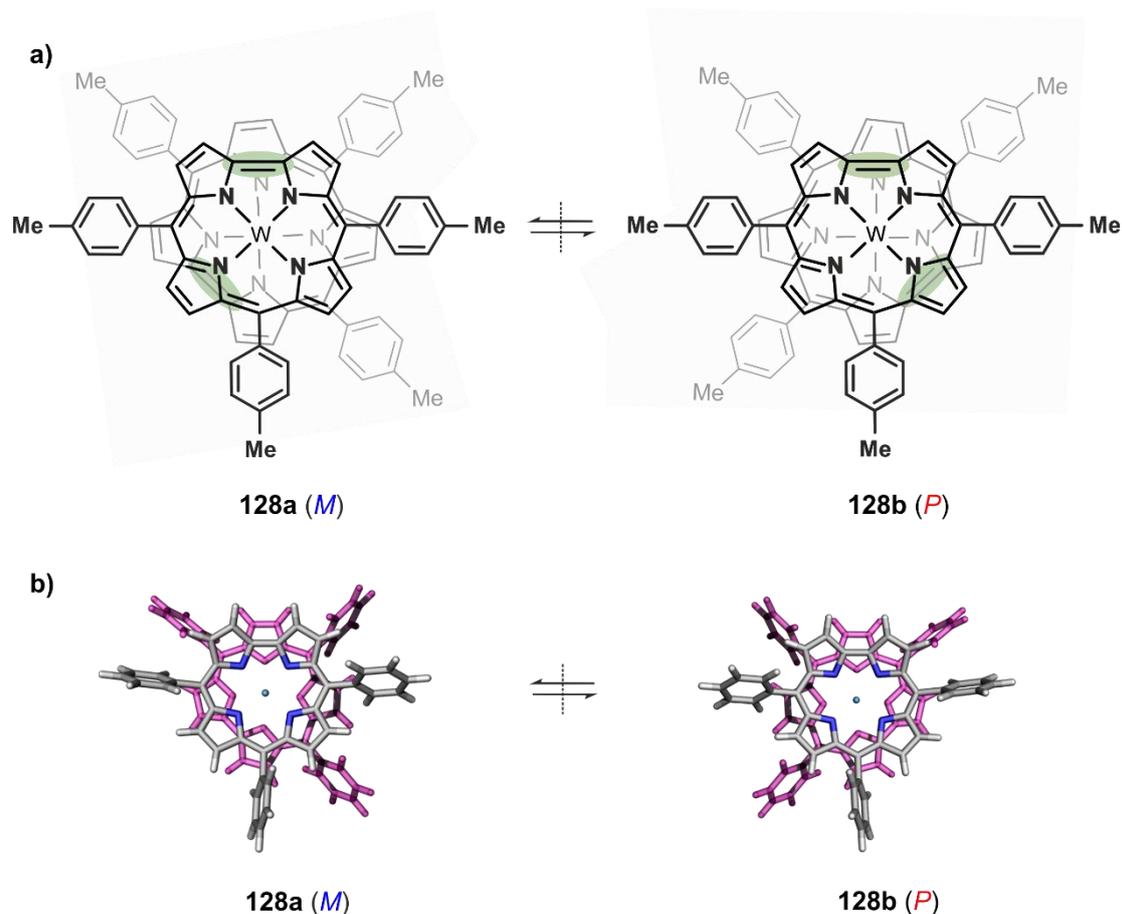


Abbildung 31. a) Struktur der beiden Enantiomere des Wolframbiscorrols **128**. b) Die zugehörigen DFT-optimierten dreidimensionalen Strukturen.

Der Corrol-Sandwich-Komplex **128** ist hinsichtlich seiner Struktur und Chiralität bislang einzigartig: Er besteht aus zwei identischen Corrol-Liganden, die quadratisch-antiprismatisch an das Zentralatom Wolfram koordiniert sind (Abbildung 31). DFT-Rechnungen und die Röntgenstrukturanalyse von **128** ergaben, dass bei dieser Koordinationsgeometrie die beiden Corrol-Ringe um ca. 135° relativ zueinander verdreht sind (Abbildung 31a; grün markiert).<sup>[183]</sup>

<sup>1</sup> *TPMePC* steht als Abkürzung für Tris(*para*-methyl-phenyl)corrol.

Hieraus resultieren zwei Enantiomere (**128a** und **128b**) die durch Rotation nicht zur Deckung gebracht werden können. Diese Art der Chiralität, die am ehesten der helicalen Chiralität<sup>[184-186]</sup> zugeordnet werden könnte, wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben und war daher von besonderem Interesse.

Weiterhin berichteten Ghosh *et al.* von der Darstellung der beiden inhärent chiralen Kupfercorrole Cu[Br<sub>8</sub>TpOMePC<sup>2</sup>] **129**<sup>[180]</sup> und Cu[(CF<sub>3</sub>)<sub>8</sub>TpOMePC] **130**<sup>[187]</sup> (Abbildung 32).

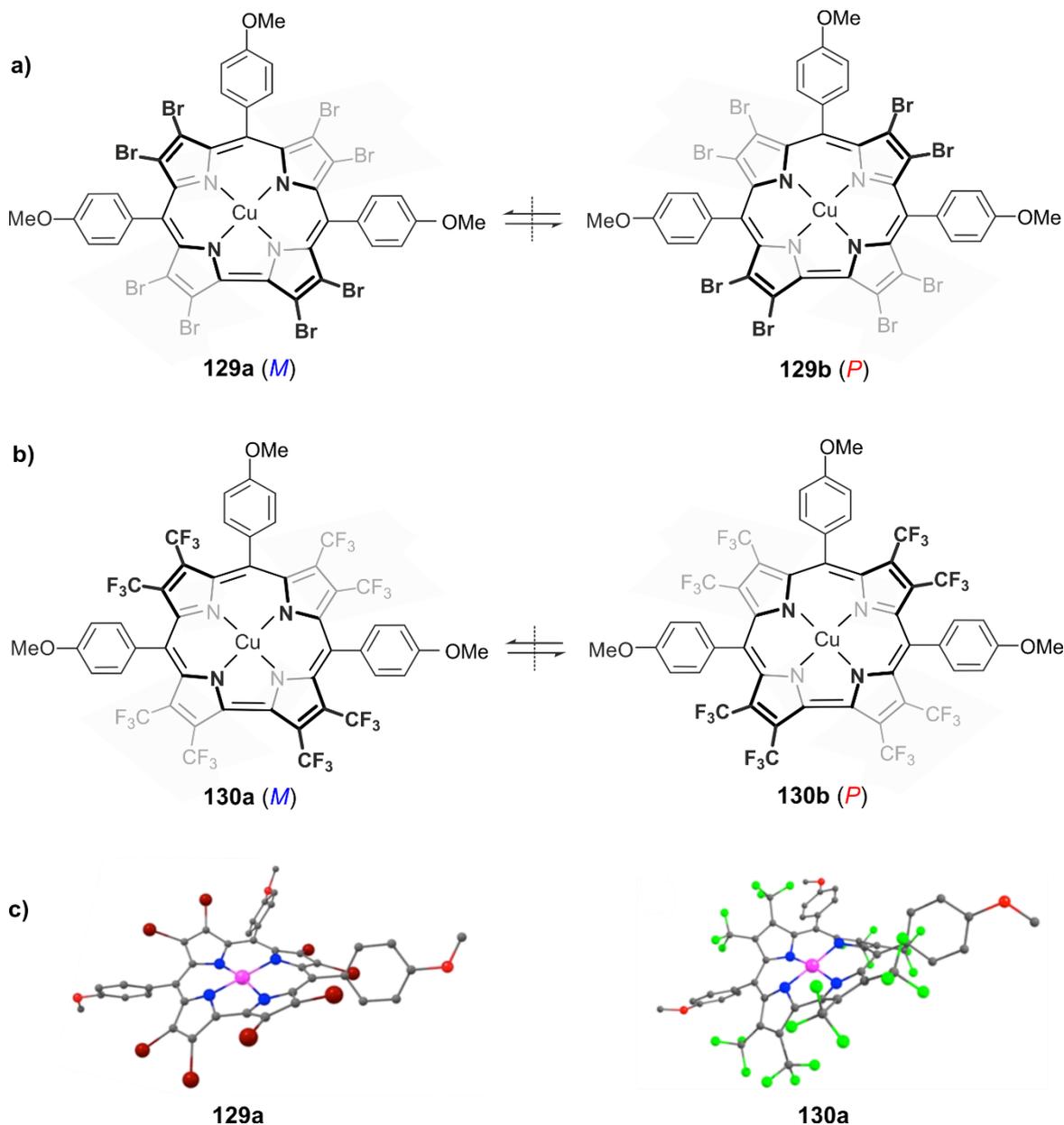


Abbildung 32. a) Struktur der Enantiomere des Kupfercorrols **129**. b) Struktur der Enantiomere des Kupfercorrols **130**. c) BLYP3-optimierte Struktur von **129a** und **130a**, zur besseren Veranschaulichung der dreidimensionalen gesattelten Konformation.

<sup>2</sup> TpOMePC steht als Abkürzung für Tris(*para*-methoxy-phenyl)corrol.

Die Chiralität der Verbindungen **129** und **130** ergibt sich aus ihrer gesattelten Konformation,<sup>[180,188]</sup> bei der die vier Pyrrolringe abwechselnd oberhalb und unterhalb der Molekülebene angeordnet sind,<sup>[189]</sup> sodass zwei Stereoisomere (**129a** und **129b** sowie **130a** und **130b**) existieren (Abbildung 32).<sup>[179,188]</sup> Hervorgerufen wird die gesattelte Konformation bei Kupfercorrolen durch eine spezifische Cu( $d_{x^2-y^2}$ )-Corrole( $\pi$ )-Orbitalwechselwirkung zwischen dem Kupfer und dem Corrol-Liganden.<sup>[181,189]</sup> Die Verzerrung des Kupfercorrols kann durch sterisch anspruchsvolle  $\beta$ -Substituenten an der Peripherie des Moleküls zusätzlich verstärkt werden.<sup>[181,188]</sup> Allerdings führt solch ein sterischer Effekt allein, ohne die oben genannte spezifische Orbitalwechselwirkung, zu keiner sattelförmigen Deformation der Metalloccorrol-Struktur.<sup>[181,188]</sup> Daher sind den Kupfercorrolen **129** und **130** analoge Cobalt- und Iridiumkomplexe, trotz sperriger  $\beta$ -Substituenten an der Peripherie, aufgrund anderer elektronischer Zustände planar und achiral.<sup>[181,188]</sup>

Die Arbeitsgruppe um Ghosh postulierte, basierend auf von ihnen durchgeführten DFT-Rechnungen, die bisher keine thermisch zugänglichen Übergangszustände für die Enantiomerisierung der Corrol-Komplexe **128**, **129** und **130** gezeigt haben,<sup>[180,183,189]</sup> dass die jeweiligen Verbindungen konfiguratativ stabil sein sollten. Die Metalloccorrole **128**, **129** und **130** sollten daher im Rahmen eines Kooperationsprojekts durch HPLC-CD-Kopplung in Kombination mit ECD-Berechnungen (durchgeführt von Dr. Bruhn in unserem Arbeitskreis) erstmals stereochemisch charakterisiert werden.

Für die stereochemische Charakterisierung der von Ghosh *et al.* synthetisierten Verbindungen mussten als erstes Methoden zur Trennung der Enantiomere dieser Metalloccorrole mittels HPLC an chiraler Phase etabliert werden. Zunächst wurde daher eine Optimierung der Trennbedingungen für das Wolframbiscorrol **128** durchgeführt. Die Trennung der Enantiomere **128a** und **128b** (Abbildung 31) wurde nach Variation von Flussrate und Eluentenzusammensetzung in einer für die Aufnahme von Online-ECD-Spektren ausreichenden Auflösung bei Raumtemperatur unter Verwendung einer Chiralpak-IA®-Säule (Fa. *Chiral Technologies Europe*) mit einem isokratischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -Hexan-Laufmittelgemisch mit 0.1% HNEt<sub>2</sub> (98:2, Flussrate: 1 mL min<sup>-1</sup>) erzielt (Abbildung 33a). Die entgegengesetzten Cotton-Effekte der beiden Peaks A und B in der HPLC-ECD-Spur bei einer Detektionswellenlänge von 357 nm (Abbildung 33b) deuteten bereits darauf hin, dass es sich bei den separierten Verbindungen tatsächlich um die erwarteten Enantiomere des Biscorrols **128** (Abbildung 31) handelte. Dies wurde durch die spiegelbildlichen

Kurvenverläufe der vollen ECD-Spektren der beiden Peaks, die online im 'stopped-flow'-Modus gemessen wurden bestätigt (Abbildung 33c).<sup>[190]</sup>

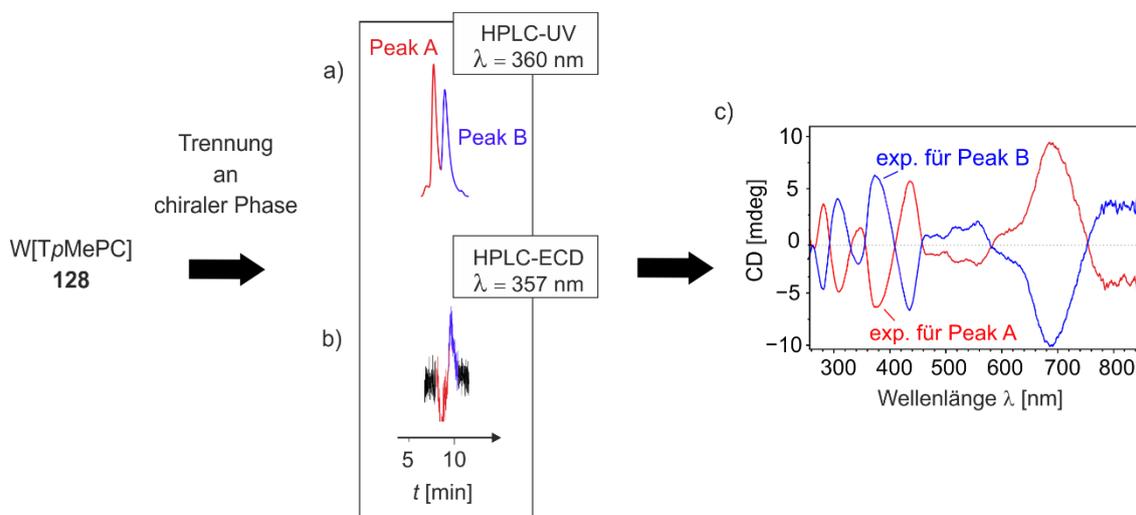


Abbildung 33. Stereochemische Analyse des der beiden Enantiomere von **128** mittels HPLC-ECD-Messungen.

Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte durch den Vergleich der experimentellen ECD-Spektren mit quantenchemisch berechneten ECD-Kurven (sTD-CAM-B3LYP, Rechnungen von T. Bruhn)<sup>[190]</sup> und ermöglichte eine zweifelsfreie Zuordnung der *P*-Konfiguration für das schneller eluierende Enantiomer (Peak A) von **128** und folglich eine Zuordnung der *M*-Konfiguration für das langsamere Enantiomer (Peak B) (Abbildung 34).<sup>[190]</sup>

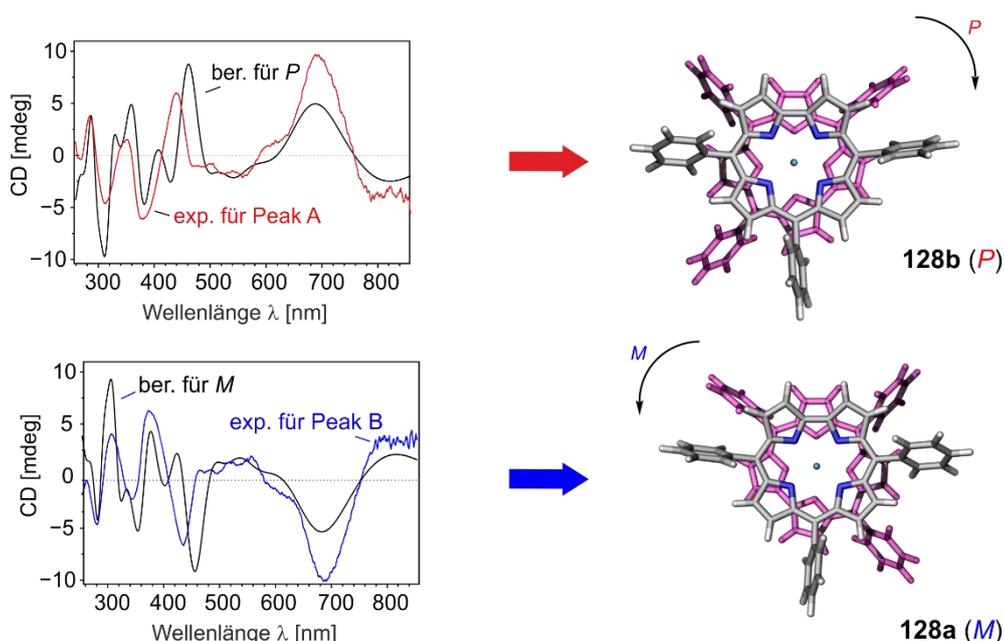


Abbildung 34. Zuordnung der Absolutkonfiguration der Enantiomere von **128** durch HPLC-ECD-Messungen und quantenchemische ECD-Rechnungen.

Für die Trennung des Kupfercorrols Cu[Br<sub>8</sub>TpOMePC] **129** mittels HPLC wurden verschiedene chirale Säulen (Chirex S-VAI®, Chiralpak IA®, Chiralpak IB®) mit unterschiedlichen Eluentenzusammensetzungen (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-Hexan, EtOAc/*n*-Hexan, MTBE/*n*-Hexan, THF/*n*-Hexan, *i*PrOH/*n*-Hexan, etc.) bei Raumtemperatur und teilweise bei 5 °C getestet. Das Kupfercorrol **129** wurde jedoch unter keiner dieser Bedingungen in seine Enantiomere (Abbildung 32a) getrennt. Ursachen hierfür könnten sein, dass entweder die Racemisierungsbarriere des Systems zu gering ist oder dass die – eventuell konfiguratив durchaus stabilen – Enantiomere nicht ausreichend stereochemisch differenziert sind, um unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem chiralen Säulenmaterial einzugehen. Daher wurde versucht, das Kupfercorrol **130** mit sterisch anspruchsvolleren β-Substituenten, bei dem die Racemisierungsbarriere energetisch höher liegen sollte, unter den oben genannten Bedingungen an chiraler Phase zu trennen. Allerdings gelang auch bei dem Corrol **130** keine Trennung der beiden Enantiomere (Abbildung 32b).<sup>[190]</sup>

## 6 Zusammenfassung

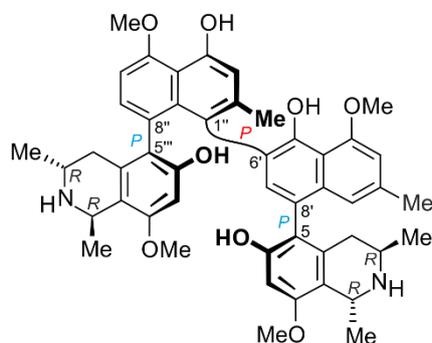
Tropische Infektionskrankheiten sind noch immer die Haupttodesursache in vielen Ländern der Dritten Welt. Unter ihnen ist Malaria neben der Immunschwächekrankheit AIDS und Tuberkulose am weitesten verbreitet. Laut WHO erkrankten allein im Jahr 2016 rund 216 Millionen Menschen an Malaria und weltweit verstarben 445.000 Menschen an den Folgen dieser Infektion. Solange die Wirksamkeit des Impfstoffs RTS,S/AS01 gegen Malaria noch Schwachstellen aufweist und andere Impfstoff-Kandidaten sich noch in präklinischen Testphasen befinden, ist vor allem die Entwicklung neuer Wirkstoffe, auch im Hinblick auf die rasante Ausbreitung von Resistenzen gegen herkömmliche Medikamente, weiterhin eine dringende Aufgabe.

Eine vielversprechende Wirkstoffklasse mit interessanten strukturellen Eigenschaften und einer ungewöhnlichen Biosynthese aus Acetat-Einheiten sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide aus den beiden paläotropischen Pflanzenfamilien der Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae. Die Naphthylisochinolin-Alkaloide sind hervorzuheben aufgrund ihrer exzellenten Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria tropica, sowie wegen ihrer Wirksamkeit gegen Erreger weiterer Krankheiten wie beispielsweise AIDS, Leishmaniose und Afrikanische Trypanosomiasis. Auch im Kampf gegen maligne Erkrankungen wie Leukämie und pankreatischen Krebs werden sie aufgrund ihrer cytotoxischen Eigenschaften als vielversprechende Leitstrukturen betrachtet.

Die strukturell beeindruckendsten Naphthylisochinolin-Alkaloide sind die dimeren Mbandakamine, die von unserer Arbeitsgruppe vor einiger Zeit aus einer kongolesischen *Ancistrocladus*-Liane isoliert wurden. Sie besitzen sieben stereogene Elemente und sind die ersten natürlich vorkommenden Dimere mit einer höchst unsymmetrischen 6',1"-gekuppelten zentralen Biarylachse. Diese impliziert eine außergewöhnlich hohe sterische Hinderung an der zentralen Achse, wie sie noch in keinem anderen dimeren Naphthylisochinolin-Alkaloid gefunden wurde. Verbunden mit ihren bemerkenswerten und vielseitigen pharmakologischen Wirkeigenschaften sind sie ausgesprochen interessante Moleküle für eine synthetische Erschließung.

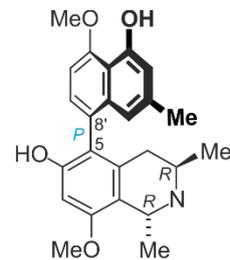
Ziel dieser Arbeit war die erstmalige Totalsynthese von Mbandakamin A (**18a**) und B (**18b**) sowie die Synthese ihrer monomeren Hälften 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**). Zudem sollten weitere Naphthylisochinolin-Dimere, die bei der Synthese der Mbandakamine anfallen, isoliert und charakterisiert werden. Alle neuen

mono- und dimeren Naphthylisochinoline sollten abschließend am Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut auf ihre biologische Aktivität getestet werden.

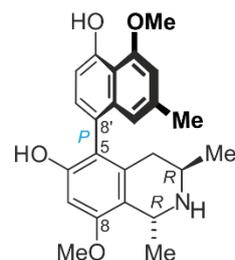


Mbandakamin A (**18a**)

Mbandakamin B (**18b**): *M*-konfiguriert an der zentralen Achse



5-*epi*-Korupensamin E (**19**)

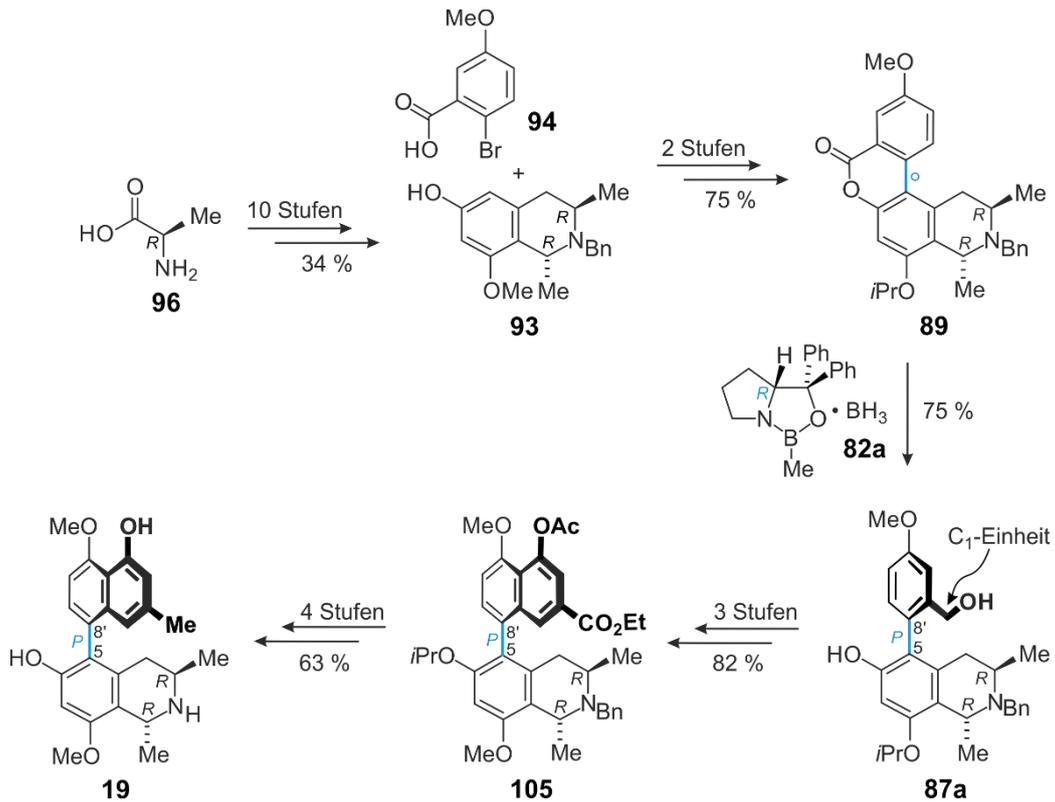


8-O-Methylkorupensamin A (**20**)

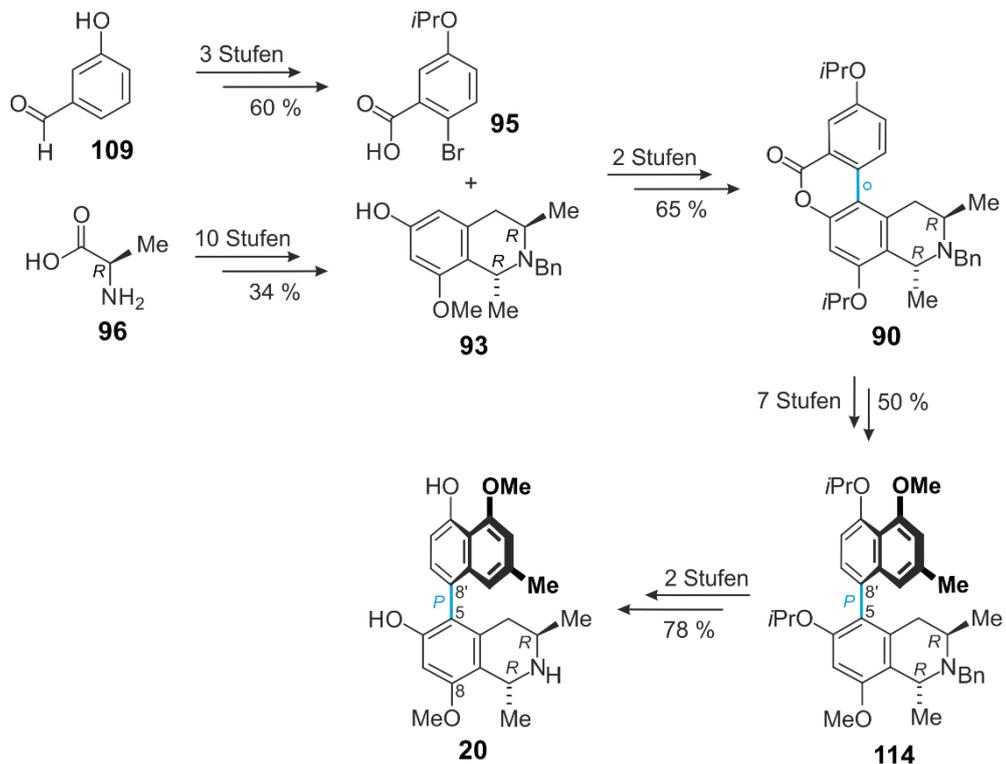
Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Die beiden axial-chiralen Naphthylisochinolin-Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-O-Methylkorupensamin A (**20**) wurden zum ersten Mal durch Anwendung des von unserer Arbeitsgruppe entwickelten 'Lacton-Konzepts' in hocheffizienter, atropselektiver Weise synthetisiert. Der erste Schritt war hierbei die Synthese des Isochinolin-Bausteins **93**, der für die Darstellung beider Monomere benötigt wurde. Der Aufbau des Isochinolins **93** erfolgte über die literaturbekannte und in unserer Arbeitsgruppe gut etablierte Aziridinroute.

Für die Synthese von 5-*epi*-Korupensamine (**19**) wurde das Isochinolin **93** mit der Benzoesäure **94** verestert und durch eine Palladium-katalysierte Heck-Reaktion intramolekular zu dem konfigurativ labilen Lacton **89** gekuppelt. Das Lacton **89** wurde mit Boran in Gegenwart des *R*-konfigurierten CBS-Katalysators hochgradig selektiv zu dem *P*-konfigurierten Phenylisochinolin **87a** umgesetzt. Nach Schützung der phenolischen OH-Funktion von Verbindung **87a** wurde ausgehend von der C<sub>1</sub>-Einheit der benzyliischen Hydroxygruppe der restliche Naphthalin-Baustein synthetisiert und nach weiteren Umsetzungen das bisher noch unbekannte 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) in einer Gesamtausbeute von 30% über insgesamt 20 Reaktionsschritte erhalten.

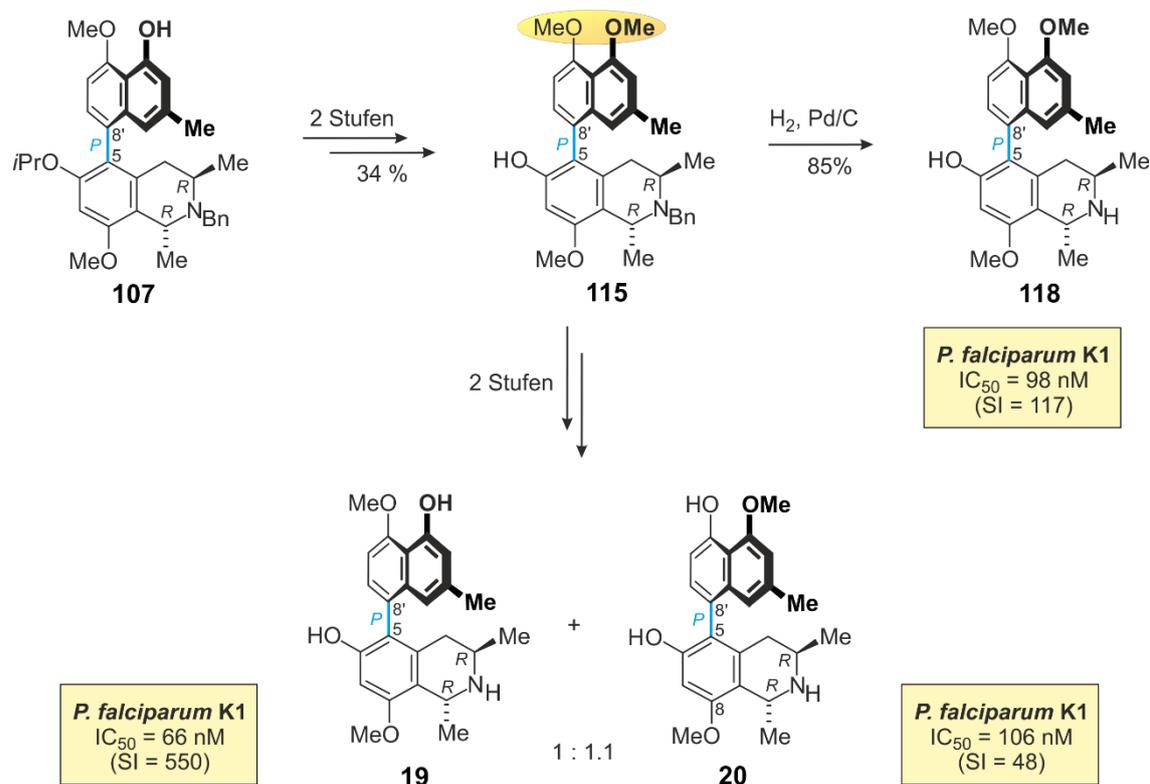


Die Synthese von 8-*O*-Methylkorupensamin (**20**) erfolgte nahezu analog, nur wurde der Isochinolin-Baustein **93** hier mit der Benzoesäure **95** verestert und zusätzlich war gegen Ende der Reaktionssequenz noch ein *O*-Methylierungsschritt notwendig, damit man in der Naphthalin-Einheit das richtige Substitutionmuster erhielt. So gelang die Synthese von **20** erstmals über 24 Syntheseschritte in einer Gesamtausbeute von 20%.



Unter Berücksichtigung der gemeinsamen Isochinolin-Vorstufe **93** wurden auf diese Weise die beiden Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) über insgesamt 34 Synthesestufen erstmals hochgradig selektiv erhalten.

- Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der beiden monomeren Naphthylisochinolone **19** und **20** wurde eine drastisch verkürzte Synthesestrategie entwickelt, die zu einem sehr späten Zeitpunkt aus einer gemeinsamen Zwischenstufe zu den beiden regioisomeren Monomeren **19** und **20** führte, ohne eine aufwendige Schutzgruppen-Strategie. Dadurch wurde die Gesamtzahl an Reaktionsschritten von den vorherigen 34 auf nur 22 reduziert. Der Schlüsselschritt war eine – beabsichtigte! – unselektive mono-*O*-Demethylierung des Dimethylethers **115**. Die Reaktion von **115** mit  $\text{BCl}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte nach der *N*-Debenzylierung ein nahezu 1:1-Verhältnis der beiden Regioisomere **19** und **20**.

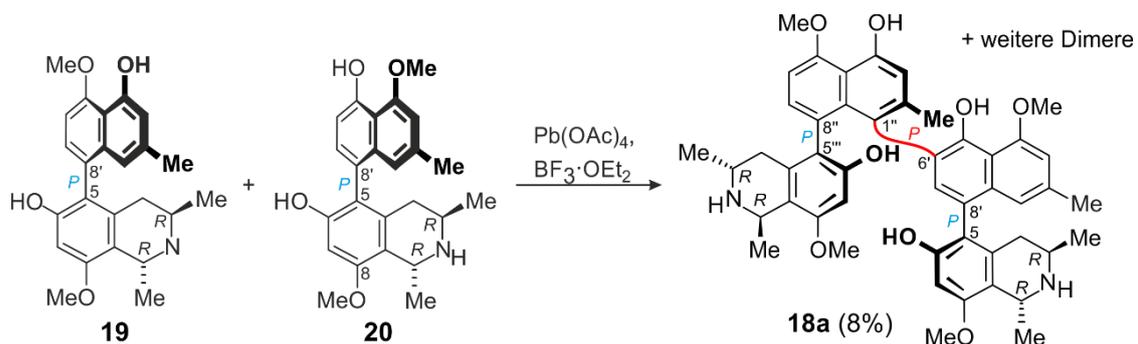


Die *N*-Debenzylierung des Dimethylethers **115** führte zudem zu einem weiteren bisher noch unbekanntem Korupensamin-Derivat – dem 8-*O*-Methylkorupensamin C (**118**).

Die drei neuen, noch nicht als Naturstoffe beschriebenen Naphthylisochinolone-Monomere **19**, **20** und **118** wurden am Schweizerischen Tropeninstitut in der Arbeitsgruppe um Prof. R. Brun gegen die Erreger verschiedener Tropenkrankheiten getestet. Vor allem 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) war mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 66 nM und einer geringen Cytotoxizität hoch potent gegen den K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium*

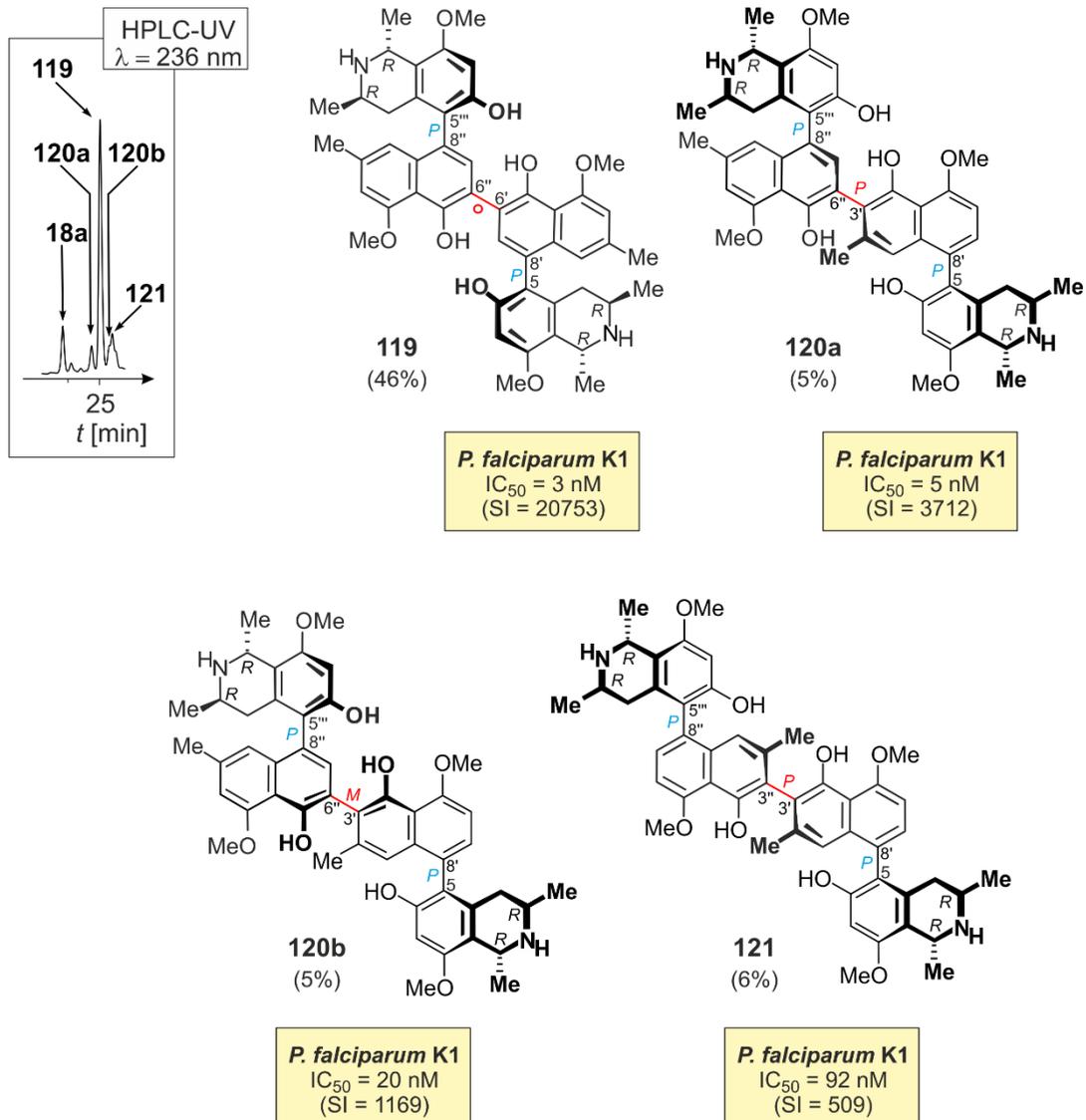
*falciparum*. Das Regioisomer **20** und 8-*O*-Methylkorupensamin C (**118**) waren wesentlich weniger aktiv im Vergleich zu dem Monomer **19**. Dies veranschaulicht, welchen drastischen Effekt der *O*-Methylierungsgrad auf die biologischen Eigenschaften dieser Substanzen hat, wie strukturspezifisch also die Aktivität dieser Verbindungen ist.

- Die erste biomimetische phenoloxidative Kreuzkupplung zweier konstitutionell unterschiedlicher monomerer Vorstufen – 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) – und somit der allererste totalsynthetischen Zugang zu Mbandakamin A (**18a**) gelang unter Verwendung von Bleitetraacetat in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat. Die biomimetische Kreuzkupplung lieferte ein komplexes Reaktionsgemisch, aus dem das Mbandakamin A (**18a**) mittels präparativer HPLC in einer Ausbeute von 8% isoliert wurde. Angesichts der mannigfaltigen Anzahl an möglichen Kupplungsprodukten bei dieser Reaktion und der hohen sterischen Hinderung an der zentralen Achse des Zielmoleküls **18a**, die eine Organometall-vermittelte Kupplung unmöglich gemacht hätte, war diese geringe Ausbeute durchaus beachtlich.



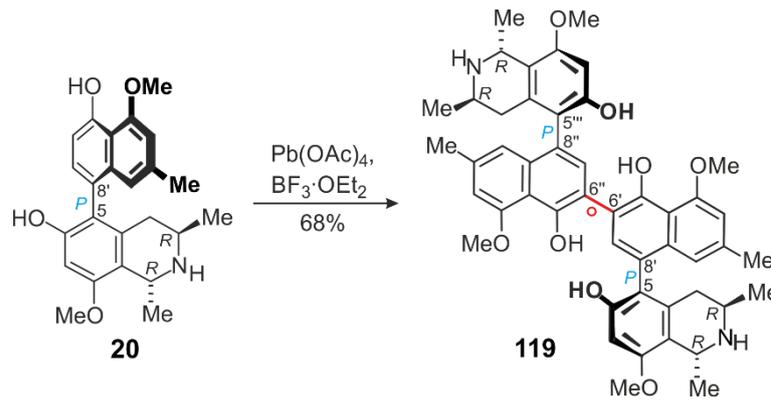
Das *M*-konfigurierte Atrop-Diastereomer Mbandakamin B (**18b**) wurde in der Reaktionsmischung nicht detektiert. Die hohe Atrop-Diastereoselektivität dieser Reaktion weist auf eine molekülinhärente asymmetrische Induktion im Kupplungsschritt zugunsten der *P*-Konfiguration der zentralen Achse hin. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass das Mbandakamin A (**18a**) auch in der Pflanze das bei weitem vorherrschende Stereoisomer ist.

- Bei der phenoloxidativen Kupplung von 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) wurden neben Mbandakamin A (**18a**) noch die Naphthylisochinolin-Dimere **119**, **120a**, **120b** und **121** mit teilweise sehr hohen antiplasmodialen Aktivitäten und interessanten strukturellen Eigenschaften synthetisiert.

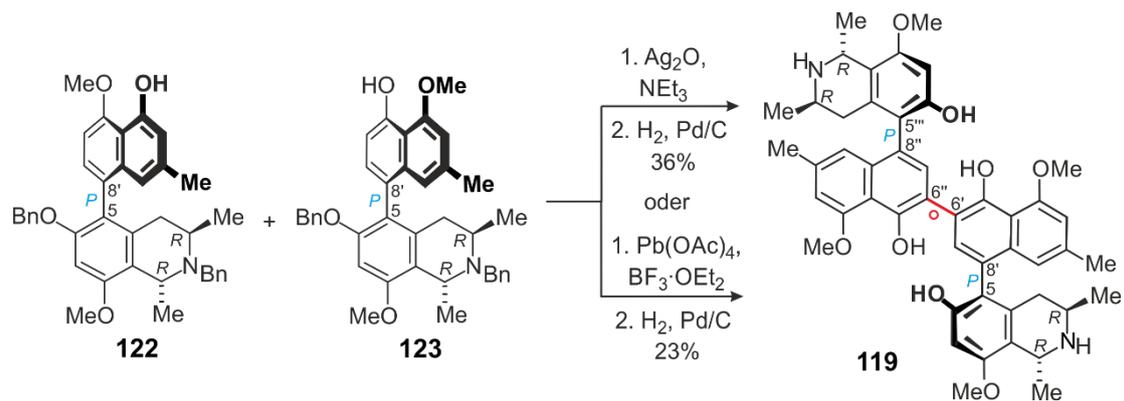


Von diesen Quaterarylen ist das 6',6''-verknüpfte Dimer **119** vom Michellamin-Typ hervorzuheben wegen seiner sehr beeindruckenden *In-vitro*-Aktivität gegen den K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* ( $IC_{50} = 3 \text{ nM}$ ). Zusammen mit einer geringen Cytotoxizität ( $IC_{50} = 62.23 \text{ }\mu\text{M}$ ) erreichte es einen sehr hohen Selektivitätsindex von mehr als 20 000. Mit diesen Werten ist es das aktivste Naphthylisochinolin von allen bisher bekannten Vertretern dieser Naturstoffklasse gegen den Chloroquin-resistenten K1-Stamm des Erregers *P. falciparum* und kann nach den WHO-Richtlinien als vielversprechende Leitstruktur angesehen werden.

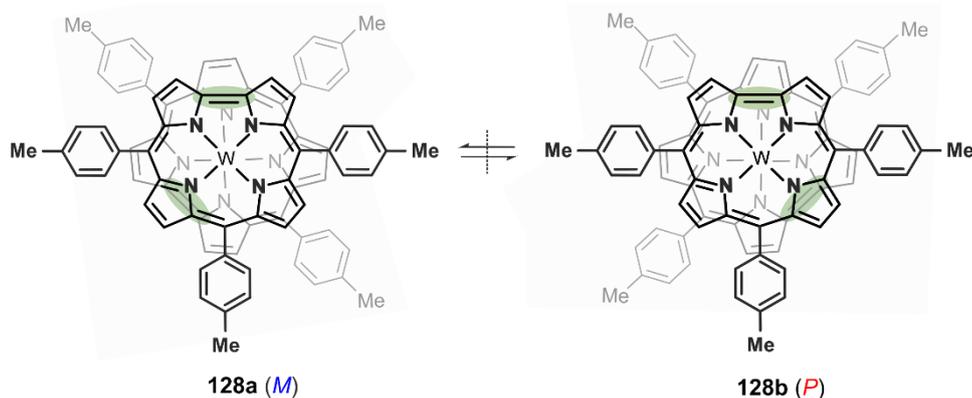
- Wegen der faszinierenden antiplasmodialen Aktivität des 6',6''-gekuppelten Dimers **119** wurde es in einem weiteren Ansatz selektiv durch Homokupplung von 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) in einer beachtlichen Ausbeute von 68% synthetisiert.



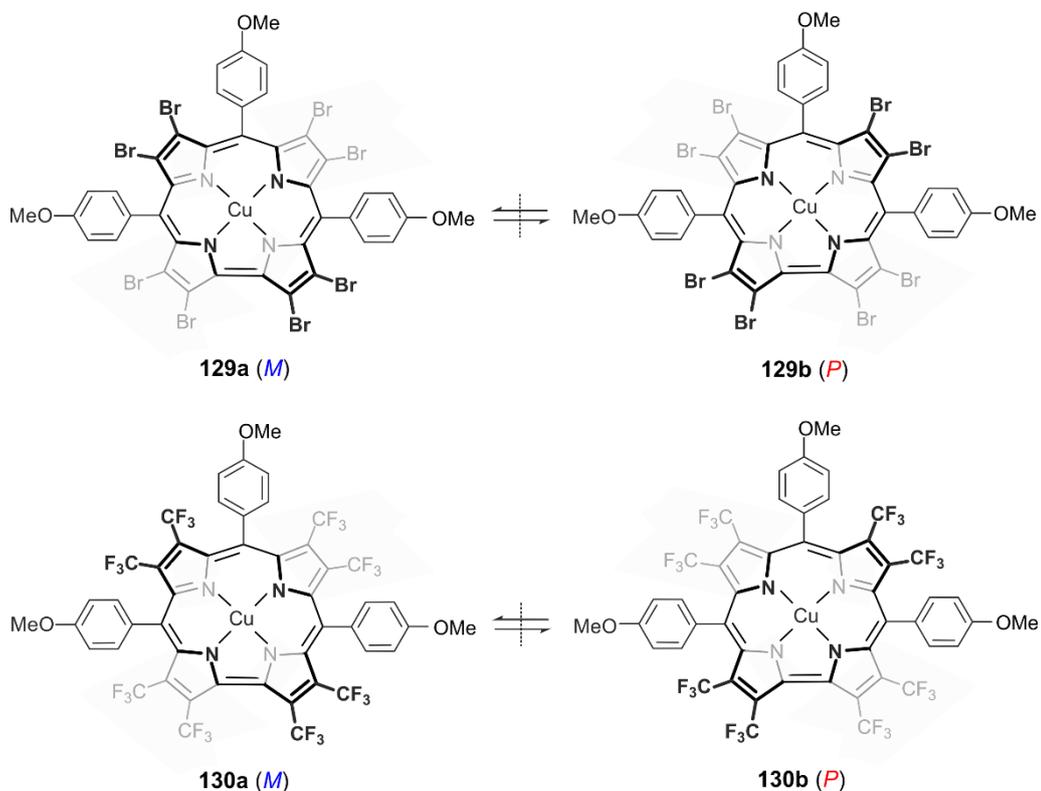
- Versuche, Mbandakamin A (**18a**) in höheren Ausbeuten zu synthetisieren, z.B. durch phenoloxidativen Kupplungen ausgehend von den geschützten Korupensamin-Derivaten **122** und **123** mit Silberoxid oder Bleitetraacetat, schlugen fehl. Ebenso lieferten auch diese biomimetischen Verfahren keinen Zugang zu Mbandakamin B (**18b**). Dabei wurde vielmehr nur das 6',6''-verknüpfte Dimer **119** erhalten, das bereits bei der phenoloxidativen Kupplung ausgehend von den ungeschützten Monomeren **19** und **20** mit Bleitetraacetat das Hauptprodukt der Reaktion gewesen war.



Zusätzlich sollte im Rahmen eines Kooperationsprojekts mit der norwegischen Arbeitsgruppe um A. Ghosh erstmals die Chiralität des strukturell ganz neuartigen Corrol-Sandwich-Komplexes **128** und der zwei inhärent gesattelten Kupfercorrole **129** und **130** mit Hilfe moderner HPLC-ECD-Kopplungstechniken in Verbindung mit quantenchemischen ECD-Rechnungen (durchgeführt von Dr. T. Bruhn in unserer Arbeitsgruppe) stereochemisch untersucht werden:

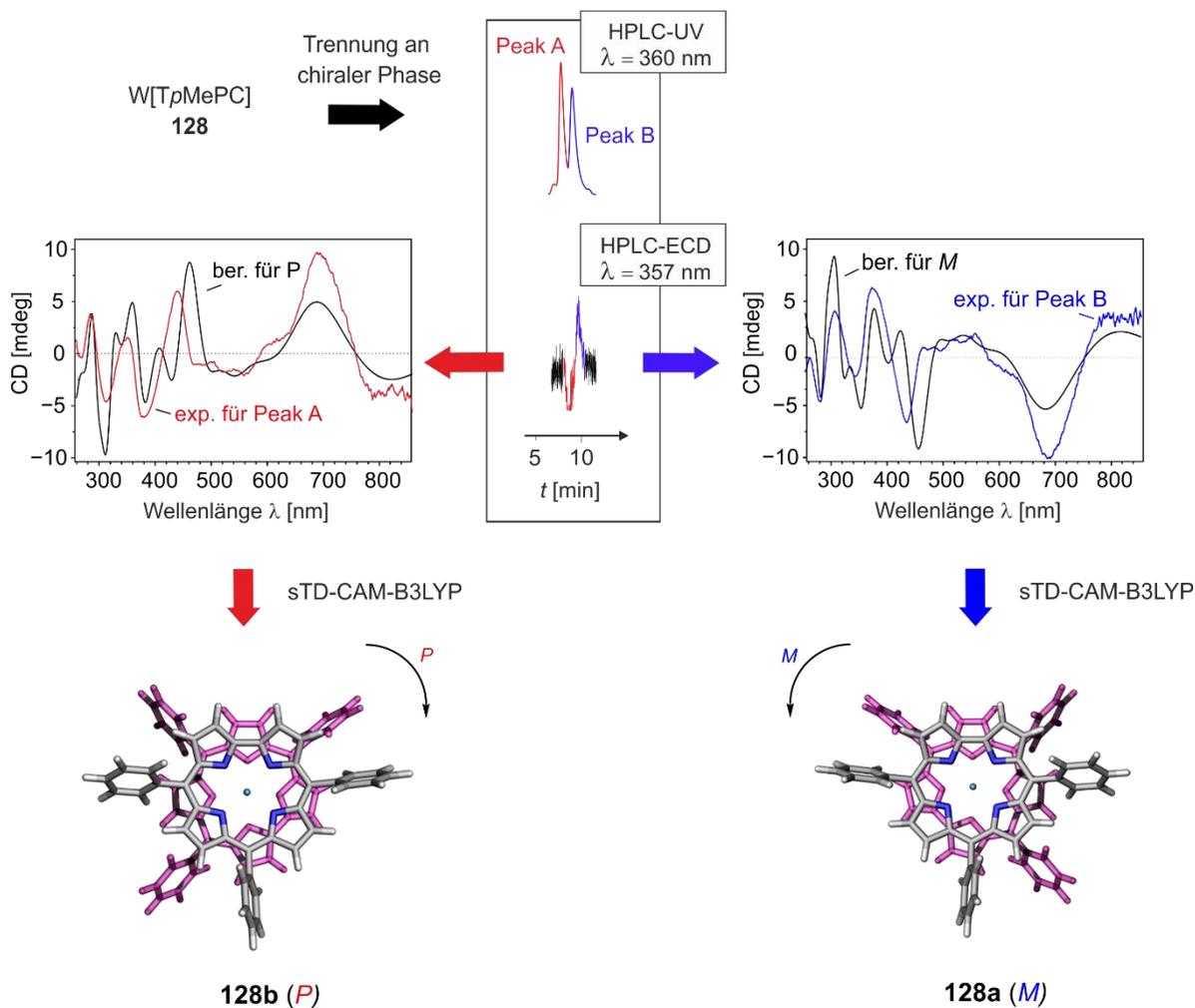


Chiralität des Biscorrols **128** resultiert aus quadratisch-antiprismatischen Ligandenkoordination am Wolfram, bei der die Corrol-Liganden um ca. 135° relativ zueinander verdreht sind (grün markiert).



Chiralität der Kupfercorrole **129** und **130** resultiert aus ihrer gesattelten Konformation, die durch eine spezifische Metall( $d_{x^2-y^2}$ )-Corrole( $\pi$ )-Orbitalwechselwirkung hervorgerufen wird

- Die Trennung der Enantiomere **128a** und **128b** des Wolframbiscorrols erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase. Nach Aufnahme der ECD-Spektren im 'stopped-flow'-Modus wurde durch den Vergleich der experimentellen Spektren mit den quantenchemisch berechneten Kurven die Absolutkonfiguration der beiden Enantiomere bestimmt: *P*-Konfiguration für das schneller eluierende Enantiomer **128b** (Peak A) und *M*-Konfiguration für das langsamere Enantiomer **128a** (Peak B).



Eine Trennung der Enantiomere **129a** und **129b** sowie **130a** und **130b** der beiden Kupfercorrole an chiraler Phase war nicht möglich, sodass keine stereochemische Charakterisierung dieser Verbindungen durchgeführt werden konnte. Es ist zu vermuten, dass entweder die Racemisierungsbarrieren der jeweiligen Systeme zu niedrig sind oder dass die konfiguratив stabilen Enantiomere nicht ausreichend stereochemisch differenziert sind, um unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem chiralen Säulenmaterial einzugehen.

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit erstmalig die Synthese der beiden Monomere 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) und 8-*O*-Methylkorupensamin A (**20**) mit Hilfe des in

unserer Arbeitsgruppe entwickelten 'Lacton-Konzepts' beschrieben. Durch die biomimetische phenoxidative Kupplung dieser beiden Monomere wurde der erste totalsynthetische Zugang zu dem strukturell und stereochemisch außergewöhnlichen dimeren Naphthylisochinolin Mbandakamin A (**18a**) sowie zu vier weiteren Dimeren mit interessanten Kupplungstypen erzielt. Diese vier neuartigen Dimere zeichnen sich durch ihre teilweise sehr hohen antiplasmodialen Aktivitäten aus. So ist das 6',6"-gekoppelte Dimer **119** das bis heute aktivste Naphthylisochinolin von allen bisher bekannten mono- und dimeren Naphthylisochinolinolen gegen den K1-Stamm des Malariaerregers *Plasmodium falciparum*.

Zusätzlich gelang im Rahmen eines Kooperationsprojekts mit der norwegischen Forschergruppe um A. Ghosh erstmals die stereochemische Charakterisierung des strukturell ganz neuartigen, inhärent chiralen Wolframbisacorrols **128** durch online HPLC-ECD-Analyse in Kombination mit quantenchemischen Rechnungen.

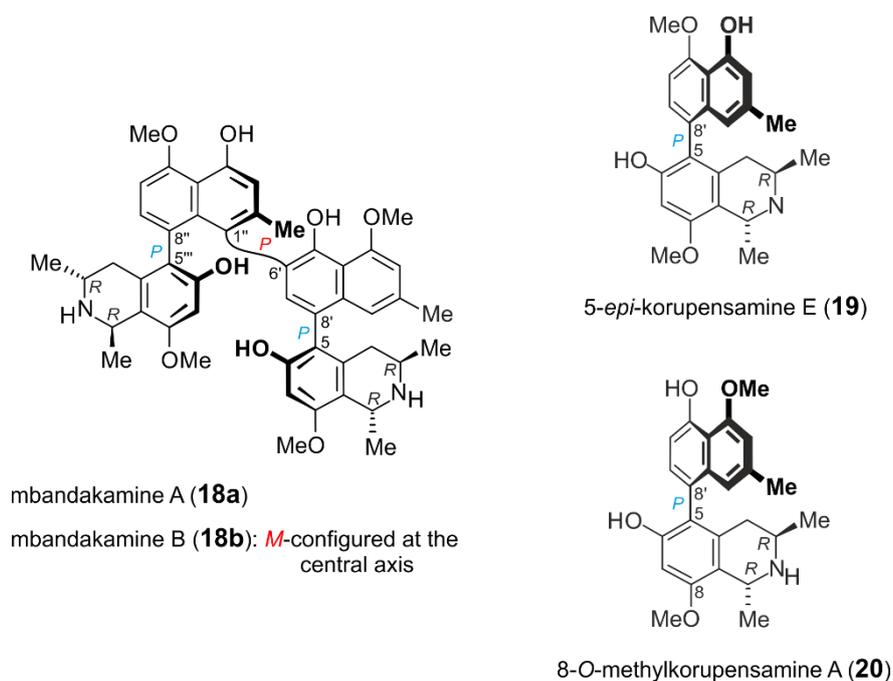
## 7 Summary

Tropical infectious diseases are still the leading cause of death in developing countries. Among them, malaria is the most widespread one, besides the immunodeficiency syndrome AIDS and tuberculosis. According to the WHO about 216 million people were diagnosed with malaria in 2016, and it was estimated that 445 000 deaths due to malaria occurred globally. As long as vaccinations still show weaknesses in their efficacy or are only in the pre-clinical phase, the development of new drugs is inevitable because of the rapid spread of drug resistance.

A promising class of agents with interesting structural properties and an unusual biosynthesis are the naphthylisoquinoline alkaloids from the two palaeotropic plant families of Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae, because not only the naphthalene parts but also the isoquinoline moieties originate from acetate- units. The naphthylisoquinoline alkaloids have attracted attention due to their high activities against *Plasmodium falciparum*, the pathogen causing malaria tropica, and for their effectiveness against the pathogens of further tropical diseases such as AIDS, leishmaniasis, schistosomiasis and trypanosomiasis. In the fight against malignant diseases such as leukemia and pancreatic cancer, they are also considered as promising lead structures, because of their cytotoxic properties.

Structurally most impressive naphthylisoquinoline alkaloids are the dimeric mbandakamines, recently isolated by our group from a Congolese *Ancistrocladus* liana. The mbandakamines possess seven stereogenic elements and are the first naturally occurring dimers with a highly unsymmetric 6',1"-coupled central biaryl axis. This implies an exceptionally high steric hindrance that has not been found in any other dimeric naphthylisoquinoline alkaloid so far. In combination with their remarkable pharmacological activities, they are extremely interesting synthetic goals.

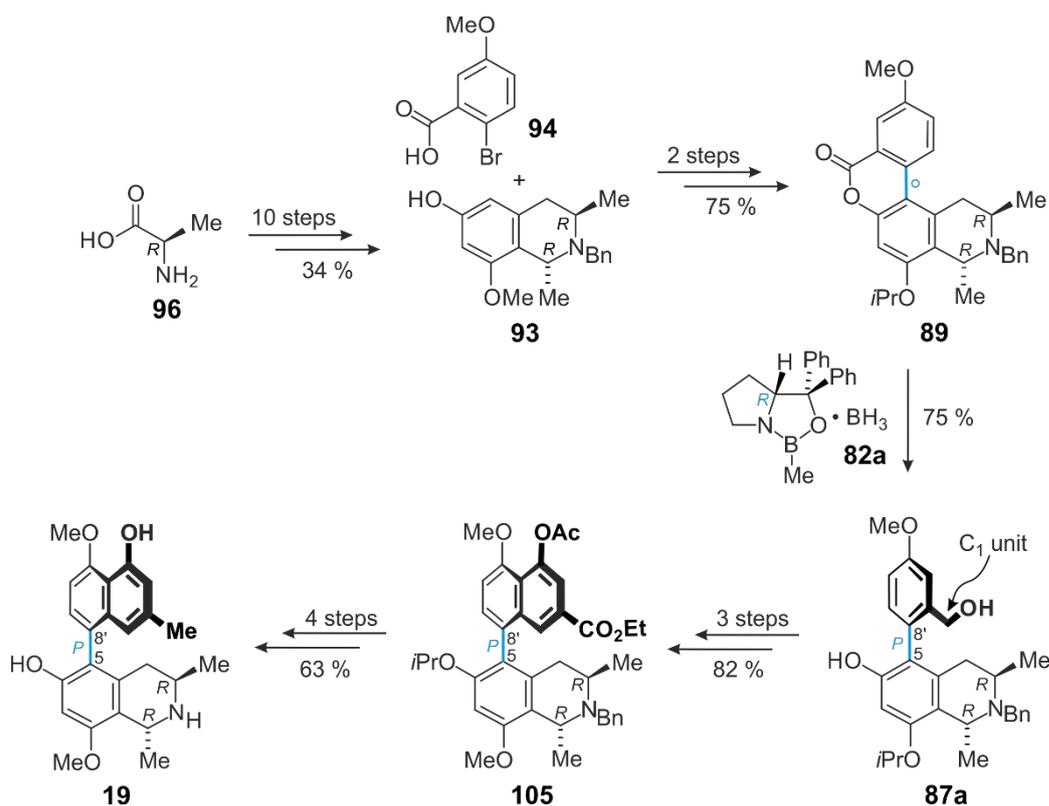
The aim of the present work was the first synthesis of 5-*epi*-korupensamine E (**19**) and 8-*O*-methylkorupensamine A (**20**), which are the two molecular halves of mbandakamines A (**18a**) and B (**18b**), followed by their phenol-oxidative coupling to give rise to **18a** and **18b**. Additionally, further mono- and dimeric naphthylisoquinolines obtained en route to the mbandakamines were to be isolated and characterized. Moreover, all new mono- and dimeric naphthylisoquinolines were to be tested for their antiprotozoal activities at the Swiss Tropical and Public Health Institute.



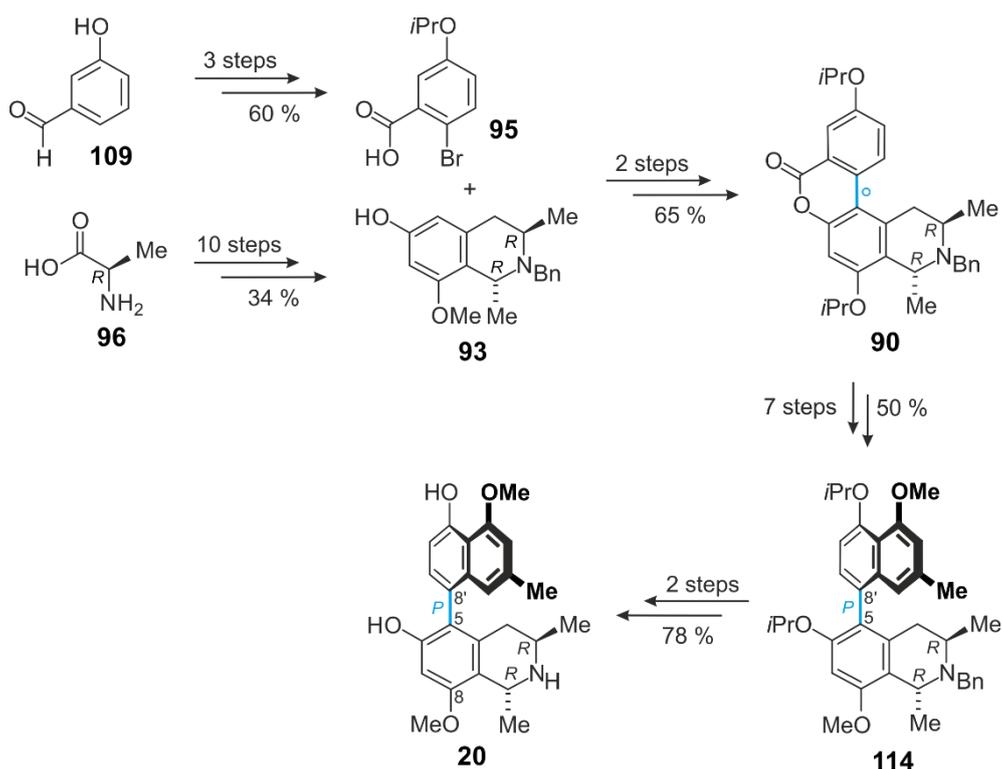
In detail, the following results were obtained:

- The two axial chiral naphthylisoquinoline monomers 5-*epi*-korupensamine E (**19**) and 8-*O*-methylkorupensamine A (**20**) were synthesized for the first time in a highly efficient, atroposelective manner, by applying the 'lactone concept' developed in our group. The first step was the synthesis of the isoquinoline moiety **93**, which was required for the preparation of both monomers. The construction of **93** was carried out by using the 'aziridine pathway', well known from literature and well established in our group.

For the synthesis of 5-*epi*-korupensamine (**19**) the isoquinoline moiety **93** and the bromobenzoic acid **94** were esterified and after palladium-catalyzed Heck reaction the configurationally unstable lactone **89** was obtained. Reductive lactone cleavage with borane activated by the *R*-configured oxazaborolidine **82a**, yielded highly selectively the configurationally stable *P*-configured ring-opened diol **87a**. After protection of the free phenolic hydroxy function of **87a**, the remaining naphthalene building block was synthesized out of the C<sub>1</sub> sidechain of the benzylic hydroxy group and after further reactionsteps, the previously unknown 5-*epi*-korupensamine E (**19**) was obtained in a yield of 30% over a total of 20 steps.

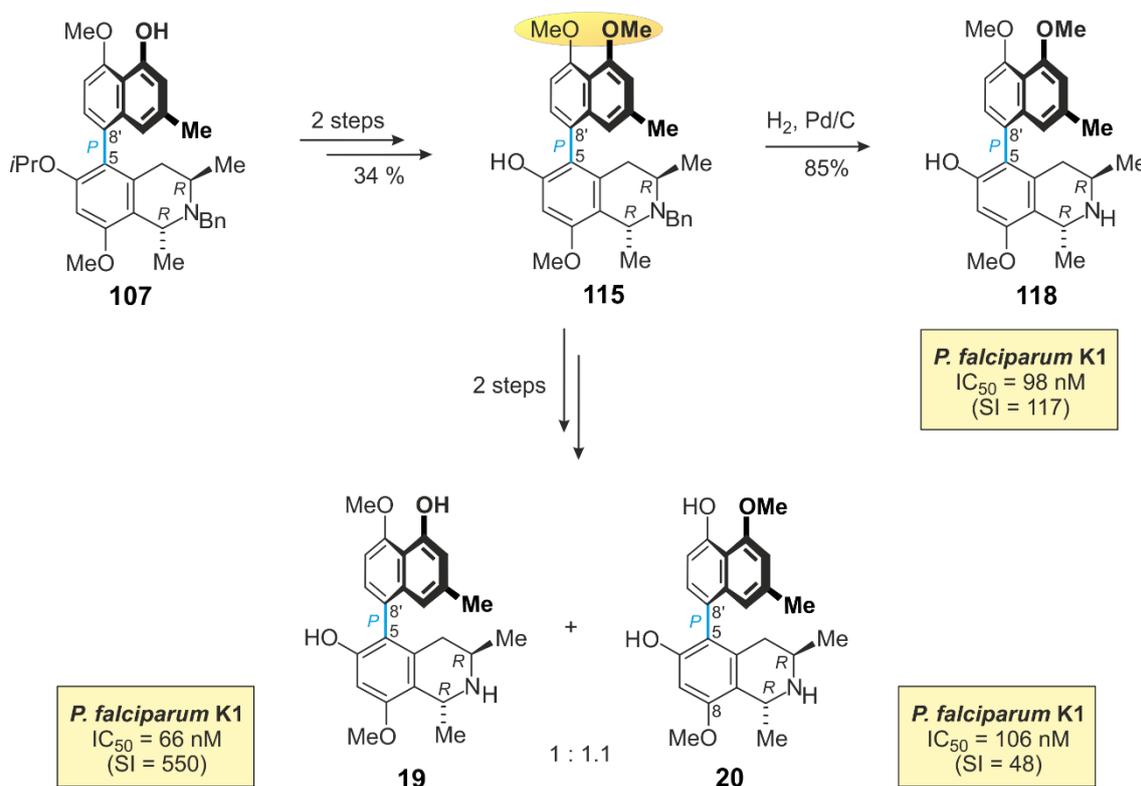


In an analogous manner, 8-*O*-methylkorupensamine (**20**) was synthesized, the only differences were that the isoquinoline moiety **94** was esterified with the bromobenzoic acid **95** and that an additional *O*-methylation step at the end of the reaction sequence was needed to obtain the right substitution pattern in the naphthalene unit. Thus, the target molecule **20** was successfully prepared in 24 reaction steps in an overall yield of 20%.



With respect to the common isoquinoline precursor **93**, the two naphthylisoquinoline monomers, *5-epi*-korupensamine E (**19**) and 8-*O*-methylkorupensamine A (**20**), were highly selectively synthesized in a total of 34 steps.

- Owing to the structural similarity of the two monomeric naphthylisoquinolines **19** and **20**, a drastically shortened joint synthetic pathway was developed, which led from a common intermediate to the two regioisomeric monomers **19** and **20** at a very late stage, without the necessity of a costly protecting group strategy. This route reduced the total number of reaction steps from previously 34 to only 22. The key step here was an – intended! – non-selective mono-*O*-demethylation of the dimethyl ether **115**. Reaction of **115** with  $\text{BCl}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  afforded, after deprotection, a nearly 1 : 1 mixture of the two regioisomers **19** and **20**.

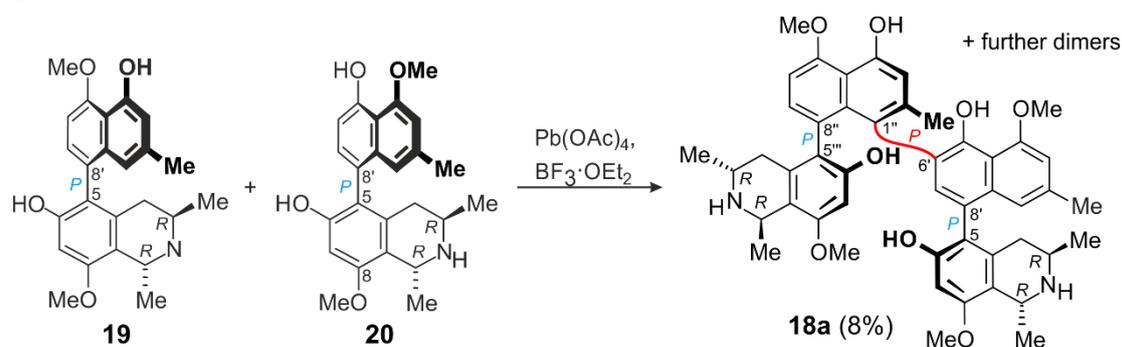


The *N*-debenzylation of the dimethyl ether **115** also yielded another previously unknown korupensamine derivative – 8-*O*-methylkorupensamine C (**118**).

All the three new non-natural naphthylisoquinoline monomers **19**, **20**, and **118** were tested for their activities against the pathogens of various tropical diseases in the group of Prof. R. Brun at the Swiss Tropical Institute. Especially *5-epi*-korupensamine E (**20**) was highly potent against the K1 strain of the malaria pathogen *Plasmodium falciparum* with an IC<sub>50</sub> value of 66 nM and a low cytotoxicity. Compared to **19**, its regioisomer **20** and

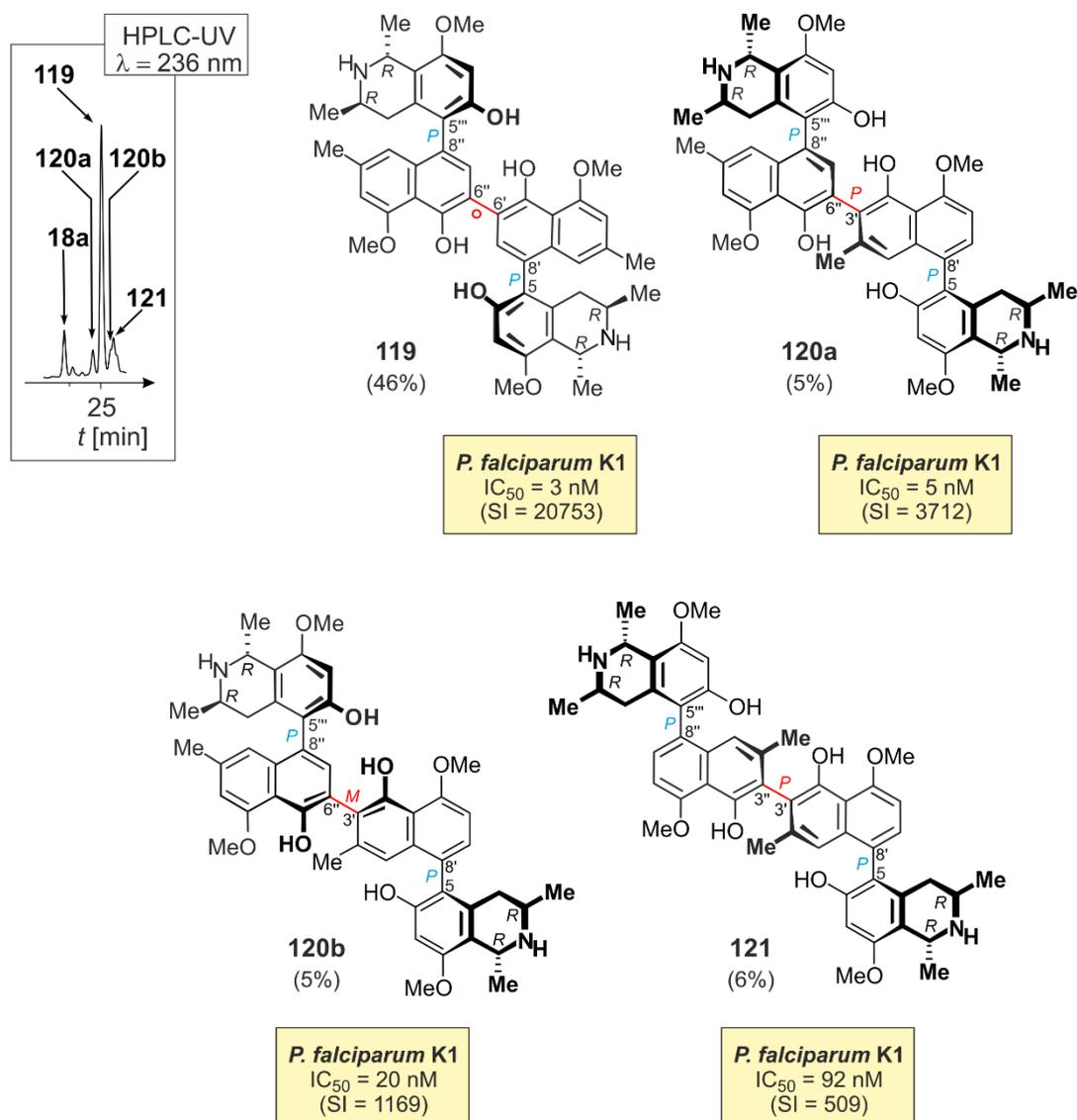
8-*O*-methylkorupensamine C (**118**) were significantly less active. This showed the dramatic effect that the degree of *O*-methylation has on the biological properties of these compounds, and how the activity of a respective naphthylisochinoline depends on its individual structure.

- The first biomimetic cross-coupling of the two constitutionally different monomeric precursors 5-*epi*-korupensamine E (**19**) and 8-*O*-methylkorupensamine A (**20**), and thus, the first synthetic access to mbandakamine A (**18a**), was successfully performed using lead tetraacetate in the presence of boron trifluoride etherate. The coupling provided a complex reaction mixture from which mbandakamine A (**18a**) was isolated by preparative HPLC in a yield of 8%. Considering the variety of possible coupling products of this reaction and the high steric hinderance at the central axis of the target molecule, which would have made an organometallic mediated cross-coupling impossible, the coupling yield of 8% of **18a** was quite remarkable.



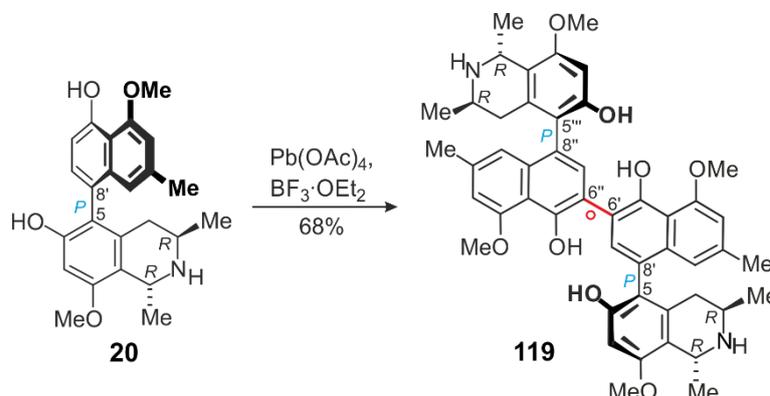
The *M*-configured atropo-diastereomer, mbandakamine B (**18b**), was not detected in the reaction mixture. The high atropo-diastereoselectivity of this reaction indicated a strong intrinsic asymmetric induction in the coupling step, favoring the *P*-configuration at the central axis. This may explain why mbandakamine A (**18a**) is the by far predominant stereoisomer in the plant, too.

- The phenol-oxidative cross-coupling of the two monomers 5-*epi*-korupensamine E (**19**) and 8-*O*-methylkorupensamine A (**20**) provided mbandakamine A (**18a**) along with four further naphthylisoquinoline dimers, viz., **119**, **120a**, **120b** and **121**, with, high antiplasmodial activities and interesting structural properties.

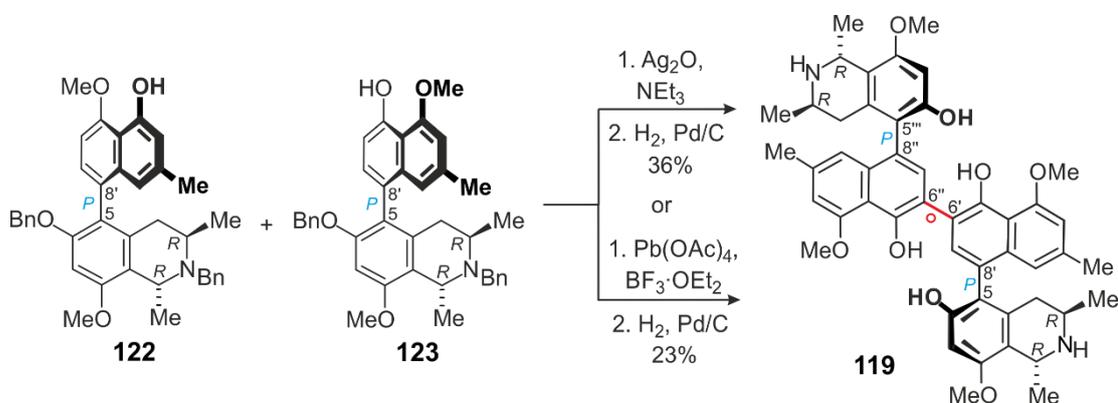


In particular, the 6'6''-linked michellamine-type dimer **119** attracted special attention, because of its very impressive in vitro activity against the chloroquine-resistant K1 strain of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* ( $IC_{50} = 3 \text{ nM}$ ). Owing to its low cytotoxicity ( $IC_{50} = 62.23 \text{ }\mu\text{M}$ ), it showed a very high selectivity index of more than 20 000. In view of these excellent values, it is the most active naphthylisoquinoline of all known mono- and dimeric naphthylisoquinolines against the K1 strain of the pathogen *Plasmodium falciparum*, and can be considered as a promising lead compound according to the WHO guidelines.

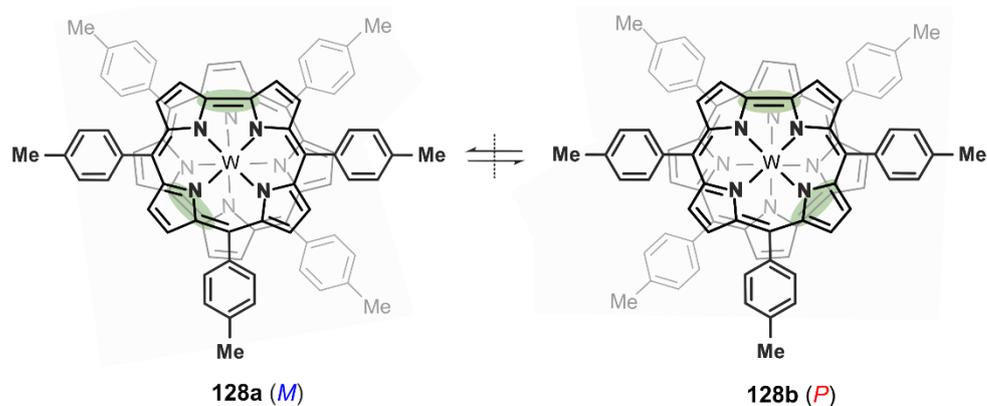
- Because of the intriguing antiplasmodial activity of the 6',6''-linked dimer **119**, it was rewarding to synthesize it selectively by homocoupling of 8-*O*-methylkorupensamine A (**20**), thus providing **119** in a very good yield of 68%.



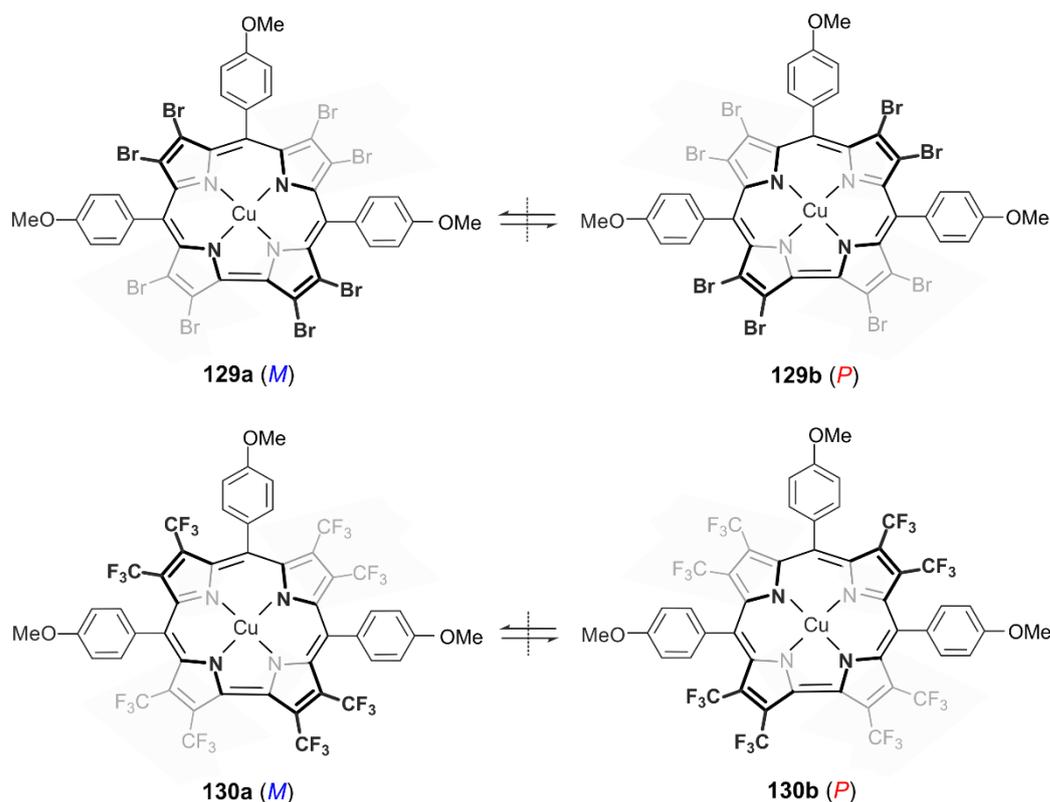
- Attempts to synthesize mbandakamine A (**18a**) in higher yields, for example, by phenol-oxidative coupling of the protected monomers **122** and **123** with silver oxide or lead tetraacetate, failed. Also, these biomimetic methods did not provide synthetic access to mbandakamine B (**18b**). In both reactions only the 6',6''-linked dimer **119** was obtained, which had already been the dominating product by the phenol-oxidative coupling reaction of the unprotected monomers **19** and **20** with lead tetraacetate.



In an additional project (collaboration with the group of Prof. A. Ghosh), the chiral properties of the inherently chiral tungsten biscorrole **128** and of the two inherent saddled copper corroles **129** and **130** were to be investigated for the first time by HPLC-ECD coupling in combination with quantum-chemical calculations (done by Dr. T. Bruhn in our group):



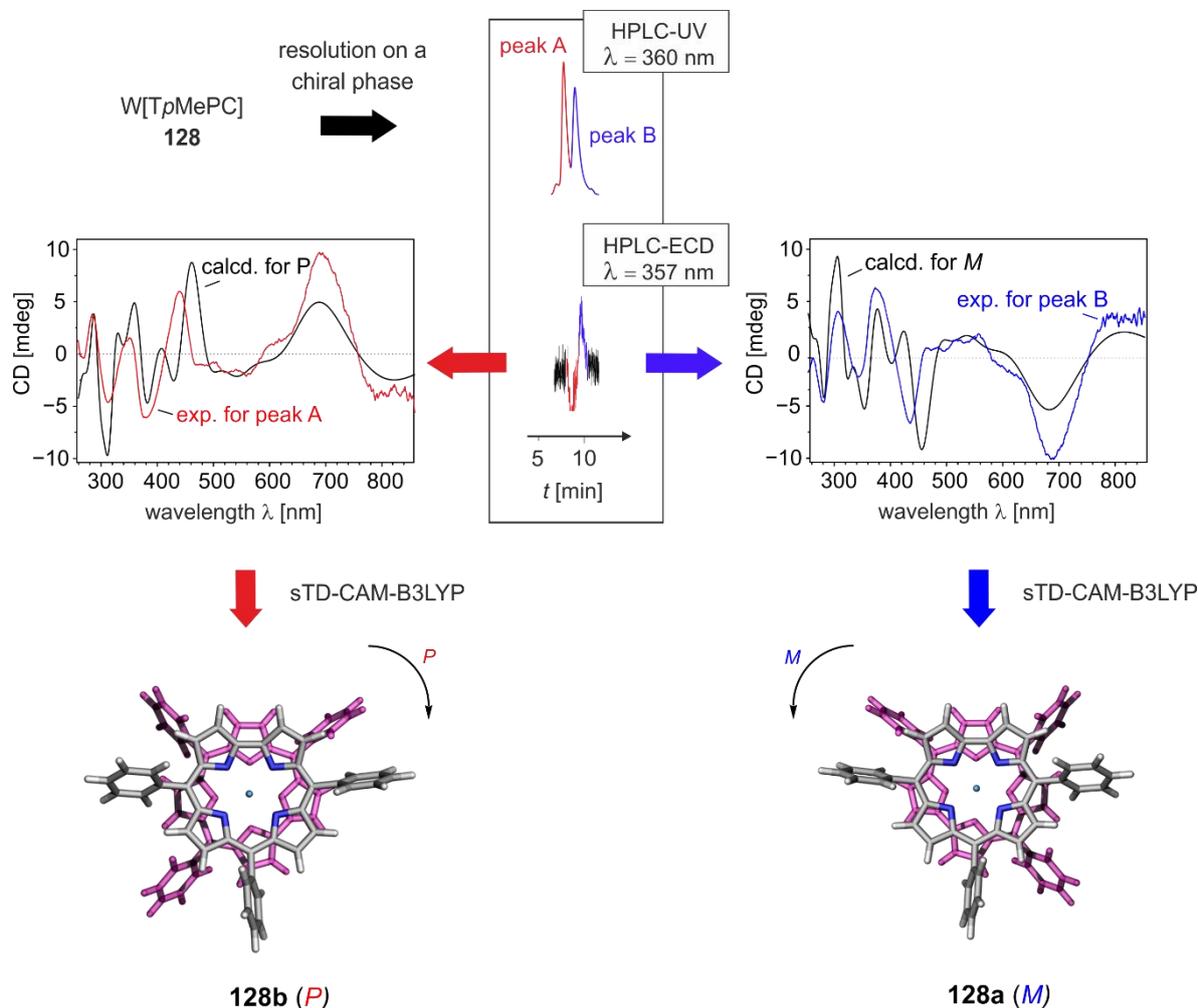
The biscorrole **128** owes its chirality to its square-antiprismatic ligand coordination on tungsten, where the two corrole ligands are rotated by approximately  $135^\circ$  relative to each other (marked in green)



The copper corroles **129** and **130** owe their chirality to their saddled conformations, as a result of a specific metal( $d_{x^2-y^2}$ )-corrole( $\pi$ ) orbital interaction

- The resolution of the two enantiomers of the tungsten biscorrole **128** was achieved by HPLC on a chiral phase. After measuring the ECD spectra in the 'stopped-flow' mode, the absolute

configuration of the two enantiomers of **128** was determined by comparing their experimental ECD spectra with the quantum-chemical calculated ones: *P*-configuration for the faster eluting enantiomer **128b** (peak A) and *M* for the slower eluting enantiomer **128a** (peak B).



- A resolution of the enantiomers **129a** and **129b** and **130a** and **130b** on a chiral phase did not succeed, therefore the stereochemical characterization of these compounds was not possible. It can be assumed that either the racemization barriers of the respective systems are too low or that the configurationally stable enantiomers are not enough stereochemically differentiated to equip the respective enantiomers with different interactions with the chiral adsorbent.

In summary, the first synthesis of *5-epi*-korupensamine E (**19**) and *8-O*-methylkorupensamine A (**20**) was achieved by using the 'lactone concept' developed in our group. The phenol-oxidative biomimetic coupling of these two monomers provided the very first synthetic access to the structurally and stereochemically exceptional naphthylisoquinoline dimer mbandakamine A (**18a**), along with four further dimers with interesting coupling types

(6',6'', 3',6'', and 3',3''). The importance of these 'byproducts' was also highlighted by the fact that they exerted, in part, very high antiplasmodial activities, in particular the 6',6''-coupled dimer **120**. It is the most active naphthylisoquinoline of all mono- and dimeric naphthylisoquinolines against the K1 strain of the pathogen *Plasmodium falciparum*.

In addition, the stereochemical characterization of an inherently chiral tungsten biscoorrole **128** by online-HPLC-ECD analysis in combination with quantum-chemical calculations was achieved for the very first time, in a cooperation project with the research group of Prof. A. Ghosh.

## EXPERIMENTELLER TEIL

### 1 Allgemeine Methoden

#### 1.1 Verwendete Apparaturen und Messgeräte

*Drehwerte:* Zur Drehwert-Bestimmung wurde ein Polarimeter P-1020 der Fa. *Jasco* verwendet. Die Messungen wurden bei der Wellenlänge der Natrium-D-Line ( $\lambda = 589$  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  $\text{cm}^{-1}$ . Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit. Der Analyt wurde in Reinform mit Hilfe eines ATR-Aufsatzes bei Raumtemperatur vermessen.

*Kernresonanzspektroskopie ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ):* Die Kernresonanzspektren wurden an den Spektrometern Avance III HD (400 bzw. 600 MHz für Protonenspektren und 100 bzw. 150 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Spektren) der Fa. *Bruker* bei Umgebungstemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale wurden in Einheiten der  $\delta$ -Skala angegeben und beziehen sich bei den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren auf  $\delta$  (TMS) = 0. Zur Kalibrierung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nutzte man die Resonanzsignale der Restprotonen der verwendeten deuterierten Lösungsmittel als internen Standard:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 7.26;  $\delta$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) = 5.32;  $\delta$  (MeOD) = 3.32. Die Eichung der  $^{13}\text{C}$ -Spektren erfolgte über das  $^{13}\text{C}$ -Signal des Lösungsmittels:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 77.00;  $\delta$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) = 53.84;  $\delta$  (MeOD) = 49.00. Die Auswertung der aufgenommenen Spektren erfolgte mit den Software-Paketen Topspin (Fa. *Bruker*), oder MestreNova (Fa. *Mestrelab Research*). Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, doppeltes Dublett = dd, Quartett = q, Septett = sept, Multipllett = m. Die Angabe der Kopplungskonstanten  $J$  erfolgte in Hertz (Hz). Bei der Schreibweise  $^nJ$  gibt 'n' die Anzahl der zwischen den Kopplungspartnern liegenden Bindungen wieder.

*Massenspektrometrie (MS):* Elektronenstoß-Massenspektren (EI) wurden mit dem Spektrometer *Finnigan* MAT-8200 bei einem Ionisationspotential von 70 eV aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensitäten der 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  $^{\circ}\text{C}$  und einer Spannung von 3.5-4.0 kV mit  $\text{N}_2$  als Trägergas. Die zu vermessenden Analyten wurden hierzu in der Regel in  $\text{CHCl}_3$  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*).

*Circulardichroismus-Spektroskopie (ECD)*: Offline-ECD-Spektren wurden an einem J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der dazugehörigen *Jasco*-Software verarbeitet. Die Scangeschwindigkeit betrug in der Regel  $200 \text{ nm min}^{-1}$  bei einer Bandbreite von  $1.0 \text{ nm}$  sowie einer Antwortzeit von  $0.25 \text{ s}$ . Die differentiellen Absorptionskoeffizienten  $\Delta\epsilon \text{ [cm}^2 \text{ mol}^{-1}\text{]}$  bei einer gegebenen Wellenlänge  $\lambda \text{ [nm]}$  wurden im jeweils angegebenen Lösungsmittel bestimmt. Zur Korrektur der gemessenen Spektren wurde jeweils das Spektrum des verwendeten reinen Lösungsmittels subtrahiert. Die erhaltenen ECD-Kurven wurden mit einem Smoothing-Faktor von 5-21 geglättet.

## 1.2 Chromatographische Methoden

*Dünnschichtchromatographie (DC)*: Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Aluminiumfolien 60 F<sub>254</sub> (5 x 10 cm) der Fa. *Merck* verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm oder durch Eigenfluoreszenz bei 366 nm.

*Säulenchromatographie*: Als Säulenfüllmaterial verwendete man Kieselgel der Fa. *Merck* (Korngröße: 0.063 mm und 0.200 mm). Die Desaktivierung des Kieselgels erfolgte durch Zugabe von 7.5 Gewichtsprozent konz.  $\text{NH}_3$ . Die Säulen wurden nass befüllt. Die Angaben über die Laufmittelzusammensetzung beziehen sich jeweils auf Volumeneinheiten.

*Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)*: Die Analyse von Proben mittels HPLC wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Fa. *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 wurde das Programmpaket 'Galaxie' der Fa. *Agilent* verwendet. Die verwendeten Lösungsmittelsysteme, Gradienten und Säulen sind in den entsprechenden Kapiteln detailliert beschrieben.

*HPLC-ECD-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 ECD-Detektor wurde ein J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) verwendet, das mit einer über ein Motorventil 7010 (Fa. *Besta*) geschalteten 5-mm-Standardflusszelle der Fa. *Jasco* betrieben wurde. Säulen,

Lösungsmittel-systeme und UV-Messbereich wurden den Analyten entsprechend angepasst und sind in den jeweiligen Kapiteln detailliert beschrieben. Die Messung der Online-ECD-Spektren erfolgte im 'stopped-flow'-Modus mit drei bis zehn Akkumulationen im angegebenen Wellenlängenbereich, bei einer Scangeschwindigkeit von 200-500 nm min<sup>-1</sup>, einer Antwortzeit von 0.5-1.0 s und einer Bandbreite von 0.5-1.0 nm. Das aus diesen Messungen gemittelte Spektrum wurde durch Subtraktion des ECD-Spektrums des jeweiligen Laufmittelgemisches basislinienkorrigiert und mit einem Smoothing-Faktor von 5-21 geglättet.

### 1.3 Chemikalien

*Lösungsmittel:* Wasser (H<sub>2</sub>O) für die HPLC wurde über eine Milli-Q-Anlage der Fa. Millipore gereinigt und deionisiert. Acetonitril (MeCN) und Methanol (MeOH) für die HPLC (Chromanorm<sup>®</sup>, 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 Einleiten von Argon entgast. Für die Säulenchromatographie eingesetzten Lösungsmittel Dichlormethan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Essigsäureethylester (EtOAc), *n*-Hexan, Diethylether (Et<sub>2</sub>O), Petrolether (PE) 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.<sup>[191]</sup> Die absolutierten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb (3Å) und unter Schutzgasatmosphäre gelagert. Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über CaH<sub>2</sub>, 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 oder Fluka erworben.

## 2 Monomere Naphthylisochinoline

### 2.1 Synthese von 5-*epi*-Korupensamin E (19)

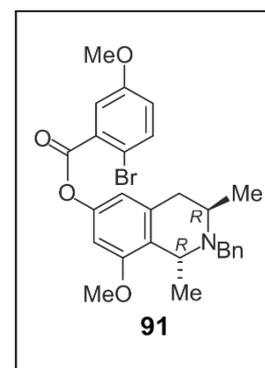
Synthese von (1*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-6-(2'-brom-5'-methoxybenzoesäure)-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinester (**91**)

Unter Schutzgasatmosphäre gab man zu einer Suspension der Benzoesäure **94** (1.79 g, 7.74 mmol, 1.3 Äquiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) bei 0 °C eine katalytische Menge DMF (0.1 mL) sowie Oxaylchlorid (764 µL, 8.94 mol, 1.5 Äquiv.) und rührte 4 h bei dieser Temperatur. Die entstandene Lösung wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Tetrahydroisochionolins **93** (1.77 g, 5.96 mmol, 1.0 Äquiv.) und NEt<sub>3</sub> (1.65 mL, 11.9 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) zutropft und weitere 5 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 99:1) aufgereinigt. Man erhielt **91** (2.80 g, 5.48 mmol, 92%) als leicht gelblichen Schaum.

Gelblicher Schaum.

Ausbeute: 2.79 g (5.48 mmol, 92%).

$[\alpha]_D^{25} = +76.3^\circ$  ( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2965$  (w), 2932 (w), 2833 (w), 1747 (m), 1591 (m), 1569 (w), 1461 (m), 1424 (w), 1359 (w), 1316 (m), 1283 (s), 1240 (s), 1203 (s), 1180 (s), 1134 (s), 1078 (s), 1041 (s), 1014 (m), 978 (m), 948 (m), 910 (m), 856 (m), 812 (m), 733 (s), 697 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.28$  (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58 – 2.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (d, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.48 – 3.58 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (d, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H, CH), 6.56 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.49 (m, 4H, Ar-H), 7.52 (d, <sup>4</sup>J = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.7$  (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 45.7 (CH), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 101.9 (Ar-CH), 112.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 113.4 (Ar-CH), 116.9 (Ar-CH), 119.7 (Ar-CH), 126.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 132.1

(Ar-C<sub>q</sub>), 135.5 (Ar-CH), 137.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 149.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 158.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 158.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 164.8 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 496 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 281 (4), 213 (22), 199 (26), 155 (13), 91 (46).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BrNO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 510.1274; gem. 510.1275.

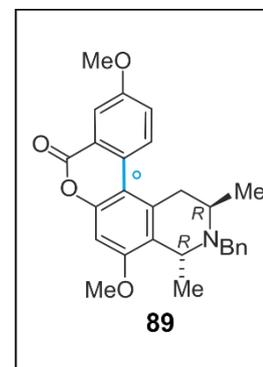
### *Intramolekulare Kupplung zum Lacton 89*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Suspension des Esters **91** (1.88 g, 3.69 mmol, 1.0 Äquiv.) und NaOAc (606 mg, 7.39 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. DMA (20 mL) im Ultraschallbad 30 min entgast und auf 80 °C erhitzt. Nach Zugabe des Herrmann-Beller-Katalysators (345 mg, 369 µmol, 0.1 Äquiv.) wurde die Suspension 20 h bei 145 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) gelöst und über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1). Man erhielt **89** (1.28 g, 2.99 mmol, 81%) als gelblichen Schaum.

Gelblicher Schaum.

Ausbeute: 1.28 g (2.99 mmol, 81%).

$[\alpha]_D^{25} = +71.8^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2976$  (w), 2935 (w), 2837 (w), 1723 (s), 1601 (s), 1496 (s), 1445 (s), 1369 (m), 1337 (m), 1297 (s), 1262 (s), 1197 (s), 1177 (m), 1099 (m), 1081 (s), 1048 (s), 1024 (s), 958 (m), 902 (m), 832 (m), 810 (s), 789 (m), 776 (m), 739 (s), 712 (m), 698 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.28$  (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.05 (dd, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (dd, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.43 – 3.50 (m, 1H, CH), 3.53 (d, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (d, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (q, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H, CH), 6.78 (s, 1H, Ar-H),

7.22 – 7.35 (m, 5H, Ar-H), 7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.90 (d,  $^4J = 3.1$  Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}$ ), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 98.1 (Ar-CH), 110.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 112.0 (Ar-CH), 122.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.1 (Ar-CH), 125.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.8 (Ar-CH), 127.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 128.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 130.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 133.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 140.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 150.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 161.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 414 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 91 (29), 18 (18).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  430.2018; gem. 430.2055.

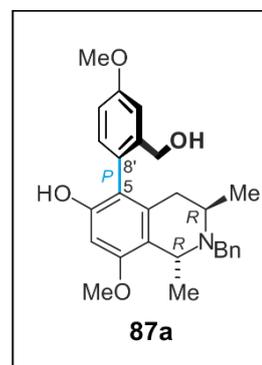
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(2'-hydroxymethyl-4'-methoxy-1'-phenyl)-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (87a)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Lacton **89** (1.02 g, 2.38 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (50 mL) gelöst und auf  $-30$  °C abgekühlt. Eine Lösung aus  $\text{BH}_3$  (1 M Lösung in THF; 14.6 mL, 14.6 mmol, 6.1 Äquiv.) und Oxazaborolidin **82a** (1 M Lösung in Toluol; 10.9 mL, 10.9 mmol, 4.6 Äquiv.) wurde hinzugegeben und für 2 h bei  $-30$  °C gerührt. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) wurde die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 99:1) erhielt man das Phenylisochinolin **87a** (806 mg, 1.86 mmol, 78%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 806 mg (1.86 mmol, 78%).

$[\alpha]_D^{25} = +74.5$  ° ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3278$  (br), 2924 (m), 2852 (w), 1602 (m), 1452 (m), 1294 (m), 1251 (m), 1206 (m), 1150 (s), 1122 (s), 1099 (m), 1078 (s), 1040 (s), 1010 (s), 908 (w), 822 (m), 776 (w), 732 (s), 698 (s), 651 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 1.12 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.96 (dd,  $^2J$  = 17.6 Hz,  $^3J$  = 11.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20 (dd,  $^2J$  = 17.6 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (d,  $^2J$  = 13.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.37 – 3.49 (m, 1H, CH), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (d,  $^2J$  = 13.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 (q,  $^3J$  = 6.5 Hz, 1H, CH), 4.30 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d,  $^2J$  = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d,  $^4J$  = 2.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 – 7.37 (m, 5H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.3 (CH), 50.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.6 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.6 ( $\text{CH}_2$ ), 96.9 (Ar-CH), 114.3 (Ar-CH), 114.4 (Ar-CH), 117.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 125.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 127.0 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 133.0 (Ar-CH), 135.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 142.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 160.3 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 418 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 400 (18), 91 (26).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  434.2326; gem. 434.2324.

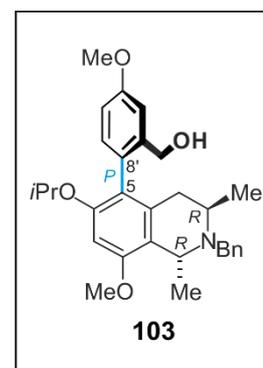
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(2'-hydroxymethyl-4'-methoxy-1'-phenyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (103)*

Das Phenylisochinolin **87a** (407 mg, 939  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) wurde in Aceton (30 mL) gelöst und nach Zugabe von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (367 mg, 1.12 mmol, 1.2 Äquiv.) und  $i\text{PrI}$  (300  $\mu\text{L}$ , 2.91 mmol, 3.0 Äquiv.) 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 99:1) erhielt man **103** (438 mg, 921  $\mu\text{mol}$ , 98%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 438 mg (921  $\mu\text{mol}$ , 98%).

$[\alpha]_D^{25} = +54.6^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3404 (br), 2969 (w), 2931 (w), 2834 (w), 1587 (m), 1494 (w), 1462 (m), 1411 (w), 1370 (w), 1303 (m), 1252 (m), 1231 (m), 1197 (m), 1150 (m), 1110 (s), 1079 (s), 1042 (s), 1010 (s), 959 (w), 914 (w), 854 (w), 812 (m), 776 (w), 734 (s), 698 (s), 618 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.94 (d,  $^3J$  = 6.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (d,  $^3J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.20 (d,  $^3J$  = 6.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.84 (dd,  $^2J$  = 17.6 Hz,  $^3J$  = 10.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (dd,  $^2J$  = 17.6 Hz,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (d,  $^2J$  = 14.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 – 3.49 (m, 1H, CH), 3.73 (d,  $^2J$  = 14.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (q,  $^3J$  = 6.7 Hz, 1H, CH), 4.14 – 4.29 (m, 3H, OCH und  $\text{OCH}_2$ ), 6.44 (s, 1H, Ar-H), 6.92 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 2.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d,  $^4J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.27 – 7.39 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 50.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 (CH), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 64.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 73.7 (OCH), 99.0 (Ar-CH), 114.0 (Ar-CH), 114.5 (Ar-CH), 122.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 132.0 (Ar-CH), 135.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 154.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 159.0 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 460 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 418 (12), 400 (10), 199 (26), 155 (12), 91 (35).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  476.2795; gem. 476.2799.

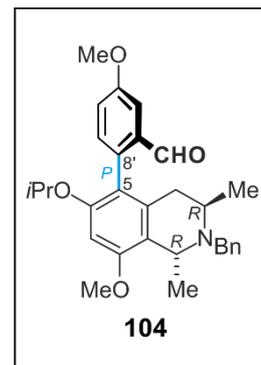
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(2'-formyl-4'-methoxy-1'-phenyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (104)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das geschützte Phenylisochinolin **103** (438 mg, 921  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) gelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (0.3 M Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 6.14 mL, 1.84 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gab eine gesättigte  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) und eine gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) zur Reaktionslösung und extrahierte mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, PE) erhielt man den Aldehyd **104** (418 mg, 883  $\mu\text{mol}$ , 96%) als leicht gelblichen Schaum.

Gelblicher Schaum.

Ausbeute: 418 mg (883  $\mu\text{mol}$ , 96%).

$[\alpha]_D^{24} = +50.3^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2969$  (w), 2931 (w), 2836 (w), 1687 (m), 1587 (s), 1494 (w), 1461 (m), 1413 (s), 1384 (m), 1371 (m), 1304 (s), 1273 (m), 1254 (m), 1224 (m), 1203 (m), 1151 (s), 1111 (s), 1078 (s), 1040 (s), 958 (w), 934 (w), 867 (w), 823 (m), 780 (m), 736 (m), 698 (s), 649 (w), 613 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.07 - 1.15$  (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (dd,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (dd,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.23 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.37 – 3.41 (m, 1H, CH), 3.73 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH), 4.32 (sept,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, OCH), 6.40 (s, 1H, Ar-H), 7.15 (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.19 – 7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.26 – 7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (d,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, Ar-H), 9.65 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 50.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 (CH), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.2 (OCH), 96.3 (Ar-CH), 109.1 (Ar-CH), 118.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 121.9 (Ar-CH), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 133.4 (Ar-CH), 135.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 135.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 135.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 154.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 193.1 (CHO) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 458 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 416 (43), 199 (20), 155 (10), 91 (40).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  474.2639; gem. 474.2636.

*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(4'-acetoxy-2'-carboxyethyl-5'-methoxy-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (105)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung des Aldehyds **104** (249 mg, 526  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in abs. MeOH (1 mL) mit einer Lösung von Natriumethanolat (0.684 M; 5.38 mL, 3.68 mmol, 7.0 Äquiv.) und Bernsteinsäurediethylester (621  $\mu\text{L}$ , 3.68 mmol, 7.0 Äquiv.) versetzt und 20 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand 6 h im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend hab man Essigsäureanhydrid (10 mL) dazu

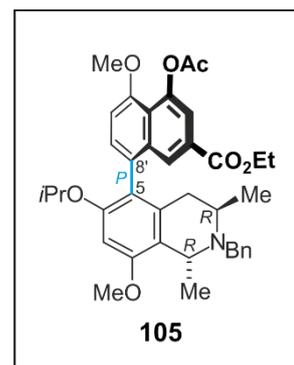
und rührte 20 h bei 120 °C. Nach Hydrolyse mit H<sub>2</sub>O wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) erhielt man **105** (286 mg, 458 µmol, 87%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 286 mg (458 µmol, 87%).

$[\alpha]_D^{24} = +58.9^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2970$  (w), 2930 (w), 1739 (m), 1719 (m), 1584 (m), 1453 (m), 1364 (m), 1318 (m), 1276 (m), 1204 (s), 1144 (m), 1104 (m), 1041 (m), 908 (m), 821 (m), 768 (m), 728 (s), 698 (m) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.90$  (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 – 1.34 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.93 (dd, <sup>2</sup>J = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.05 – 2.17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.29 (d, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.34 – 3.45 (m, 1H, CH), 3.71 (d, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 – 4.07 (m, 4H, OCH<sub>3</sub>, CH), 4.22 (sept, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, OCH), 4.31 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.42 (m, 5H, Ar-H), 7.64 (d, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (d, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.5$  (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.2 (OCH<sub>2</sub>), 71.6 (OCH), 97.4 (Ar-CH), 108.3 (Ar-CH), 118.5 (Ar-CH), 121.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 121.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 127.4 (Ar-CH), 128.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 128.2 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 130.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 135.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 147.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 154.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 155.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 166.0 (C=O), 170.5 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 610 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 568 (38), 199 (17), 155 (8), 91 (24).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>7</sub> [M + H]<sup>+</sup> 626.3112; gem. 626.3114.

*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(4'-hydroxy-2'-hydroxymethyl-5'-methoxy-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (106)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der Diester **105** (198 mg, 317  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in abs. THF (5 mL) gelöst, mit  $\text{LiAlH}_4$  (1 M Lösung in THF; 634  $\mu\text{mol}$ , 634  $\mu\text{L}$ , 2.0 Äquiv.) versetzt und für 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) und Zugabe von HCl (2 N; 1 mL) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) des verbliebenen Rückstands lieferte das Diol **106** (156 mg, 288  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 156 mg (288  $\mu\text{mol}$ , 91%).

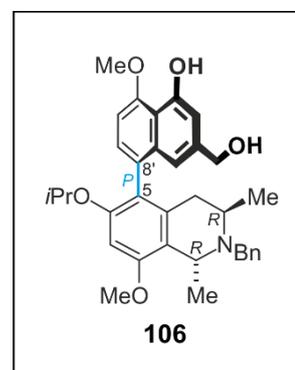
$[\alpha]_D^{24} = +115.5^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3396$  (w), 2969 (w), 2929 (w), 1736 (w), 1635 (w), 1604 (m), 1584 (m), 1515 (w), 1446 (m), 1387 (s), 1304 (m), 1271 (m), 1224 (m), 1199 (m), 1152 (m), 1115 (m), 1086 (s), 1038 (m), 973 (m), 921 (w), 850 (w), 812 (m), 732 (m), 698 (m), 678 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.92$  (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (dd,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 – 2.16 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.33 – 3.39 (m, 1H, CH), 3.70 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (q,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H, CH), 4.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.19 (sept,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, OCH), 4.64 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.47 (s, 1H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (s, 1H, Ar-H), 7.17 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.23 – 7.42 (m, 5H, Ar-H), 9.52 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 (CH), 55.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 71.9 (OCH), 97.8 (Ar-CH), 103.8 (Ar-CH), 108.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 114.5 (Ar-CH), 120.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 122.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.4 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 140.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 526 (78)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 484 (22), 199 (100), 155 (45), 91 (52).



HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 542.2901; gem. 542.2904.

*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(4'-hydroxy-2'-methyl-5'-methoxy-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (107)*

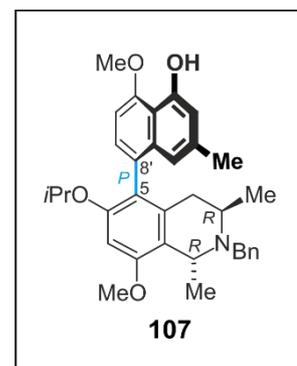
Unter Inertgasatmosphäre wurde das Diol **106** (127 mg, 235 μmol, 1.0 Äquiv.), PPh<sub>3</sub> (123 mg, 470 μmol, 2.0 Äquiv.) und (BrCl<sub>2</sub>C)<sub>2</sub> (152 mg, 470 μmol, 2.0 Äquiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in abs. THF (3 mL) aufgenommen, mit LiAlH<sub>4</sub> (1 M Lösung in THF; 470 μmol, 470 μL, 2.0 Äquiv.) versetzt und 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit H<sub>2</sub>O (5 mL) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) des verbliebenen Rückstands lieferte das gewünschte Produkt **107** (112 mg, 214 μmol, 91%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 112 mg (214 μmol, 91%).

$[\alpha]_D^{25} = +135.3^\circ$  ( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3402$  (w), 2969 (w), 2930 (w), 2834 (w), 1635 (w), 1584 (s), 1443 (m), 1386 (s), 1303 (m), 1273 (m), 1224 (m), 1200 (m), 1162 (m), 1116 (s), 1088 (s), 1045 (m), 922 (w), 845 (m), 811 (m), 731 (m), 697 (m) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.92$  (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.01 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (dd, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.09 – 2.17 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (d, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.32 – 3.39 (m, 1H, CH), 3.73 (d, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 – 4.02 (m, 1H, CH), 4.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.18 (sept, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, OCH), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 6.72 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 – 7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.39 (m, 4H, Ar-H), 9.42 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $20.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.0$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.5$  ( $\text{CH}_3$ ),  $30.0$  ( $\text{CH}_2$ ),  $45.9$  ( $\text{CH}$ ),  $49.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $51.8$  ( $\text{CH}_3$ ),  $55.2$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $56.1$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $72.1$  ( $\text{OCH}$ ),  $98.0$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $103.0$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $112.1$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $113.5$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $116.5$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $120.7$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $122.9$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $126.5$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $127.8$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $128.2$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $128.6$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $128.8$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $136.2$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $136.6$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $137.5$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $141.5$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $154.5$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $155.1$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $155.3$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $157.4$  ( $\text{Ar-C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 510 (100)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 468 (32), 199 (17), 155 (8), 91 (21).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  526.2952; gem. 526.2948.

### Synthese von *N*-Benzyl-5-*epi*-Korupensamin E (**108**)

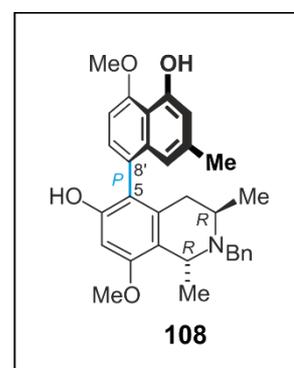
Unter Schutzgasatmosphäre wurde die Suspension von **107** (68.0 mg, 129  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und  $\text{AlCl}_3$  (34.4 mg, 259  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL), wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) des verbliebenen Rückstands lieferte **108** (55.6 mg, 115  $\mu\text{mol}$ , 89%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 55.6 mg (115  $\mu\text{mol}$ , 89%).

$[\alpha]_D^{25} = +97.8^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3393$  (w), 2969 (w), 2925 (w), 2871 (w), 2836 (w), 1737 (m), 1586 (s), 1448 (m), 1389 (s), 1361 (s), 1230 (s), 1201 (s), 1161 (s), 1120 (s), 1087 (s), 1042 (w), 958 (w), 907 (w), 822 (m), 731 (m), 698 (m), 612 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.38$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.00$  (dd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.11$  (dd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ),

2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (d, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.33 – 3.47 (m, 1H, CH), 3.73 (d, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (q, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H, CH), 4.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.50 (s, 1H, Ar-H), 6.69 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.42 (m, 4H, Ar-H), 9.37 (s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.4 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 96.0 (Ar-CH), 103.3 (Ar-CH), 113.2 (Ar-CH), 114.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 115.9 (Ar-CH), 117.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 119.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 125.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 136.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 139.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 152.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 154.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 156.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 158.3 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 468 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 378 (20), 91 (10).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 484.2482; gem. 484.2487.

### Synthese 5-*epi*-Korupensamin E (**19**)

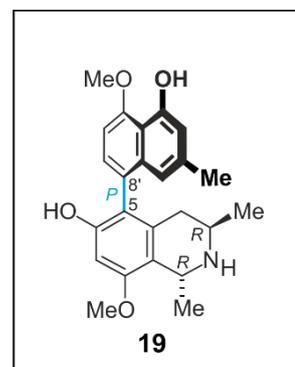
Eine Suspension von **108** (13.9 mg, 28.7 μmol, 1.0 Äquiv.) und einer katalytischen Menge Pd/C (10 %) in abs. MeOH (2 mL) wurde 3 h unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) des verbliebenen Rückstands lieferte 5-*epi*-Korupensamin E (**19**) (9.95 mg, 25.3 μmol, 88%) als beigen Schaum.

Beiger Schaum.

Ausbeute: 9.95 mg (25.3 μmol, 88%).

$[\alpha]_D^{25} = -16.5^\circ$  (*c* = 0.1, MeOH).

ECD (MeOH): λ<sub>max</sub> (Δε) = 335 (-0.40), 280 (+0.80), 239 (+11.1), 226 (-23.3), 214 (-12.0), 210 (-12.2) nm.



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3396 (w), 2963 (w), 2924 (w), 2836 (w), 1634 (w), 1585 (s), 1513 (w), 1444 (m), 1388 (s), 1363 (m), 1323 (m), 1302 (m), 1271 (m), 1230 (m), 1201 (m), 1162 (s), 1118 (m), 1088 (m), 1040 (m), 1022 (m), 987 (m), 959 (m), 817 (s), 770 (m), 743 (m), 718 (m), 680 (m), 658 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.95 (d,  $^3J$  = 6.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (d,  $^3J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.79 (dd,  $^2J$  = 17.0 Hz,  $^3J$  = 10.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (dd,  $^2J$  = 17.0 Hz,  $^3J$  = 4.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 – 3.16 (m, 1H, CH), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.37 (q,  $^3J$  = 6.6 Hz, 1H, CH), 6.47 (s, 1H, Ar-H), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.76 (d,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 9.34 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.0 (CH), 47.4 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 96.0 (Ar-CH), 103.2 (Ar-CH), 113.3 (Ar-CH), 113.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 116.1 (Ar-CH), 117.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 121.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 125.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 129.1 (Ar-CH), 135.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 139.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 154.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.9 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 378 (100)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 348 (18), 181 (11), 44 (12).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  394.2013; gem. 394.2013.

## 2.2 Synthese von 8-O-Methylkorupensamin A (20)

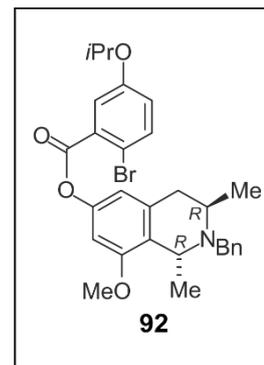
Synthese von (1*R*,3*R*)-*N*-Benzyl-6-(2'-brom-5'-isopropoxybenzoesäure)-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinester (**92**)

Unter Schutzgasatmosphäre gab man zu einer Suspension der Benzoesäure **95** (2.01 g, 7.74 mmol, 1.3 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0 °C eine katalytische Menge DMF (0.1  $\mu\text{L}$ ) sowie Oxalylchlorid (447  $\mu\text{L}$ , 8.94 mol, 1.5 Äquiv.) und rührte 4 h bei dieser Temperatur. Die entstandene Lösung wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus dem Tetrahydroisochinolin **93** (1.77 g, 5.96 mmol, 1.0 Äquiv.) und  $\text{NEt}_3$  (1.65 mL, 11.9 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) zugetropft und weitere 5 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 99:1) aufgereinigt. Man erhielt den Ester **92** (2.63 g, 4.89 mmol, 82%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 2.63 g (4.89 mmol, 82%).

$[\alpha]_D^{25} = +64.5^\circ$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2973$  (w), 2931 (w), 2835 (w), 1747 (m), 1592 (m), 1567 (m), 1465 (m), 1455 (m), 1282 (s), 1240 (s), 1201 (s), 1137 (s), 1113 (s), 1080 (s), 1018 (s), 987 (s), 962 (m), 907 (m), 867 (m), 817 (m), 735 (s), 698 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.29$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.58 – 2.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (d,  $^2J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.51 – 3.59 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (d,  $^2J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (q,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 4.59 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 6.57 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.64 (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (dd,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^4J = 3.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.22 – 7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.30 – 7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.52 (d,  $^4J = 3.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (d,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.6 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.8 (OCH), 102.0 (Ar-CH), 112.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 113.5 (Ar-CH), 119.1 (Ar-CH), 121.1 (Ar-CH), 125.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.6 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 132.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 135.5 (Ar-CH), 137.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 149.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 164.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 524 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 243 (11), 201 (15), 199 (15), 91 (53).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{BrNO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  538.1587; gem. 538.1584.

### *Intramolekulare Kupplung zum Lacton 90*

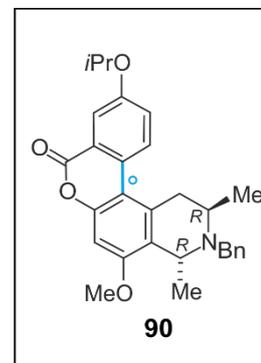
Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Suspension des Esters **92** (1.98 mg, 3.68 mmol, 1.0 Äquiv.) und NaOAc (604 mg, 7.36 mmol, 2.0 Äquiv.) in abs. DMA (20 mL) im Ultraschallbad 30 min entgast und auf 80 °C erhitzt. Nach Zugabe des Herrmann-Beller-Katalysators (345 mg, 368  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äquiv.) wurde die Suspension 20 h bei 145 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) gelöst und über Celite

abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1). Man erhielt **90** (1.33 g, 2.91 mmol, 79%) als leicht gelblichen Schaum.

Leicht gelblicher Schaum.

Ausbeute: 1.33 g, (2.91 mmol, 79%).

$[\alpha]_D^{25} = +114.4^\circ$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2972$  (w), 2933 (w), 2877 (w), 1724 (s), 1601 (m), 1496 (m), 1447 (m), 1421 (m), 1342 (m), 1324 (m), 1294 (m), 1262 (s), 1199 (s), 1152 (m), 1130 (s), 1112 (s), 1080 (m), 1031 (m), 969 (s), 906 (w), 826 (m), 778 (w), 735 (m), 698 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.28$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.04 (dd,  $^2J = 16.0$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.15 (dd,  $^2J = 16.0$  Hz,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42 – 3.49 (m, 1H, CH), 3.52 (d,  $^2J = 14.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (d,  $^2J = 14.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (q,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, CH), 4.74 (sept,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, OCH), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 7.24 – 7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.90 (d,  $^4J = 3.0$  Hz, 1H, Ar-H), 8.27 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 (CH), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.5 (OCH), 98.1 (Ar-CH), 110.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 113.9 (Ar-CH), 122.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 124.4 (Ar-CH), 125.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.8 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 133.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 140.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 150.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 161.9 (C=O) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 442 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 91 (34).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  458.2326; gem. 458.2326.

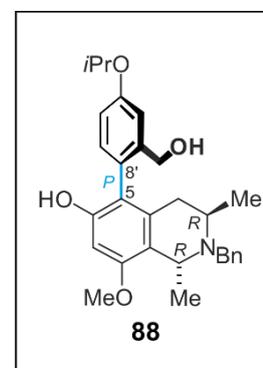
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(2'-hydroxymethyl-4'-isopropoxy-1'-phenyl)-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (88)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Lacton **90** (1.14 g, 2.50 mmol, 1.0 Äquiv.) in abs. THF (50 mL) gelöst und auf -30 °C abgekühlt. Eine Lösung aus BH<sub>3</sub> (1 M Lösung in THF; 15.3 mL, 15.3 mmol, 6.1 Äquiv.) und Oxazaborolidin **82a** (1 M Lösung in Toluol; 11.5 mL, 11.5 mmol, 4.6 Äquiv) wurde hinzuge tropft und 2 h bei -30 °C gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (20 mL) wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1) erhielt man das Phenylisochinolin **88** (877 mg, 1.90 mmol, 76%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 877 mg (1.90 mmol, 76%).

$[\alpha]_D^{25} = +88.4^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3249$  (br), 2973 (w), 2928 (w), 1667 (s), 1599 (s), 1483 (m), 1447 (m), 1427 (m), 1364 (m), 1335 (m), 1291 (m), 1200 (s), 1178 (s), 1125 (s), 1078 (s), 1015 (m), 918 (m), 830 (m), 799 (m), 719 (m), 698 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta = 1.37$  (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.49 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (dd, <sup>2</sup>J = 18.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.76 (dd, <sup>2</sup>J = 18.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.64 – 3.77 (m, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 – 4.16 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (d, <sup>2</sup>J = 12.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.28 – 4.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub> und CH), 4.48 (q, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H, CH), 4.67 (sept, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, OCH), 6.54 (s, 1H, Ar-H), 6.92 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.27 – 7.48 (m, 5H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD):  $\delta = 17.0$  (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (CH), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 63.1 (OCH<sub>2</sub>), 71.0 (OCH), 99.0 (Ar-CH), 111.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 116.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 119.9 (Ar-CH), 127.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 130.5 (Ar-CH), 130.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 131.3 (Ar-CH), 131.4 (Ar-CH), 132.3 (Ar-CH), 132.5 (Ar-CH), 132.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 142.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 159.3 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 446 (100)  $[M-CH_3]^+$ , 428 (17), 91 (23).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $C_{29}H_{36}NO_4$   $[M + H]^+$  462.2639; gem. 462.2641.

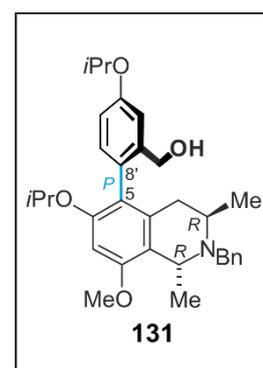
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(2'-hydroxymethyl-4'-isopropoxy-1'-phenyl)-6-isopropoxy 8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (131)*

Das Phenylisochinolin **88** (433 mg, 939  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) wurde in Aceton (30 mL) gelöst und nach Zugabe von  $Cs_2CO_3$  (367 mg, 1.12 mmol, 1.2 Äquiv.) und *i*PrI (300  $\mu$ L, 2.91 mmol, 3.0 Äquiv.) 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von  $H_2O$  (15 mL) wurde die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) erhielt man **131** (464 mg, 921  $\mu$ mol, 98%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 464 mg (921  $\mu$ mol, 98%).

$[\alpha]_D^{25} = +65.6^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3437$  (br), 2973 (w), 2931 (w), 2877 (w), 2836 (w), 1589 (m), 1495 (m), 1463 (m), 1412 (m), 1370 (m), 1304 (m), 1229 (m), 1197 (m), 1151 (m), 1114 (s), 1079 (m), 1024 (m), 959 (m), 910 (m), 813 (m), 775 (m), 729 (s), 698 (m)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.93$  (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.09 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.20 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.36 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.39 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 6H,  $CH_3$ ), 1.85 (dd,  $^2J = 17.6$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 2.34 (dd,  $^2J = 17.6$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.20 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.34 – 3.48 (m, 1H, CH), 3.72 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.96 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH), 4.08 – 4.26 (m, 3H,  $OCH_2$  und OCH), 4.63 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 6.43 (s, 1H, Ar-H), 6.89 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H, Ar-H), 7.18 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.27 – 7.46 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $20.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $31.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $45.9$  ( $\text{CH}$ ),  $50.0$  ( $\text{CH}_2$ ),  $51.5$  ( $\text{CH}$ ),  $55.3$  ( $\text{CH}$ ),  $64.9$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $70.0$  ( $\text{OCH}$ ),  $73.8$  ( $\text{OCH}$ ),  $99.3$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $115.7$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $116.7$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $122.4$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $123.5$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $126.5$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $128.2$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $128.6$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $128.8$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $132.0$  ( $\text{Ar-CH}$ ),  $135.9$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $141.1$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $141.3$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $154.0$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $157.3$  ( $\text{Ar-C}_q$ ),  $157.4$  ( $\text{Ar-C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 488 (100)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 428 (5), 400 (10), 91 (25).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  504.3108; gem. 504.3110.

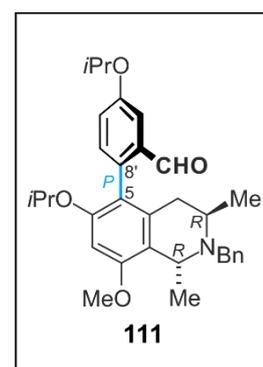
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(2'-formyl-4'-isopropoxy-1'-phenyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (111)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das geschützte Phenylisochinolin **131** (362 mg, 784  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) gelöst und mit Dess-Martin-Periodinan (0.3 M Lösung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 5.23 mL, 1.56 mmol, 2.0 Äquiv.) versetzt und 3 h Rühren bei Raumtemperatur gerührt. Man gab eine gesättigte  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 mL) und eine gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) zur Reaktionslösung und extrahierte mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, PE) des verbliebenen Rückstands lieferte den Aldehyd **111** (382 mg, 761  $\mu\text{mol}$ , 97%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 382 mg (761  $\mu\text{mol}$ , 97%).

$[\alpha]_D^{25} = +86.4^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2973$  (w), 2928 (w), 2871 (w), 2848 (w), 1688 (m), 1587 (m), 1462 (m), 1385 (m), 1371 (m), 1304 (m), 1256 (m), 1225 (m), 1203 (m), 1151 (m), 1112 (s), 1078 (m), 1029 (m), 990 (m), 916 (m), 813 (m), 780 (m), 728 (m), 697 (m), 622 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.06 - 1.13$  (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (dd,  $^2J = 17.2$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (dd,  $^2J =$

17.2 Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.38 – 3.41 (m, 1H, CH), 3.74 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (q,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, CH), 4.30 (sept,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, OCH), 4.69 (sept,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, OCH), 6.40 (s, 1H, Ar-H), 7.13 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (dd,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.49 (d,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H, Ar-H), 9.64 (s, 1H, CHO) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.3$  (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 70.2 (OCH), 71.3 (OCH), 96.4 (Ar-CH), 111.1 (Ar-CH), 119.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 120.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 123.2 (Ar-CH), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 133.4 (Ar-CH), 134.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 135.6 (Ar-C<sub>q</sub>), 135.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 154.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 193.2 (CHO) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 486 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 444 (35), 91 (43).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 502.2952; gem. 502.2954.

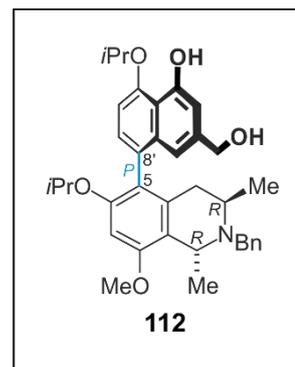
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(4'-hydroxy-2'-hydroxymethyl-5'-isopropoxy-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (112)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung des Aldehyds **111** (278 mg, 552  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) in abs. MeOH (1 mL) mit einer Lösung von Natriumethanolat (0.684 M; 5.64 mL, 3.86 mmol, 7.0 Äquiv.) und Bernsteinsäurediethylester (646  $\mu$ L, 3.86 mmol, 7.0 Äquiv.) versetzt und 20 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand 6 h im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend hat man Essigsäureanhydrid (10 mL) dazu und rührte 20 h bei 120 °C. Nach Hydrolyse mit H<sub>2</sub>O wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in abs. THF (5 mL) gelöst, mit LiAlH<sub>4</sub> (1 M Lösung in THF; 1.10 mmol, 1.10 mL, 2.0 Äquiv.) versetzt und 2 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit H<sub>2</sub>O (2 mL) und HCl (2 N; 1 mL) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) des verbliebenen Rückstands lieferte das Diol **112** (245 mg, 431  $\mu$ mol, 78%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 245 mg (431  $\mu\text{mol}$ , 78%).

$[\alpha]_D^{24} = +121.1^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3360$  (br), 2973 (w), 2931 (w), 2871 (w), 2836 (w), 1636 (w), 1584 (s), 1444 (m), 1383 (s), 1304 (s), 1272 (m), 1200 (m), 1152 (m), 1106 (s), 1063 (s), 1043 (s), 977 (w), 916 (m), 848 (w), 813 (m), 732 (m), 698 (m), 619 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91$  (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 – 1.58 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (dd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (dd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 – 3.42 (m, 1H, CH), 3.71 (d,  $^2J = 14.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH), 4.15 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 4.63 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.91 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 6.47 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 7.19 – 7.22 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.38 (m, 4H, Ar-H), 9.97 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 49.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 (CH), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 72.1 (OCH), 72.9 (OCH), 98.0 (Ar-CH), 106.6 (Ar-CH), 108.8 (Ar-CH), 114.6 (Ar-CH), 115.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 122.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 129.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 140.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 153.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.5 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 554 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 512 (12), 91 (23).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{NO}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  570.3214; gem. 570.3215.

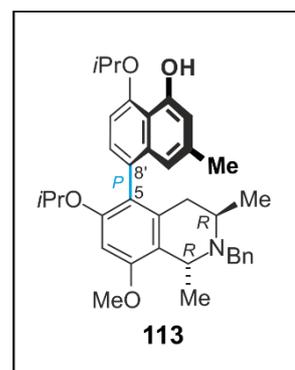
Synthese von (1*R*,3*R*,5*P*)-*N*-Benzyl-5-(4'-hydroxy-5'-isopropoxy-2'-methyl-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**113**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Diol **112** (171 mg, 300  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.),  $\text{PPh}_3$  (157 mg, 600  $\mu$ mol, 2.0 Äquiv.) und  $(\text{BrCl}_2\text{C})_2$  (195 mg, 600  $\mu$ mol, 2.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in abs. THF (3 mL), mit  $\text{LiAlH}_4$  (1 M Lösung in THF; 600  $\mu$ mol, 600  $\mu$ L, 2.0 Äquiv.) versetzt und 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Hydrolyse mit  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) des verbliebenen Rückstands lieferte **113** (146 mg, 264  $\mu$ mol, 88%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 146 mg (264  $\mu$ mol, 88%).

$[\alpha]_D^{25} = +143.3^\circ$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3361$  (br), 2971 (w), 2930 (w), 1635 (w), 1584 (s), 1441 (m), 1383 (m), 1372 (m), 1303 (m), 1274 (m), 1221 (m), 1199 (m), 1165 (m), 1107 (s), 1081 (m), 1062 (m), 1045 (m), 991 (m), 845 (m), 811 (m), 729 (s), 697 (m), 608 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.91$  (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.51 – 1.57 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.01 (dd,  $^2J = 17.6$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (dd,  $^2J = 17.6$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (d,  $^2J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.31 – 3.40 (m, 1H, CH), 3.73 (d,  $^2J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH), 4.14 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 4.90 (sept,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, OCH), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.68 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.43 (m, 4H, Ar-H), 9.87 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 72.2 (OCH), 72.7 (OCH), 98.3 (Ar-CH), 105.6 (Ar-CH), 111.8 (Ar-CH), 114.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 116.4 (Ar-

CH), 120.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 123.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 136.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.6 (Ar-C<sub>q</sub>), 137.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 153.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 154.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 155.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.4 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 538 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 496 (13), 438 (11), 91 (21).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 554.3265; gem. 554.3264.

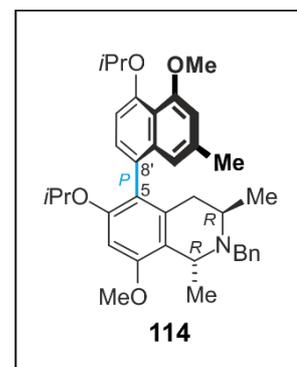
*Synthese* *Synthese* von (1*R*,3*R*,5*P*)-*N*-Benzyl-5-(4'-methoxy-5'-isopropoxy-2'-methyl-8'-naphthyl)-6-isopropoxy 8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**114**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung von **113** (112 mg, 202 μmol, 1.0 Äquiv.), NaH (14.5 mg, 606 μmol, 3.0 Äquiv.) und MeI (41.1 μL, 606 μmol, 3.0 Äquiv.) in abs. DMF (5 mL) 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (2 mL), wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE) des verbliebenen Rückstands lieferte Verbindung **114** (94 mg, 165 μmol, 82%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 94 mg (165 μmol, 82%).

$[\alpha]_D^{25} = +112.8^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2970$  (w), 2927 (w), 2868 (w), 2836 (w), 1621 (w),

1581 (s), 1445 (m), 1369 (m), 1305 (m), 1273 (m), 1229 (m), 1198 (m), 1173 (m), 1113 (s), 1085 (s), 1069 (m), 1028 (m), 962 (m), 918 (m), 811 (m), 731 (m), 697 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (d, <sup>3</sup> $J = 6.2$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup> $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 – 1.45 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (dd, <sup>2</sup> $J = 17.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 11.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (dd, <sup>2</sup> $J = 17.6$  Hz, <sup>3</sup> $J = 4.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (d, <sup>2</sup> $J = 14.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.35 – 3.40 (m, 1H, CH), 3.73 (d, <sup>2</sup> $J = 14.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (q, <sup>3</sup> $J = 6.9$  Hz, 1H, CH), 4.07 (sept, <sup>3</sup> $J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 4.58 (sept, <sup>3</sup> $J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.64 (d, <sup>4</sup> $J = 1.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.71 (s, 1H,

Ar-H), 6.93 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.44 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 ( $\text{CH}$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 ( $\text{CH}$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 72.6 ( $\text{OCH}$ ), 73.1 ( $\text{OCH}$ ), 98.9 (Ar-CH), 108.3 (Ar-CH), 112.5 (Ar-CH), 118.0 (Ar-CH), 118.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 128.5 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 135.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 154.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.3 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 552 (9)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 44 (39), 28 (100).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  568.3421; gem. 568.3423.

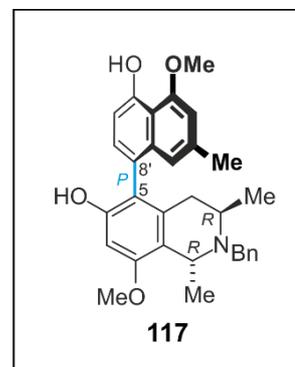
#### Synthese von *N*-Benzyl-8-*O*-Methylkorupensamin A (**117**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Suspension von **114** (93.2 mg, 164  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und  $\text{AlCl}_3$  (43.7 mg, 328  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL), wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) des verbliebenen Rückstands lieferte **117** (64.3 mg, 132  $\mu\text{mol}$ , 81%) als farblosen Schaum.

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 64.3 mg (132  $\mu\text{mol}$ , 81%).

$[\alpha]_D^{25} = +99.6^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3393$  (br), 2960 (w), 2926 (w), 2848 (w), 1614 (m), 1586 (s), 1447 (m), 1399 (m), 1357 (m), 1296 (m), 1255 (s), 1208 (m), 1168 (m), 1148 (m), 1120 (s), 1082 (s), 1011 (m), 953 (m), 907 (m), 829 (s), 770 (w), 731 (s), 698 (m), 663 (w), 618 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.02 (d,  $^3J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.95 (dd,  $^2J$  = 17.4 Hz,  $^3J$  = 11.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (dd,  $^2J$  = 17.4 Hz,  $^3J$  = 4.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.27 (d,  $^2J$  = 14.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.30 – 3.40 (m, 1H, CH), 3.73 (d,  $^2J$  = 14.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (q,  $^3J$  = 6.6 Hz, 1H, CH), 4.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.50 (s, 1H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 6.92 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 – 7.38 (m, 4H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 (CH), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 95.9 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 110.0 (Ar-CH), 114.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 118.2 (Ar-CH), 119.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 121.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 131.2 (Ar-CH), 136.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.2 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 468 (100)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 91 (13).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  484.2482; gem. 484.2484.

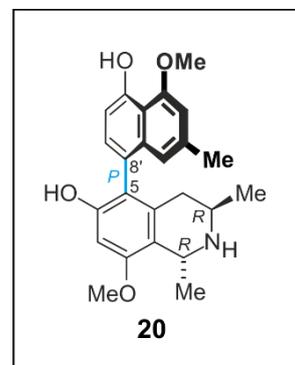
#### Synthese von 8-O-Methylkorupensamin E (**20**)

Eine Suspension von **117** (14.5 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und einer katalytischen Menge Pd/C (10 %) in abs. MeOH (2 mL) wurde 3 h unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) erhielt man Verbindung **20** (9.56 mg, 24.3  $\mu\text{mol}$ , 81%) als hellgelben Schaum.

Hellgelber Schaum.

Ausbeute: 9.56 mg (24.3  $\mu\text{mol}$ , 81%).

$[\alpha]_D^{20} = -36.7^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



ECD (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) = 337 (-0.38), 295 (+0.60), 278 (+0.14), 239 (+10.1), 225 (-23.6), 210 (-11.6) nm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3384 (br), 2969 (w), 2956 (w), 2925 (w), 2865 (w), 2845 (w), 1739 (s), 1618, 1585 (m), 1442 (m), 1363 (m), 1253 (s), 1216 (s), 1204 (s), 1119 (s), 1093 (s), 1063 (s), 954 (w), 906 (w), 828 (s), 773 (w), 720 (m), 682 (w), 613 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.97 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (d,  $^3J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.78 (dd,  $^2J$  = 16.9 Hz,  $^3J$  = 11.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (dd,  $^2J$  = 16.9 Hz,  $^3J$  = 4.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 – 3.20 (m, 1H, CH), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.40 (q,  $^3J$  = 6.6 Hz, 1H, CH), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.90 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 42.1 (CH), 47.5 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 95.9 (Ar-CH), 107.1 (Ar-CH), 109.9 (Ar-CH), 114.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 118.4 (Ar-CH), 120.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 121.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 131.3 (Ar-CH), 135.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 137.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.8 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 378 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 348 (10).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  394.2013; gem. 394.2016.

### ***2.3 Synthese der beiden Monomere 5-epi-Korupensamin E (19) und 8-O-Methylkorupensamin A (20) in einer gemeinsamen Reaktionssequenz***

*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(4'-5'-dimethoxy-2'-methyl-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (116)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung von **107** (90.0 mg, 171  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.), NaH (12.3 mg, 514  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äquiv.) und MeI (32.0  $\mu\text{L}$ , 514  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äquiv.) in abs. DMF (5 mL) 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE) des verbliebenen Rückstands lieferte **116** (80.9 mg, 154  $\mu\text{mol}$ , 90%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 80.9 mg (154  $\mu\text{mol}$ , 90%).

$[\alpha]_D^{25} = +42.7^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

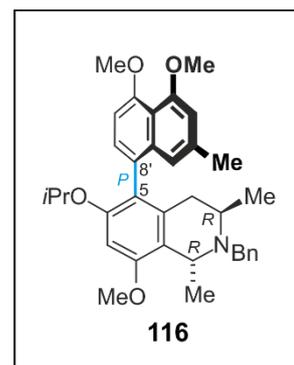
IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2963$  (w), 2926 (w), 2868 (w), 2848 (w), 1736 (w), 1582 (s), 1448 (m), 1371 (m), 1314 (m), 1275 (m), 1232 (m), 1198 (m), 1170 (m), 1142 (m), 1093 (s), 1024 (m), 965 (m), 910 (m), 811 (m), 730 (s), 697 (m), 645 (m), 613 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 – 1.07 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (dd,  $^2J = 17.6$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.14 (dd,  $^2J = 17.6$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 (d,  $^2J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 – 3.40 (m, 1H, CH), 3.73 (d,  $^2J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 – 4.02 (m, 7H, CH und  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (sept,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H, OCH), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.67 (d,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.72 (d,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.17 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.19 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.40 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 (CH), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 72.4 (OCH), 98.6 (Ar-CH), 105.3 (Ar-CH), 108.1 (Ar-CH), 116.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.9 (Ar-CH), 120.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.5 (Ar-CH), 127.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 135.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 135.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 155.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.3 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 524 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 482 (39), 149 (10), 91 (13), 44 (15).

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  540.3108; gem. 540.3116.



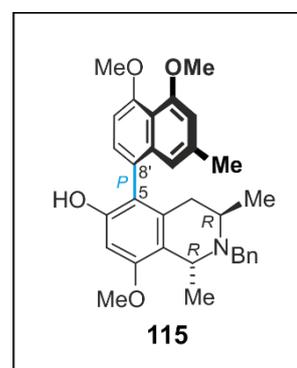
*Synthese von (1R,3R,5P)-N-Benzyl-5-(4'-5'-dimethoxy-2'-methyl-8'-naphthyl)-6-isopropoxy-8-methoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (115)*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Suspension von **116** (40.0 mg, 74.1  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und  $\text{AlCl}_3$  (19.8 mg, 148  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äquiv.) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL), wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) des verbliebenen Rückstands lieferte **115** (32.4 mg, 65.2  $\mu\text{mol}$ , 88%) als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 32.4 mg (65.2  $\mu\text{mol}$ , 88%).

$[\alpha]_D^{20} = +56.7^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3442$  (br), 2927 (w), 2926 (w), 2868 (w), 2848 (w), 1583 (s), 1450 (m), 1383 (m), 1312 (m), 1290 (m), 1272 (m), 1238 (m), 1210 (m), 1166 (m), 1144 (m), 1120 (m), 1090 (s), 1009 (m), 967 (m), 826 (m), 749 (s), 666 (m), 612 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.01$  (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.98 (dd,  $^2J = 17.4$  Hz,  $^3J = 11.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05 – 2.18 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.29 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.34 – 3.46 (m, 1H, CH), 3.74 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 – 4.00 (m, 4H,  $\text{OCH}_3$  und CH), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.51 (s, 1H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.21 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.39 (m, 5H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 45.7 ( $\text{CH}_3$ ), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.6 (CH), 55.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 95.9 (Ar-CH), 105.1 (Ar-CH), 108.8 (Ar-CH), 116.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.2 (Ar-CH), 117.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 119.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 126.4 (Ar-CH), 128.1 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 129.7 (Ar-CH), 136.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 137.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 141.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.0 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 482 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 482 (39), 91 (14).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 498.2644; gem. 498.2639.

*Synthese von N-Benzyl-5-epi-Korupensamin E (108) und N-Benzyl-8-O-Methylkorupensamin A (117) aus der gemeinsamen Vorstufe 115*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde **115** (30.0 mg, 60.3 μmol, 1.0 Äquiv.) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) gelöst und tropfenweise eine Lösung von BCl<sub>3</sub> (1.0 M Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 60.3 μL, 60.3 μmol, 1.0 Äquiv.) bei 0 °C hinzugegeben. Es wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von MeOH wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1 → 1:1) des verbliebenen Rückstands lieferte die beiden *N*-benzylierten Monomere **108** (9.33 mg, 19.3 μmol, 32 %) und **117** (10.2 mg, 21.1 μmol, 35 %).

*N-Benzyl-5-epi-Korupensamin E (108):*

Farbloser Schaum.

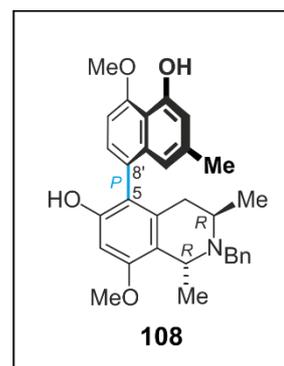
Ausbeute: 9.33 mg (19.3 μmol, 32 %).

$[\alpha]_D^{25} = +97.8^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3393$  (w), 2969 (w), 2925 (w), 2871 (w), 2836 (w), 1737 (m), 1586 (s), 1448 (m), 1389 (s), 1361 (s), 1230 (s), 1201 (s), 1161 (s), 1120 (s), 1087 (s), 1042 (w), 958 (w), 907 (w), 822 (m), 731 (m), 698 (m), 612 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (dd, <sup>2</sup>*J* = 17.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.11 (dd, <sup>2</sup>*J* = 17.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.33 – 3.47 (m, 1H, CH), 3.73 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 4.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.50 (s, 1H, Ar-H), 6.69 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.26 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 – 7.42 (m, 4H, Ar-H), 9.37 (s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.4$  (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 96.0 (Ar-CH), 103.3 (Ar-CH), 113.2 (Ar-



CH), 114.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 115.9 (Ar-CH), 117.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 119.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 125.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 136.0 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 139.1 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 152.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 154.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 156.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 158.3 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 468 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 378 (20), 91 (10).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 484.2482; gem. 484.2487.

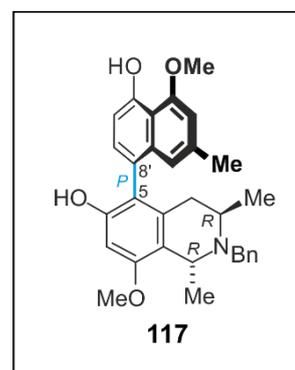
*N*-Benzyl-8-*O*-Methylkorupensamine A (**117**):

Farbloser Schaum.

Ausbeute: 10.2 mg (21.1 μmol, 35 %).

$[\alpha]_D^{25} = +99.6^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3393$  (br), 2960 (w), 2926 (w), 2848 (w), 1614 (m), 1586 (s), 1447 (m), 1399 (m), 1357 (m), 1296 (m), 1255 (s), 1208 (m), 1168 (m), 1148 (m), 1120 (s), 1082 (s), 1011 (m), 953 (m), 907 (m), 829 (s), 770 (w), 731 (s), 698 (m), 663 (w), 618 (m) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (d, <sup>3</sup> $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.95 (dd, <sup>2</sup> $J = 17.4$  Hz, <sup>3</sup> $J = 11.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.11 (dd, <sup>2</sup> $J = 17.4$  Hz, <sup>3</sup> $J = 4.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27 (d, <sup>2</sup> $J = 14.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.30 – 3.40 (m, 1H, CH), 3.73 (d, <sup>2</sup> $J = 14.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (q, <sup>3</sup> $J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 4.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.50 (s, 1H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 6.92 (d, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (d, <sup>3</sup> $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.27 – 7.38 (m, 4H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.5$  (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 95.9 (Ar-CH), 107.0 (Ar-CH), 110.0 (Ar-CH), 114.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 117.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 118.2 (Ar-CH), 119.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 121.6 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 131.2 (Ar-CH), 136.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 152.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 155.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 156.6 (Ar-C<sub>q</sub>), 158.2 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 468 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 91 (13).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 484.2482; gem. 484.2484.

## 2.4 Weitere Synthesen

### Synthese von 8-O-Methylkorupensamin C (**118**)

Eine Suspension von **115** (14.9 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und einer katalytischen Menge Pd/C (10 %) in abs. MeOH (2 mL) wurde 3 h unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1). Man erhielt **118** (10.1 mg, 24.9  $\mu\text{mol}$ , 83%) als hellgelben Schaum.

Hellgelber Schaum.

Ausbeute: 10.1 mg (24.9  $\mu\text{mol}$ , 83%).

$[\alpha]_D^{20} = -36.7^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

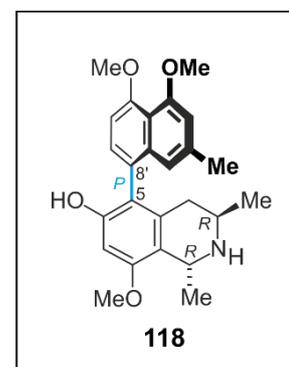
ECD (MeOH):  $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 337 (-0.38)$ ,  $295 (+0.60)$ ,  $278 (+0.14)$ ,  $239 (+10.1)$ ,  $225 (-23.6)$ ,  $210 (-11.6)$  nm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3411$  (br), 2955 (w), 2925 (w), 2832 (w), 1582 (s), 1448 (m), 1364 (m), 1313 (m), 1271 (s), 1238 (m), 1196 (m), 1169 (m), 1142 (m), 1118 (m), 1092 (s), 1065 (s), 1012 (m), 966 (m), 823 (s), 771 (m), 728 (m), 681 (m), 661 (m), 611 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.96$  (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 1.78 (dd,  $^2J = 17.1$  Hz,  $^3J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (dd,  $^2J = 17.1$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 – 3.23 (m, 1H, CH), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.40 (q,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, Ar-H), 6.74 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 42.1 (CH), 47.5 (CH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 95.9 (Ar-CH), 105.2 (Ar-CH), 109.1 (Ar-CH), 116.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.4 (Ar-CH), 117.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 129.9 (Ar-CH), 135.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 137.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 156.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.7 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 392 (100)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ .



HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 408.2169; gem. 408.2167.

### Synthese von *O,N*-Dibenzyl-5-*epi*-Korupensamine E (**122**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Suspension von *N*-Benzyl-5-*epi*-Korupensamine E (**108**) (5.06 mg, 12.7 μmol, 1.0 Äquiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.28 mg, 25.4 μmol, 2.0 Äquiv.) und BnBr (1.50 μL, 12.7 μmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (3 mL) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (2 mL), wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) des verbliebenen Rückstands lieferte **122** (4.13 mg, 7.20 μmol, 57%) als leicht gelblichen Schaum.

Gelblicher Schaum.

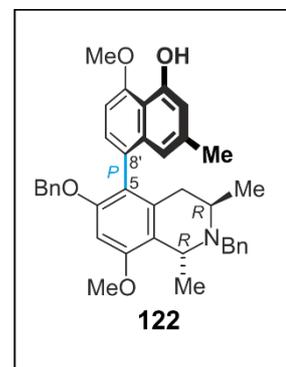
Ausbeute: 4.13 mg (7.20 μmol, 57%).

$[\alpha]_D^{20} = +39.7^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3404$  (br), 3020 (w), 2970 (w), 2934 (w), 2877 (w), 2843 (w), 1741 (s), 1584 (m), 1558 (w), 1455 (m), 1445 (m), 1418 (m), 1373 (s), 1322 (m), 1303 (m), 1273 (m), 1227 (s), 1217 (s), 1162 (m), 1119 (m), 1087 (s), 989 (w), 957 (w), 906 (w), 845 (w), 818 (w), 732 (m), 697 (m), 668 (w), 658 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (d, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (dd, <sup>2</sup>*J* = 17.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (dd, <sup>2</sup>*J* = 17.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.32 – 3.43 (m, 1H, CH), 3.72 (d, <sup>2</sup>*J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 4.11 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.78 – 5.01 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 6.75 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 – 7.03 (m, 2H, Ar-H), 7.15 – 7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.28 – 7.39 (m, 4H, Ar-H), 9.44 (s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.4$  (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 22.07 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 45.9 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 70.9 (OCH<sub>2</sub>), 95.9 (Ar-CH), 103.2 (Ar-CH),



112.3 (Ar-CH), 113.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 116.3 (Ar-C<sub>q</sub>), 116.4 (Ar-CH), 120.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.6 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.9 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 127.7 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 136.2 (Ar-C<sub>q</sub>), 137.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 137.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 154.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 155.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 155.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.5 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 558 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 452 (18), 91(27).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 574.2952; gem. 574.2954.

### Synthese von *O,N*-Dibenzyl-8-*O*-Methylkorupensamin A (**123**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Suspension von *N*-Benzyl-8-*O*-Methylkorupensamin A **117** (5.06 mg, 12.7 μmol, 1.0 Äquiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.28 mg, 25.4 μmol, 2.0 Äquiv.) und BnBr (1.50 μL, 12.7 μmol, 1.0 Äquiv.) in Aceton (3 mL) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (2 mL), wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, PE/EtOAc, 9:1) des verbliebenen Rückstands lieferte **123** (3.87 mg, 6.74 μmol, 53%) als leicht gelblichen Schaum.

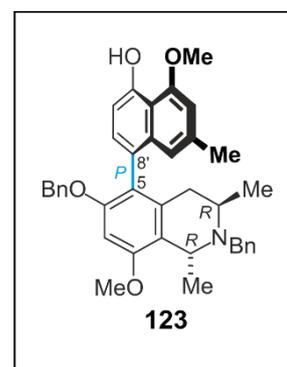
Gelblicher Schaum.

Ausbeute: 3.87 mg (6.74 μmol, 53%).

$[\alpha]_D^{20} = +23.7^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3391$  (br), 3015 (w), 2970 (w), 2931 (w), 2871 (w), 2843 (w), 1739 (s), 1634 (w), 1584 (m), 1444 (m), 1371 (s), 1273 (m), 1227 (s), 1217 (s), 1162 (m), 1119 (m), 1086 (s), 1062 (m), 1028 (m), 989 (m), 957 (m), 907 (m), 845 (m), 810 (m), 768 (m), 730 (s), 696 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (d, <sup>3</sup> $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, <sup>3</sup> $J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 (dd, <sup>3</sup> $J = 17.6$  Hz, <sup>2</sup> $J = 11.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.21 (dd, <sup>3</sup> $J = 17.6$  Hz, <sup>2</sup> $J = 4.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (d, <sup>2</sup> $J = 14.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.32 – 3.43 (m, 1H, CH), 3.72 (d, <sup>2</sup> $J = 14.3$



Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (q, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H, CH), 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.80 – 4.92 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 6.63 (s, 1H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, Ar-H), 6.93 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.00 – 7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.17 – 7.25 (m, 5H, Ar-H), 7.28 – 7.40 (m, 4H, Ar-H), 9.42 (s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.5 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 45.9 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 71.0 (OCH<sub>2</sub>), 96.0 (Ar-CH), 106.2 (Ar-CH), 109.6 (Ar-CH), 113.7 (Ar-C<sub>q</sub>), 118.8 (Ar-CH), 120.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 121.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 125.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 126.5 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 130.0 (Ar-CH), 135.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 135.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 136.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 137.9 (Ar-C<sub>q</sub>), 141.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 153.8 (Ar-C<sub>q</sub>), 155.5 (Ar-C<sub>q</sub>), 156.4 (Ar-C<sub>q</sub>), 157.3 (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 558 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 452 (18), 91 (18).

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 574.2952; gem. 574.2954.

### 3 Dimere Naphthylisochinoline

#### 3.1 Synthese von Mbandakamin A (18) und den Dimeren 119, 120a, 120b, und 121

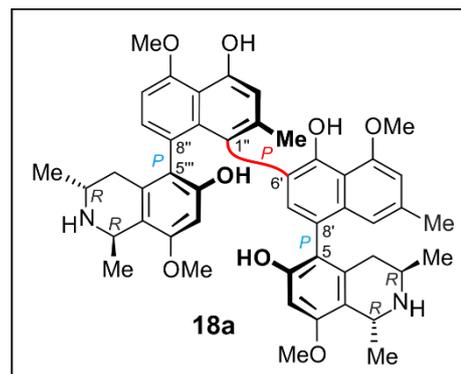
Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung von **19** (8.00 mg, 20.3  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und **20** (8.00 mg, 20.3  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) bei 0 °C mit Bortrifluorid-Etherat (4.09 mL, 40.6  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äquiv.) versetzt und 1 min bei dieser Temperatur gerührt. Innerhalb von 5 min wurde eine Bleitetraacetat-Lösung (0.25 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 89.2  $\mu\text{L}$ , 22.3  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äquiv.) hinzugegeben und weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von MeOH (1 mL) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 9:1) ein Produktgemisch erhalten. Die weitere Aufreinigung des Gemisches erfolgte mittels präparativer HPLC. Zunächst über eine Symmetry-RP-18-Säule (7  $\mu\text{m}$ , 19 x 13 mm, Fa. Waters) mit dem Gradientensystem A/B: 0 min 20% B, 30 min 35% B, 31 min 100% B, mit A =  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.05% TFA) und B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  (+0.05% TFA) und einer Flussrate von 12  $\text{mL min}^{-1}$ . Fraktion 1 ( $t_{\text{R}} = 21\text{-}23$  min) wurde weiter über eine Symmetry-RP-18-Säule (7  $\mu\text{m}$ , 19 x 13 mm, Fa. Waters), mit einer Flussrate von 8  $\text{mL min}^{-1}$  und einem Gradientensystem A/B: 0 min 35% B, 20 min 45% B, 30 min 60% B, 40 min 100% B, mit A =  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.05% TFA) und B = MeOH (+0.05% TFA) aufgereinigt und **18a** (1.29 mg, 1.66  $\mu\text{mol}$ , 8%) als beiger Feststoff erhalten. Fraktion 2 ( $t_{\text{R}} = 23\text{-}25$  min) wurde weiter über eine Symmetry-RP-18-Säule (7  $\mu\text{m}$ , 19 x 13 mm, Fa. Waters), mit einer Flussrate von 8  $\text{mL min}^{-1}$  und einem Gradientensystem A/B: 0 min 35% B, 20 min 45% B, 30 min 60% B, 40 min 100% B, mit A =  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.05% TFA) und B = MeOH (+0.05% TFA) aufgereinigt und **119** (3.71 mg, 4.71  $\mu\text{mol}$ , 46%) und **120a** (0.85 mg, 1.14  $\mu\text{mol}$ , 5 %) jeweils als beigen Feststoff erhalten. Fraktion 3 ( $t_{\text{R}} = 25\text{-}27$  min) lieferte nach Aufreinigung über eine Symmetry-RP-18-Säule (7  $\mu\text{m}$ , 19 x 13 mm, Fa. Waters), einer Flussrate von 8  $\text{mL min}^{-1}$  und einem Gradientensystem A/B: 0 min 35% B, 20 min 45% B, 30 min 60% B, 40 min 100% B, mit A =  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.05% TFA) und B = MeOH (+0.05% TFA) die Dimere **120b** (0.85 mg, 1.14  $\mu\text{mol}$ , 5 %) und **121** (0.51 mg, 0.64  $\mu\text{mol}$ , 6 %) jeweils als beigen Feststoff.

Mbandakamin A (**18a**):

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 1.29 mg (1.66  $\mu$ mol, 8%).

$[\alpha]_D^{20} = +38.0^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH).



ECD (MeOH):  $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 361 (+0.07)$ ,  $317 (+0.55)$ ,  $286 (-0.55)$ ,  $266 (-0.01)$ ,  $248 (+1.12)$ ,  $229 (-5.18)$ ,  $200 (+2.75)$  nm.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOD):  $\delta = 1.25$  (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.49$  (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.54$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.57$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.89$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.97$  (dd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),  $2.35$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $2.43$  (dd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),  $2.52$  (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),  $3.03$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $3.49 - 3.53$  (m, 1H, CH),  $3.68 - 3.72$  (m, 1H, CH),  $3.85$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $3.91$  (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),  $4.09$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $4.15$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  $4.65$  (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH),  $4.79$  (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH),  $5.32$  (s, 1H, Ar-H),  $6.44$  (s, 1H, Ar-H),  $6.46$  (s, 1H, Ar-H),  $6.63$  (s, 1H, Ar-H),  $6.75$  (s, 1H, Ar-H),  $6.78$  (s, 1H, Ar-H),  $7.00$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H),  $7.06$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

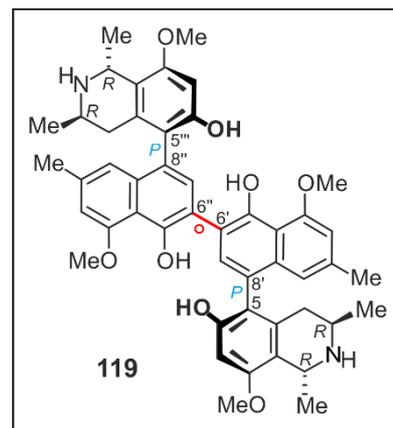
$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOD):  $\delta = 18.7$  (CH<sub>3</sub>),  $18.8$  (CH<sub>3</sub>),  $18.9$  (CH<sub>3</sub>),  $19.6$  (CH<sub>3</sub>),  $21.4$  (CH<sub>3</sub>),  $22.0$  (CH<sub>3</sub>),  $32.9$  (CH<sub>2</sub>),  $33.1$  (CH<sub>2</sub>),  $45.6$  (CH),  $46.1$  (CH),  $49.9$  (CH),  $55.3$  (OCH<sub>3</sub>),  $55.9$  (OCH<sub>3</sub>),  $56.7$  (OCH<sub>3</sub>),  $56.9$  (OCH<sub>3</sub>),  $96.9$  (Ar-CH),  $98.4$  (Ar-CH),  $104.5$  (Ar-CH),  $106.9$  (Ar-CH),  $113.1$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $113.4$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $114.5$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $116.2$  (Ar-CH),  $118.7$  (Ar-CH),  $120.5$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $122.7$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $124.1$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $124.3$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $126.3$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $127.9$  (Ar-CH),  $132.2$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $133.5$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $133.6$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $134.4$  (Ar-CH),  $135.9$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $136.4$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $138.1$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $140.9$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $151.0$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $154.4$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $155.3$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $156.5$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $157.2$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $157.4$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $157.7$  (Ar-C<sub>q</sub>),  $158.4$  (Ar-C<sub>q</sub>) ppm.

HRMS (ESI, positiv): ber. für C<sub>48</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M + H]<sup>+</sup> 785.3796; gem. 785.3782.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS) stimmten mit denen des Naturstoffs<sup>[55]</sup> überein.

**Dimer 119:**

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 3.71 mg (4.71  $\mu$ mol, 46%). $[\alpha]_D^{20} = +2.15^\circ$  ( $c = 0.04$ , MeOH).

ECD (MeOH):  $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 370 (+0.06), 346 (+1.67), 301 (-7.10), 239 (+20.5), 220 (-14.4), 206 (-30.7)$  nm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3352$  (br), 2924 (w), 2851 (w), 1672 (s), 1616 (m), 1586 (m), 1449 (m), 1405 (m), 1360 (m), 1302 (m), 1256 (m), 1200 (s), 1131 (s), 1112 (s), 1081 (s), 1021 (m), 955 (m), 899 (w), 831 (m), 799 (m), 753 (s), 721 (s), 616 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOD):  $\delta = 1.25$  (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.62 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69 – 3.76 (m, 2H, CH), 3.92 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, CH), 6.59 (s, 2H, Ar-H), 6.71 (s, 2H, Ar-H), 6.86 (s, 2H, Ar-H), 7.33 (s, 2H, Ar-H) ppm.

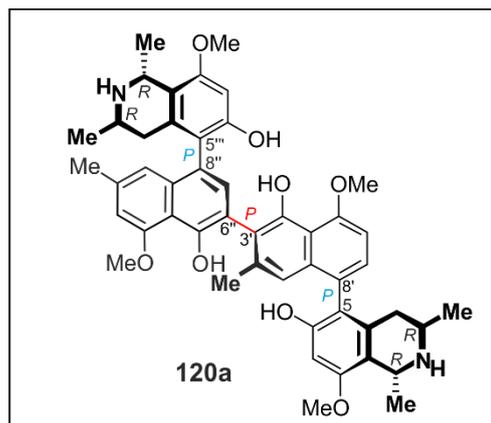
$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOD):  $\delta = 18.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.0 (CH), 49.2 (CH), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 98.6 (Ar-CH), 108.0 (Ar-CH), 114.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 115.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 119.0 (Ar-CH), 119.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 123.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 133.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 134.6 (Ar-CH), 136.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 137.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.2 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (MALDI, positiv):  $m/z = 785.329$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  785.3796; gem. 785.3727.

**Dimer 120a:**

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 851  $\mu\text{g}$  (1.14  $\mu\text{mol}$ , 5%). $[\alpha]_D^{20} = +28.7^\circ$  ( $c = 0.02$ , MeOH).

ECD (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) = 341 (+1.18), 301 (-2.60), 277 (+0.60), 242 (+7.31), 228 (-7.01), 219 (-4.15), 208 (-9.65) nm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3341$  (br), 2924 (w), 2920 (w), 1669 (s), 1618 (m), 1587 (m), 1549 (w), 1450 (m), 1406 (m), 1360 (m), 1300 (m), 1256 (m), 1199 (s), 1130 (s), 1112 (s), 1081 (m), 955 (m), 899 (w), 831 (m), 799 (m), 753 (m), 720 (m), 661 (m), 619 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOD):  $\delta = 1.22$  (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 – 1.66 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 – 2.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.94 (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.65 – 3.72 (m, 1H, CH), 3.72 – 3.78 (m, 1H, CH), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.79 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, CH), 6.58 (s, 1H, Ar-H), 6.62 (s, 1H, Ar-H), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (s, 1H, Ar-H), 6.85 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 7.00 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

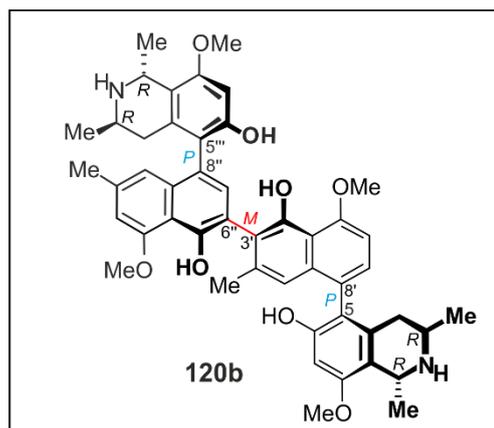
$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOD):  $\delta = 18.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.0 (CH), 45.1 (CH), 49.6 (CH), 49.6 (CH), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 98.5 (Ar-CH), 98.6 (Ar-CH), 104.8 (Ar-CH), 107.7 (Ar-CH), 113.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 114.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 115.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 115.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.1 (Ar-CH), 119.0 (Ar-CH), 119.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 119.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 120.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 122.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 124.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 127.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 129.3 (Ar-CH), 133.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 133.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 134.6 (Ar-CH), 136.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 137.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 139.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.2 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (MALDI, positiv):  $m/z = 785.369$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  785.3796; gem. 785.3763.

**Dimer 120b:**

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 851  $\mu\text{g}$  (1.14  $\mu\text{mol}$ , 5%). $[\alpha]_D^{20} = -19.5^\circ$  ( $c = 0.04$ , MeOH).

ECD (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\Delta\epsilon$ ) = 338 (-3.08), 298 (+6.00), 266 (-1.57), 248 (+1.81), 237 (+0.43), 231 (+1.38), 219 (-13.3), 212 (-10.5), 209 (-11.0) nm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3314$  (br), 2920 (w), 2850 (w), 2585 (w), 1672 (s), 1621 (s), 1584 (s), 1456 (m), 1419 (m), 1360 (s), 1272 (m), 1200 (s), 1112 (s), 1081 (s), 955 (m), 831 (m), 799 (m), 720 (m), 668 (m), 616 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOD):  $\delta = 1.20$  (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (dd,  $^2J = 17.9$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (dd,  $^2J = 17.9$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (dd,  $^2J = 17.9$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.78 (dd,  $^2J = 17.9$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 – 3.71 (m, 1H, CH), 3.72 – 3.76 (m, 1H, CH), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.74 (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, CH), 4.80 (q,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H, CH), 6.59 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 6.74 (s, 1H, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 7.02 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOD):  $\delta = 18.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 (CH), 45.0 (CH), 49.6 (CH), 49.6 (CH), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 98.5 (Ar-CH), 98.8 (Ar-CH), 105.0 (Ar-CH), 108.1 (Ar-CH), 114.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 114.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 115.1 (Ar- $\text{C}_q$ ), 115.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 117.4 (Ar-CH), 118.9 (Ar-CH), 119.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 119.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 119.8 (Ar- $\text{C}_q$ ), 122.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 124.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 127.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 129.5 (Ar-CH), 133.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 133.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 134.5 (Ar-CH), 136.2 (Ar- $\text{C}_q$ ), 136.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 137.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 139.0 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 152.9 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.3 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.4 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.5 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.6 (Ar- $\text{C}_q$ ), 157.7 (Ar- $\text{C}_q$ ), 158.2 (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (MALDI, positiv):  $m/z = 785.465$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

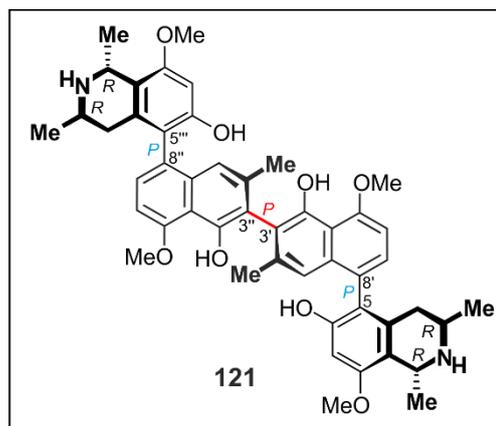
HRMS (ESI, positiv): ber. für  $C_{48}H_{53}N_2O_8$   $[M + H]^+$  785.3796; gem. 785.3795.

Dimer **121**:

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 511  $\mu$ g (642 nmol, 6%).

$[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$  ( $c = 0.01$ , MeOH).



ECD (MeOH):  $\lambda_{\max} (\Delta\epsilon) = 383 (+0.29)$ ,  $360 (+0.13)$ ,  $342 (+0.69)$ ,  $305 (-0.84)$ ,  $283 (+1.07)$ ,  $265 (-0.54)$ ,  $242 (+6.77)$ ,  $228 (-9.07)$ ,  $216 (-3.87)$ ,  $208 (-6.87)$  nm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3329$  (br),  $2945$  (w),  $2847$  (w),  $1669$  (m),  $1615$  (m),  $1584$  (m),  $1449$  (m),  $1406$  (m),  $1359$  (m),  $1301$  (m),  $1277$  (m),  $1256$  (m),  $1178$  (s),  $1129$  (s),  $1111$  (s),  $1079$  (s),  $1062$  (m),  $1019$  (m),  $954$  (m),  $900$  (m),  $831$  (m),  $798$  (m),  $720$  (m),  $615$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOD):  $\delta = 1.24$  (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.64$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.95$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.17 - 2.25$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.79$  (dd,  $^2J = 17.9$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.69 - 3.74$  (m, 2H, CH),  $3.93$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $4.12$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $4.78$  (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, CH),  $6.61$  (s, 2H, Ar-H),  $6.74$  (s, 2H, Ar-H),  $7.00$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, Ar-H),  $7.17$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOD):  $\delta = 18.6$  ( $\text{CH}_3$ ),  $19.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $20.8$  ( $\text{CH}_3$ ),  $32.9$  ( $\text{CH}_2$ ),  $45.0$  (CH),  $49.6$  (CH),  $56.1$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $56.8$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $98.6$  (Ar-CH),  $104.8$  (Ar-CH),  $114.0$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $115.3$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $117.1$  (Ar-CH),  $119.9$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $121.5$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $127.5$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $129.4$  (Ar-CH),  $133.1$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $136.3$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $139.0$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $152.7$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $157.4$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $157.6$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $157.6$  (Ar- $\text{C}_q$ ) ppm.

MS (MALDI, positiv):  $m/z = 785.463$   $[M + H]^+$ .

HRMS (ESI, positiv): ber. für  $C_{48}H_{53}N_2O_8$   $[M + H]^+$  785.3796; gem. 785.3795.

### 3.2 Selektive Synthese des Dimers 119

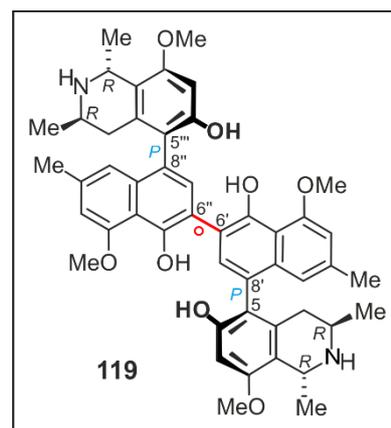
Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung von **20** (3.00 mg, 3.82  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) bei 0 °C mit Bortrifluorid-Etherat (81.8  $\mu\text{L}$ , 6.40  $\mu\text{mol}$ , 1.7 Äquiv.) versetzt und 1 min bei dieser Temperatur gerührt. Innerhalb von 5 min wurde eine Bleitetraacetat-Lösung (0.25 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 16.8  $\mu\text{L}$ , 4.2  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äquiv.) hinzugegeben und weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von MeOH (1 mL) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (desaktiviertes Kieselgel, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 9:1) das Rohprodukt erhalten. Die Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC über eine Symmetry-RP-18-Säule (7  $\mu\text{m}$ , 19 x 13 mm, Fa. Waters) mit dem Gradientensystem A/B: 0 min 20% B, 30 min 35% B, 31 min 100% B, mit A =  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.05 % TFA) und B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  (+0.05 % TFA) und einer Flussrate von 12 mL  $\text{min}^{-1}$  lieferte das Dimer **119** (1.02 mg, 1.30  $\mu\text{mol}$ , 68%) als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 1.02 mg (1.30  $\mu\text{mol}$ , 68%).

$[\alpha]_D^{20} = +2.15^\circ$  ( $c = 0.04$ , MeOH).

ECD (MeOH):  $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 370 (+0.06)$ ,  $346 (+1.67)$ ,  $301 (-7.10)$ ,  $239 (+20.5)$ ,  $220 (-14.4)$ ,  $206 (-30.7)$  nm.



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3352$  (br),  $2924$  (w),  $2851$  (w),  $1672$  (s),  $1616$  (m),  $1586$  (m),  $1449$  (m),  $1405$  (m),  $1360$  (m),  $1302$  (m),  $1256$  (m),  $1200$  (s),  $1131$  (s),  $1112$  (s),  $1081$  (s),  $1021$  (m),  $955$  (m),  $899$  (w),  $831$  (m),  $799$  (m),  $753$  (s),  $721$  (s),  $616$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, MeOD):  $\delta = 1.25$  (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.62$  (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.18$  (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.34$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.87$  (dd,  $^2J = 18.0$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.69 - 3.76$  (m, 2H, CH),  $3.92$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $4.11$  (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ),  $4.79$  (q,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H, CH),  $6.59$  (s, 2H, Ar-H),  $6.71$  (s, 2H, Ar-H),  $6.86$  (s, 2H, Ar-H),  $7.33$  (s, 2H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz, MeOD):  $\delta = 18.6$  ( $\text{CH}_3$ ),  $19.3$  ( $\text{CH}_3$ ),  $22.1$  ( $\text{CH}_3$ ),  $33.0$  ( $\text{CH}_2$ ),  $45.0$  (CH),  $49.2$  (CH),  $56.1$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $57.0$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $98.6$  (Ar-CH),  $108.0$  (Ar-CH),  $114.1$  (Ar- $\text{C}_q$ ),  $115.2$  (Ar-

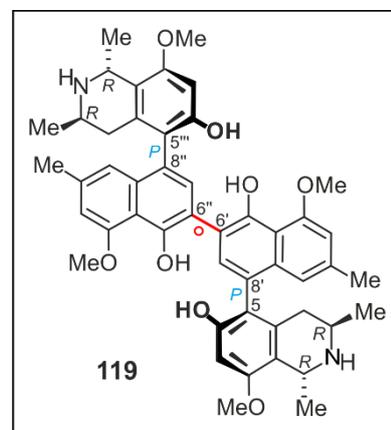


*Dimerisierung der Monomere 122 und 123 mit Bleitetraacetat*

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung von **122** (5.85 mg, 10.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) und **123** (5.85 mg, 10.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) bei 0 °C mit Bortrifluorid-Etherat (2.05 mL, 20.3  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äquiv.) versetzt und 1 min bei dieser Temperatur gerührt. Innerhalb von 5 min wurde eine Bleitetraacetat-Lösung (0.25 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 44.6  $\mu\text{L}$ , 11.2  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äquiv.) hinzugegeben und weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von MeOH (1 mL) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ein Produktgemisch erhalten. Nach Säulenfiltration (Kieselgel, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 9:1) und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1; 2 mL) gelöst und nach Zugabe einer katalytischen Menge Pd/C (10 %) in abs. MeOH (2 mL) wurde 5 h unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine Symmetry-RP-18-Säule (7  $\mu\text{m}$ , 19 x 13 mm, Fa. Waters) mit dem Gradientensystem A/B: 0 min 20% B, 30 min 35% B, 31 min 100% B mit A =  $\text{H}_2\text{O}$  (+0.05% TFA) und B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  (+0.05% TFA) und einer Flussrate von 12 mL  $\text{min}^{-1}$  erhielt man das Dimer **119** (920  $\mu\text{g}$ , 1.17  $\mu\text{mol}$ , 23%) als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 920  $\mu\text{g}$  (1.17  $\mu\text{mol}$ , 23%).



Die gefundenen physikalischen und spektroskopischen Daten ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS) stimmen mit den in Kapitel 3.2 beschriebenen Daten überein

## 4 Enantiomerentrennung der Corrole

### 4.1 Enantiomerentrennung des Wolframbiscorrols **128**

Die Enantiomerentrennung von **128** erfolgte über eine analytische Chiralpak® IA-Säule (5 µm, 4.6 x 250 mm, Fa. *Chiral Technologies Europe*), mit einer konstanten Flussrate von 1.0 mL min<sup>-1</sup> und einem isokratischen Lösungsmittelsystem aus *n*-Hexan und EtOAc (98:2; 0.1% Et<sub>2</sub>NH).

### 4.2 Versuche zur Enantiomerentrennung der Kupfercorrole **129** und **130**

Versuche zur Enantiomerentrennung von **129** und **130** erfolgten an unterschiedlichen chiralen Phasen: analytische Chiralpak®-IA-Säule (5 µm, 4.6 x 250 mm, Fa. *Chiral Technologies Europe*); analytische Chiralpak®-IB-Säule (5 µm, 4.6 x 250 mm, Fa. *Chiral Technologies Europe*); oder analytische Chirex-(s)-Val-Säule (5 µm, 4.6 x 250 mm, Fa. *Phenomenex*); mit einer konstanten Flussrate von 1.0 mL min<sup>-1</sup> und unterschiedlichen isokratischen Lösungsmittelsystemen (aufgelistet in den Tabellen 1-6).

Tabelle 1. Verschiedene isokratische Lösungsmittelsysteme, die für das Kupfercorrol **129** an einer Chiralpak®-IA-Säule getestet wurden.

Nr.	Mobile Phase	Temperatur [°C]
1	<i>n</i> -Hexane/DCM (50:50 → 90:10)	25 oder 5
2	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/DCM (50:50 → 90:10)	25 oder 5
3	<i>n</i> -Hexan/EtOAc (50:50 → 90:10)	25 oder 5
4	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/EtOAc (50:50 → 90:10)	25 oder 5
5	<i>n</i> -Hexan/ <i>i</i> PrOH (50:50 → 90:10)	25
6	<i>n</i> -Hexan/MTBE (50:50 → 80:20)	25
7	<i>n</i> -Hexan/THF (50:50 → 90:10)	25
8	<i>n</i> -Hexan/DCM/ <i>i</i> PrOH (49.5:49.5:1)	25

Tabelle 2. Verschiedene isokratische Lösungsmittelsysteme, die für das Kupfercorrol **129** an einer Chiralpak®-IB-Säule getestet wurden.

Nr.	Mobile Phase	Temperatur [°C]
1	<i>n</i> -Hexan/DCM (50:50 → 90:10)	25
2	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/DCM (50:50 → 90:10)	25
3	<i>n</i> -Hexan/EtOAc (50:50 → 90:10)	25
4	<i>n</i> -Hexan/ <i>i</i> PrOH (50:50 → 90:10)	25

Tabelle 3. Verschiedene isokratische Lösungsmittelsysteme, die für das Kupfercorrol **129** an einer Chirex-(s)-Val -Säule getestet wurden.

Nr.	Mobile Phase	Temperatur [°C]
1	<i>n</i> -Hexan/DCM (50:50 → 90:10)	25
2	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/DCM (50:50 → 90:10)	25
3	<i>n</i> -Hexan/EtOAc (50:50 → 90:10)	25
4	<i>n</i> -Hexan / <i>i</i> PrOH (50:50 → 90:10)	25

Tabelle 4. Verschiedene isokratische Lösungsmittelsysteme, die für das Kupfercorrol **130** an einer Chiralpak®-IA-Säule getestet wurden.

Nr.	Mobile Phase	Temperatur [°C]
1	<i>n</i> -Hexan/DCM (50:50 → 95:5)	25
2	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/DCM (50:50 → 90:10)	25
3	<i>n</i> -Hexan/EtOAc (50:50 → 99:1)	25
4	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/EtOAc (50:50 → 80:20)	25
5	<i>n</i> -Hexan/ <i>i</i> PrOH (50:50 → 99:1)	25
6	<i>n</i> -Hexan/MTBE (50:50 → 99:1)	25
7	<i>n</i> -Hexan/THF (50:50 → 99:1)	25

Tabelle 5. Verschiedene isokratische Lösungsmittelsysteme, die für das Kupfercorrol **130** an einer Chiralpak®-IB-Säule getestet wurden.

Nr.	Mobile Phase	Temperatur [°C]
1	<i>n</i> -Hexan/DCM (50:50 → 90:10)	25
2	<i>n</i> -Hexan (+ 0.1% Et <sub>2</sub> NH)/DCM (50:50 → 80:20)	25
3	<i>n</i> -Hexan/EtOAc (50:50 → 90:10)	25
4	<i>n</i> -Hexan/ <i>i</i> PrOH (50:50 → 90:10)	25
5	<i>n</i> -Hexan/MTBE (50:50 → 90:10)	25
6	<i>n</i> -Hexan/THF (50:50 → 90:10)	25

Tabelle 6. Verschiedene isokratische Lösungsmittelsysteme, die für das Kupfercorrol **130** an einer Chirex-(s)-Val -Säule getestet wurden.

Nr.	Mobile Phase	Temperatur [°C]
1	<i>n</i> -Hexan/DCM (50:50 → 90:10)	25
2	<i>n</i> -Hexan/EtOAc (50:50 → 90:10)	25
3	<i>n</i> -Hexan/ <i>i</i> PrOH (50:50 → 90:10)	25
4	<i>n</i> -Hexan/MTBE (50:50 → 90:10)	25
6	<i>n</i> -Hexan/THF (50:50 → 90:10)	25

**LITERATUR UND ANMERKUNGEN**

- [1] World Health Organization; Pandemic (H1N1) **2009**, zu finden unter <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/> (Zugriff 25.01.2018).
- [2] World Health Organization; H1N1 in Post-Pandemic Period, zu finden unter [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/) (Zugriff 25.01.2018).
- [3] M. Enserink; Haiti's Outbreak Is Latest in Cholera's New Global Assault; *Science* **2010**, *330*, 738-739.
- [4] J. J. Farrar, P. Piot; The Ebola Emergency – Immediate Action, Ongoing Strategy; *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1545-1546.
- [5] K. Bourzac; Infectious Disease: Beating the Big Three; *Nature* **2014**, *507*, 4-8.
- [6] A. F. Cowman, J. Healer, D. Marapana, K. Marsh; Malaria: Biology and Disease; *Cell* **2016**, *167*, 610-624.
- [7] World Health Organization; Key Points: World Malaria Report **2017**, zu finden unter <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/en/> (Zugriff 25.01.2018).
- [8] World Health Organization; World Malaria Report **2017**, zu finden unter <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/en/> (Zugriff 25.01.2018).
- [9] E. J. Staba, A. C. Chung; Quinine and Quinidine Production by Cinchona Leaf, Root and Unorganized Cultures; *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2495-2498.
- [10] T. S. Kaufman, E. A. Rúveda; The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 876-907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854-885.
- [11] M. Schlitzer; Malaria Chemotherapeutics Part I: History of Antimalarial Drug Development, Currently Used Therapeutics, and Drugs in Clinical Development; *ChemMedChem* **2007**, *2*, 944-986.
- [12] E. Hempelmann, I. Tesarowicz, B. Oleksyn; Kurzgefasste Geschichte der Malaria-Chemotherapie. Von Zwiebeln bis zum Artemisinin; *Pharm. Unserer Zeit* **2009**, *38*, 500-507.
- [13] T. E. Wellems, C. V. Plowe; Chloroquine-Resistant Malaria; *J. Infect. Dis.* **2001**, *184*, 770-776.
- [14] N. J. White, S. Pukrittayakamee, T. T. Hien, M. A. Faiz, O. A. Mokuolu, A. M. Dondorp; Malaria; *Lancet* **2014**, *383*, 723-735.

- [15] F. Nosten, N. J. White; Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2007**, *77*, 181-192.
- [16] P. B. Memvanga, G. L. Tona, G. K. Mesia, M. M. Lusakibanza, R. K. Cimanga; Antimalarial Activity of Medicinal Plants from the Democratic Republic of Congo: A Review; *J. Ethnopharmacol.* **2015**, *169*, 76-98.
- [17] N. J. White; Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success; *Science* **2008**, *320*, 330-334.
- [18] G. A. Balint; Artemisinin and its Derivatives: An Important New Class of Antimalarial Agents; *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 261-265.
- [19] [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2015/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/) (Zugriff 25.01.2018).
- [20] P. D. Crompton, S. K. Pierce, L. H. Miller; Advances and Challenges in Malaria Vaccine Development; *J. Clin. Invest.* **2010**, *120*, 4168-4178.
- [21] World Health Organization; WHO Welcomes Support from Gavi for Malaria Vaccine Pilot Programme, zu finden unter <http://www.who.int/malaria/news/2016/gavi-malaria-vaccine/en/> (Zugriff 25.01.2018).
- [22] A. J. Birkett; Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Malaria; *Vaccine* **2016**, *34*, 2915-2920.
- [23] C. A. Long, F. Zavala; Malaria Vaccines and Human Immune Responses; *Curr. Opin. Microbiol.* **2016**, *32*, 96-102.
- [24] World Health Organization; Malaria Vaccine: WHO Position Paper-January 2016; *Wkly. Epidemiol. Rec.* **2016**, *91*, 33-51.
- [25] L. Han, M. G. Hudgens, M. E. Emch, J. J. Juliano, C. Keeler, F. Martinson, P. Kamthunzi, G. Tegha, M. Lievens, I. F. Hoffman; RTS,S/AS01 Malaria Vaccine Efficacy is Not Modified by Seasonal Precipitation: Results from a Phase 3 Randomized Controlled Trial in Malawi; *Sci. Rep.* **2017**, *7*, e7200.
- [26] T. L. Richie, P. F. Billingsley, B. K. L. Sim, E. R. James, S. Chakravarty, J. E. Epstein, K. E. Lyke, B. Mordmüller, P. Alonso, P. E. Duffy, O. K. Doumbo, R. W. Sauerwein, M. Tanner, S. Abdulla, P. G. Kremsner, R. A. Seder, S. L. Hoffman; Progress with *Plasmodium falciparum* Sporozoite (PfSPZ)-Based Malaria Vaccines; *Vaccine* **2015**, *33*, 7452-7461.
- [27] B. Mordmüller, G. Surat, H. Lagler, S. Chakravarty, A. S. Ishizuka, A. Lalremruata, M. Gmeiner, J. J. Campo, M. Esen, A. J. Ruben, J. Held, C. L. Calle, J. B. Mengue, T. Gebru, J. Ibáñez, M. Sulyok, E. R. James, P. F. Billingsley, K. C. Natasha, A. Manoj, T. Murshedkar, A. Gunasekera, A. G. Eappen, T. Li, R. E. Stafford, M. Li, P. L. Felgner, R. A. Seder, T. L. Richie, B. K. L. Sim, S. L. Hoffman, P. G. Kremsner; Sterile Protection against Human Malaria by Chemoattenuated PfSPZ Vaccine; *Nature* **2017**, *542*, 445-449.

- [28] M. S. Sissoko, S. A. Healy, A. Katile, F. Omaswa, I. Zaidi, E. E. Gabriel, B. Kamate, Y. Samake, M. A. Guindo, A. Dolo, A. Niangaly, K. Niaré, A. Zeguime, K. Sissoko, H. Diallo, I. Thera, K. Ding, M. P. Fay, E. M. O'Connell, T. B. Nutman, S. Wong-Madden, T. Murshedkar, A. J. Ruben, M. Li, Y. Abebe, A. Manoj, A. Gunasekera, S. Chakravarty, B. K. L. Sim, P. F. Billingsley, E. R. James, M. Walther, T. L. Richie, S. L. Hoffman, O. Doumbo, P. E. Duffy; Safety and Efficacy of PfSPZ Vaccine against *Plasmodium falciparum* via Direct Venous Inoculation in Healthy Malaria-Exposed Adults in Mali: A Randomised, Double-Blind Phase 1 Trial; *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, 498-509.
- [29] World Health Organization; Status Report on Artemisinin and ACT Resistance **2017**, zu finden unter <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255213/1/WHO-HTM-GMP-2017.9-eng.pdf?ua=1> (Zugriff 26.01.2018).
- [30] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, 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.
- [31] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids, in *The Alkaloids* (Hrsg.: G. A. Cordell), Vol. 46, Academic Press, San Diego, **1995**, S. 127-271.
- [32] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The Alkaloids of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Chimia* **1998**, *52*, 18-28.
- [33] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler; Biaryls in Nature: A Multifaceted Class of Stereochemically, Biosynthetically, and Pharmacologically Intriguing Secondary Metabolites; in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore, C. Tamm), Vol. 82, Springer, Wien, **2001**, S. 1-249.
- [34] G. Bringmann, D. Feineis; Novel Antiparasitic Biaryl Alkaloids from Westafrican Dioncophyllaceae Plants; *Act. Chim. Thérapeut.* **2000**, *26*, 151-171.
- [35] S. R. M. Ibrahim, G. A. Mohamed; Naphthylisoquinoline Alkaloids Potential Drug Leads; *Fitoterapia* **2015**, *106*, 194-225.
- [36] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yoganathan, 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.
- [37] G. Bringmann, I. Kajahn, M. Reichert, S. E. H. Pedersen, J. H. Faber, T. Gulder, R. Brun, S. B. Christensen, A. Ponte-Sucre, 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.
- [38] G. Bringmann, B. Hertlein-Amslinger, I. Kajahn, M. Dreyer, R. Brun, H. Moll, A. Stich, K. N. Ioset, W. Schmitz, L. H. 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.
- [39] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Ancistrocladine, a Novel Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Ind. J. Chem.* **1970**, 8, 567-568.
- [40] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Ancistrocladine, a New Type of Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron* **1971**, 27, 1013-1026.
- [41] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Alkaloids of Ancistrocladaceae; *Heterocycles* **1977**, 7, 661-684.
- [42] G. Bringmann; Isoquinolines and Naphthalenes from  $\beta$ -Polyketones: Model Reactions for an Extraordinary Alkaloid Biosynthesis; *Angew. Chem.* **1982**, 94, 205-206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 200-201.
- [43] 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.
- [44] G. Bringmann, J. Mutanyatta-Comar, M. Greb, S. Rüdener, T. F. Noll, A. Irmer; Biosynthesis of Naphthylisoquinoline Alkaloids: Synthesis and Incorporation of an Advanced  $^{13}\text{C}_2$ -Labeled Isoquinoline Precursor; *Tetrahedron* **2007**, 63, 1755-1761.
- [45] D. Zofou, F. Ntie-Kang, W. Sippl, S. M. N. Efange; Bioactive Natural Products Derived from the Central African Flora against Neglected Tropical Diseases and HIV; *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 1098-1120.
- [46] 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.
- [47] N. Singh, B. B. Mishra, S. Bajpai, R. K. Singh, V. K. Tiwari; Natural Product Based Leads to Fight against Leishmaniasis; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 18-45.
- [48] 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**, 115-123.
- [49] 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.
- [50] D. T. Tshitenge, D. Feineis, V. Mudogo, M. Kaiser, R. Brun, E.-J. Seo, T. Efferth, G. Bringmann; Mbandakamine-Type Naphthylisoquinoline Dimers and Related Alkaloids

- from the Central African Liana *Ancistrocladus ealaensis* with Antiparasitic and Antileukemic Activities; *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 918-933.
- [51] B. K. Lombe, D. Feineis, V. Mudogo, R. Brun, S. Awale, G. Bringmann; Michellamines A<sub>6</sub> and A<sub>7</sub>, 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] G. Bringmann, G. Zhang, T. Büttner, G. Bauckmann, T. Kupfer, H. Braunschweig, R. Brun, V. Mudogo; Jozimine A<sub>2</sub>: The First Dimeric Dioncophyllaceae-Type Naphthylisoquinoline Alkaloid, with Three Chiral Axes and High Antiplasmodial Activity; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 916-923.
- [57] D. W. Thomas, R. E. Gereau; *Ancistrocladus korupensis* (Ancistrocladaceae): A New Species of Liana from Cameroon; *Novon* **1993**, *3*, 494-498.
- [58] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J.-R. Dai, J. H. Cardellina II, 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.
- [59] Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. Schäffer, G. Bringmann, G. François, M. R. Boyd; Korundamine A, a Novel HIV-Inhibitory and Antimalarial "Hybrid" Naphthylisoquinoline Alkaloid Heterodimer from *Ancistrocladus korupensis*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1729-1734.
- [60] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, J. Schlauer, R. Brun; Extract Screening by HPLC Coupled to MS-MS, NMR, and CD: A Dimeric and Three Monomeric

- Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus griffithii*; *Phytochemistry* **2002**, *61*, 195-204.
- [61] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Heubes, W. Saeb, S. Diem, M. Herderich, J. Schlauer; A Photometric Screening Method for Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids and Complete On-Line Structural Elucidation of a Dimer in Crude Plant Extracts, by the LC-MS/LC-NMR/LC-CD Triad; *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 2571-2577.
- [62] M. Xu, T. Bruhn, B. Hertlein, R. Brun, A. Stich, J. Wu, G. Bringmann; Shuangancistrotoectorines A-E, Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids with Three Chiral Biaryl Axes from the Chinese Plant *Ancistrocladus tectorius*; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4206-4216.
- [63] G. Bringmann, C. Steinert, D. Feineis, V. Mudogo, J. Betzin, C. Scheller; HIV-Inhibitory Michellamine-Type Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids from the Central African Liana *Ancistrocladus congolensis*; *Phytochemistry* **2016**, *128*, 71-81.
- [64] 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*, 5767.
- [65] B. K. Lombe, T. Bruhn, D. Feineis, V. Mudogo, R. Brun, G. Bringmann; Cyclombandakamines A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub>, Oxygen-Bridged Naphthylisoquinoline Dimers from a Congolese *Ancistrocladus* Liana; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1342-1345.
- [66] B. K. Lombe, T. Bruhn, D. Feineis, V. Mudogo, R. Brun, G. Bringmann; Antiprotozoal Spirombandakamines A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub>, Fused Naphthylisoquinoline Dimers from a Congolese *Ancistrocladus* Plant; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6740-6743.
- [67] G. Bringmann; Mono- and Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids – Pharmaceutically and Structurally Exciting Natural Heterocycles with Axial Chirality; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 601-613.
- [68] M. R. Boyd; Strategies for the Identification of New Agents for the Treatment of AIDS: a National Program to Facilitate the Discovery and Preclinical Development of New Drug Candidates for Clinical Evaluation, in *AIDS, Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention* (Hrsg.: V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg), Lippincott, Philadelphia, **1988**, S. 305-317.
- [69] O. S. Weislow, R. Kiaer, D. L. Fine, R. H. Shoemaker, J. Bader, M. R. Boyd; New Soluble-Formazan Assay for HIV-1 Cytopathic Effects: Application to High-Flux Screening of Synthetic and Natural Products for AIDS-Antiviral Activity; *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, *81*, 577-586.
- [70] G. Bringmann; Michellamine – Neue antivirale Alkaloide aus afrikanischen Pflanzen; in *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung* (Hrsg.: N. Rietbrock, D. Loew), Steinkopff, Darmstadt, **1995**, S. 113-128.
- [71] J. B. McMahon, M. J. Currens, R. J. Gulakowski, R. W. Buckheit, C. Lackman-Smith, Y. F. Hallock, M. R. Boyd; Michellamine B, a Novel Plant Alkaloid, Inhibits Human

- Immunodeficiency Virus-Induced Cell Killing by at Least Two Distinct Mechanisms; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 484-488.
- [72] E. L. White, W. Chao, L. J. Ross, D. W. Borhani, P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson; Michellamine Alkaloids Inhibit Protein Kinase C; *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *365*, 25-30.
- [73] G. Matthee, A. D. Wright, G. M. Koenig; HIV Reverse Transcriptase Inhibitors of Natural Origin; *Planta Med.* **1999**, *65*, 493-506.
- [74] E. L. White, L. J. Ross, P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson; Antioxidant Activity of Michellamine Alkaloids; *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 1033-1035.
- [75] 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 Naphthylisoquinoline Alkaloid; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1242-1243; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1190-1191.
- [76] G. Bringmann, S. Harmsen, J. Holenz, T. Geuder, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd; 'Biomimetic' Oxidative Dimerization of Korupensamine A: Completion of the First Total Synthesis of Michellamines A, B, and C; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9643-9648.
- [77] T. R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O. P. Priest; Total Synthesis of Michellamines A-C: Important anti-HIV Agents; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747-8750.
- [78] 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.
- [79] G. Bringmann, R. Götz, S. Harmsen, J. Holenz, R. Walter; Acetogenic Isoquinoline Alkaloids, LXXXII. Biomimetic Total Synthesis of Michellamines A-C; *Liebigs Ann.* **1996**, *12*, 2045-2058.
- [80] P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson; The First Stereospecific Synthesis of Michellamine B; *Chem. Commun.* **1996**, 923-924.
- [81] P. D. Hobbs, V. Upender, M. I. Dawson; Stereospecific Syntheses of Michellamines A and C; *Synlett* **1997**, *1997*, 965-967.
- [82] G. Bringmann, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, M. R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J. J. Walsh, I. Tellitu, K. V. Bhaskar, T. R. Kelly; A Convergent Total Synthesis of the Michellamines; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090-1097.
- [83] 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.
- [84] 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.

- [85] V. Upender, D. J. Pollart, J. Liu, P. D. Hobbs, C. Olsen, W.-R. Chao, B. Bowden, J. L. Crase, D. W. Thomas, A. Pandey, J. A. Lawson, M. I. Dawson; The Synthesis and Biological Activity of Two Analogs of the Anti-HIV Alkaloid Michellamine B; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1371-1384.
- [86] H. Zhang, D. E. Zembower, Z. Chen; Structural Analogues of the Michellamine Anti-HIV Agents. Importance of the Tetrahydroisoquinoline Rings for Biological Activity; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2687-2690.
- [87] C. B. de Koning, J. P. Michael, W. A. L. van Otterlo; Synthesis of an Isochroman Analogue of the Michellamines; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3037-3040.
- [88] G. Bringmann, M. Wenzel, T. R. Kelly, M. R. Boyd, R. J. Gulakowski, R. Kaminsky; Octadehydromichellamine, a Structural Analog of the Anti-HIV Michellamines without Centrochirality; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1731-1740.
- [89] G. Bringmann, R. Götz, G. François; Synthesis of Pindikamine A, a Michellamine-Related Dimer of a Non-Natural, 'Skew' Naphthylisoquinoline; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13419-13426.
- [90] 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*, 503-512.
- [91] 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.
- [92] Y. F. Hallock, J. H. Cardellina II, M. Schäffer, M. Stahl, G. Bringmann, G. François, M. R. Boyd; Yaoundamines A and B, New Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8121-8128.
- [93] G. Bringmann, W. Saeb, D. Koppler, G. François; Jozimine A ('Dimeric' Dioncophylline A), a Non-Natural Michellamine Analog with High Antimalarial Activity; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13409-13418.
- [94] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M. R. Boyd, R. J. Gulakowski, G. François; First Synthesis of the Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline C, and its Unnatural Anti-HIV Dimer, Jozimine C; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 497-512.
- [95] G. Bringmann, W. Saeb, J. Kraus, R. Brun, G. François; Jozimine B, a Constitutionally Unsymmetric, Antiplasmodial 'Dimer' of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Ancistrocladine; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3523-3531.
- [96] G. Bringmann, W. Saeb, M. Wohlfarth, K. Messer, R. Brun; Jozipeltine A, a Novel, Unnatural Dimer of the Highly Hydroxylated Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncopeltine A; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5871-5875.

- [97] G. Bringmann, W. Saeb, J. Mies, K. Messer, M. Wohlfarth, R. Brun; One-Step Oxidative Dimerization of Genuine, Unprotected Naphthylisoquinolines Alkaloids to Give Michellamines and Other Bioactive Quateraryls; *Synthesis* **2000**, 1843-1847.
- [98] 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.
- [99] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzwow, L. Aké Assi; On the Structure of the Dioncophyllaceae Alkaloids Dioncophylline A ("Triphyophylline") and "O-Methyl-Triphyophylline"; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639-642.
- [100] G. Bringmann, M. Rübenacker, T. Geuder, L. A. Assi; Dioncophylline B, a Naphthylisoquinoline Alkaloid with a New Coupling Type from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3845-3847.
- [101] G. Bringmann, M. Rübenacker, R. Weirich, L. A. Assi; Dioncophylline C from the Roots of *Triphyophyllum peltatum*, the First 5,1'-Coupled Dioncophyllaceae Alkaloid; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4019-4024.
- [102] G. Bringmann, M. Rübenacker, P. Vogt, H. Busse, L. A. Assi, K. Peters, H. G. von Schnering; Dioncopeltine A and Dioncolactone A: Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*; *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1691-1696.
- [103] G. François, G. Timperman, W. Eling, L. A. 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.
- [104] G. Bringmann, C. Günther, E.-M. Peters, K. Peters; First Total Synthesis of the 7,6'-Coupled Antifungal Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline B; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1253-1259.
- [105] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler; The Lactone Concept: An Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents; *Synthesis* **1999**, *4*, 525-558.
- [106] K. Kaur, M. Jain, T. Kaur, R. Jain; Antimalarials from Nature; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3229-3256.
- [107] G. Wittig, G. Klar; Über die Reaktionsweise von 2,2'-Dilithium-biphenyl gegenüber Metallhalogeniden; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *704*, 91-108.
- [108] S. Nwaka, B. Ramirez, R. Brun, L. Maes, F. Douglas, R. Ridley; Advancing Drug Innovation for Neglected Diseases – Criteria for Lead Progression; *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2009**, *3*, e440.
- [109] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistroalaines A and B, Two New Bioactive Naphthylisoquinolines, and Related Naphthoic Acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.

- [110] G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocongolines A-D, New Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus congolensis*; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1096-1101.
- [111] G. Bringmann, C. Günther, W. Saeb, J. Mies, A. Wickramasinghe, V. Mudogo, R. Brun; Ancistrolidikines A-C: New 5,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus likoko*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1333-1337.
- [112] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rückert, J. Mies, M. Michel, V. Mudogo, R. Brun; Ancistrolidikine D, a 5,8'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, and Related Natural Products from *Ancistrocladus likoko*; *Phytochemistry* **2003**, *62*, 631-636.
- [113] S. Fayez, 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.
- [114] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- [115] 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.
- [116] A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier; Chiral Oxazoline Route to Enantiomerically Pure Biphenyls: Magnesium and Copper Mediated Asymmetric Hetero- and Homo-Coupling Reactions; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459-4473.
- [117] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z. P. Liu; Asymmetric Synthesis of Biaryls via Intramolecular Coupling of Cyano Cuprate Intermediates; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962-1964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1842-1843.
- [118] A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson; A Highly Stereoselective Synthesis of Axially Chiral Biaryls. Application to the Synthesis of a Potential Chiral Catalysts; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853-856.
- [119] M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton; Total Synthesis of Chiral Biaryl Natural Products by Asymmetric Biaryl Coupling; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193-3207.
- [120] T. Hayashi; Catalytic Asymmetric Cross-Coupling; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41-45.
- [121] X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski; Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling Reactions Catalyzed by 1,5-Diazadecalin Metal Complexes: Efficient Formation of Chiral Functionalized BINOL Derivatives; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500-5511.
- [122] G. Bringmann, M. Breuning; Atropo-Enantioselective Reduction of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with BINAL-H; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 385-390.

- [123] G. Bringmann, M. Breuning, P. Henschel, J. Hinrichs; Asymmetric Synthesis of (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)naphthalene *via* a Configurationally Unstable Biaryl Lactone; *Org. Synth.* **2002**, 79, 72.
- [124] T. Ashizawa, S. Tanaka, T. Yamada; Catalytic Atropo-Enantioselective Reduction of Biaryl Lactones to Axially Chiral Biaryl Compounds; *Org. Lett.* **2008**, 10, 2521-2524.
- [125] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, H. Endress, C. L. J. Ewers, L. Göbel, K. Peters, E.-M. Peters; Atropo-Diastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Alkali Metal Activated Primary 1-Arylethylamines; *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3029-3038.
- [126] G. Bringmann, H. Scharl, K. Maksimenka, K. Radacki, H. Braunschweig, P. Wich, C. Schmuck; Atropodiastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Amino Acid Esters; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4349-4361.
- [127] G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters; Synthesis of Axially Chiral Biaryls by Atropo-Diastereoselective Cleavage of Configurationally Unstable Biaryl Lactones with Menthol-Derived *O*-Nucleophiles; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 11, 3047-3055.
- [128] G. Bringmann, N. Manchala, T. Büttner, B. Hertlein-Amslinger, R. Seupel; First Atroposelective Total Synthesis of Enantiomerically Pure Ancistrocladidine and Ancistroretorine; *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 9792-9796.
- [129] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz; First Atropo-Divergent Total Synthesis of the Antimalarial Korupensamines A and B by the "Lactone Method"; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2069-2077.
- [130] G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products *via* Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 615-624.
- [131] 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.
- [132] S. Huang, T. B. Petersen, B. H. Lipshutz; Total Synthesis of (+)-Korupensamine B *via* an Atroposelective Intermolecular Biaryl Coupling; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14021-14023.
- [133] 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.
- [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] T. R. Hoye, M. Chen; Studies of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for Preparation of Highly Hindered Biaryls Relevant to the Korupensamine/Michellamine Problem; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940-7942.
- [136] G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortmann; Acetogenic Isoquinoline Alkaloids, L. 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.
- [137] K. Peters, E.-M. Peters, M. Ochse, G. Bringmann; Crystal Structure of 2-Benzyloxy-3-hydroxynaphthalene, C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>(OH)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; *Z. Kristallogr. NCS*; **1998**, *213*, 559-560.
- [138] 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.
- [139] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer; Palladacycles as Efficient Catalysts for Aryl Coupling Reactions; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848-1849.
- [140] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh; A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones. Applications to Multistep Syntheses; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
- [141] G. Bringmann, T. Hartung; Atropo-Enantioselective Biaryl Synthesis by Stereocontrolled Cleavage of Configuratively Labile Lactone-Bridged Precursors Using Chiral *H*-Nucleophiles; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891-7902.
- [142] G. Bringmann, M. Breuning, H. Endress, D. Vitt, K. Peters, E.-M. Peters; Biaryl Hydroxy Aldehydes as Intermediates in the Metal-Assisted Atropo-Enantioselective Reduction of Biaryl Lactones: Structures and Aldehyde-Lactol Equilibria; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10677-10690.
- [143] G. Bringmann, D. Vitt, J. Kraus, M. Breuning; The *ortho*-Hydroxy-*ortho'*-Formyl Biaryl/Lactol Equilibrium: Quantumchemical Studies on Structure and Dynamics; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10691-10698.
- [144] P. G. M. Wuts, T. W. Greene; *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Vol. 3*, Wiley, New York, **2002**.
- [145] C. Schies, R. Seupel, D. Feineis, A. Gehrold, M. Schraut, M. Kaiser, R. Brun, G. Bringmann; Biomimetic Total Synthesis of Mbandakamine A and Further Antiplasmodial Naphthylisoquinoline Dimers; *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 940-945.
- [146] <https://foerderverein-uni-kinshasa.de/>
- [147] T. Pal, A. Pal; Oxidative Phenol Coupling: A Key Step for the Biomimetic Synthesis of Many Important Natural Products; *Curr. Sci.*; **1996**, *71*, 106-109.

- [148] T. J. Stone, W. A. Waters; 35. Aryloxy-Radicals. Part I. Electron Spin Resonance Spectra of Radicals from Some Substituted Monohydric Phenols; *J. Chem. Soc.* **1964**, 213-218.
- [149] D. R. Armstrong, C. Cameron, D. C. Nonhebel, P. G. Perkins; Oxidative Coupling of Phenols. Part 6. A Study of the Role of Spin Density Factors on the Product Composition in the Oxidations of 3,5-Dimethylphenol and Phenol; *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **1983**.
- [150] Ich danke J.-P. Mufusama für die Bereitstellung einer authentischen Probe von Mbandakamin A und B. K. Lombe für die Bereitstellung einer authentischen Probe von Mbandakamin B.
- [151] A. R. Battersby; Tetrapyrroles: The Pigments of Life; *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507-526.
- [152] D. Dolphin; *The Porphyrins, Vol. I-VII*, Academic Press, New York, **1978**.
- [153] D. Nelson, M. Cox; *Lehninger – Biochemie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2001**.
- [154] R. Willstätter; Chlorophyll; *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 323-345.
- [155] R. Willstätter, A. Stoll; *Untersuchungen über Chlorophyll*, Springer Verlag, Berlin, **1913**.
- [156] H. Fischer, H. Orth; *Die Chemie des Pyrrols; Vol. 1*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1934**.
- [157] H. Fischer, H. Orth; *Die Chemie des Pyrrols; Vol. 2*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1937**.
- [158] H. Fischer, H. Orth; *Die Chemie des Pyrrols; Vol. 3*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1940**.
- [159] A. Battersby; How Nature Builds the Pigments of Life: The Conquest of Vitamin B<sub>12</sub>; *Science* **1994**, *264*, 1551-1557.
- [160] P. R. Ortiz de Montellano; *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism, and Biochemistry, Vol. 453*, Plenum Publishers, New York, **2005**.
- [161] K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard; *The Porphyrin Handbook, Applications: Past, Present and Future; Vol. 6*, Academic Press, San Diego, **2000**.
- [162] I. Aviv, Z. Gross; Corrole-Based Applications; *Chem. Commun.* **2007**, 1987-1999.
- [163] Z. Gross, L. Simkhovich, N. Galili; First Catalysis by Corrole Metal Complexes: Epoxidation, Hydroxylation, and Cyclopropanation; *Chem. Commun.* **1999**, 599-600.

- [164] S. Malladi, S. G. Narahari, S. Yarasi; Molecular Design of Corrole-Based D- $\pi$ -A Sensitizers for Dye-Sensitized Solar Cell Applications; *Int. J. Quantum. Chem.* **2015**, *115*, 745-752.
- [165] J. D. Sims, J. Y. Hwang, S. Wagner, F. Alonso-Valenteen, C. Hanson, J. M. Taguiam, R. Polo, I. Harutyunyan, G. Karapetyan, K. Sorasaene, A. Ibrahim, E. Marban, R. Moats, H. B. Gray, Z. Gross, L. K. Medina-Kauwe; A Corrole Nanobiologic Elicits Tissue-Activated MRI Contrast Enhancement and Tumor-Targeted Toxicity; *J. Control. Release* **2015**, *217*, 92-101.
- [166] G. Bottari, O. Trukhina, M. Ince, T. Torres; Towards Artificial Photosynthesis: Supramolecular, Donor-Acceptor, Porphyrin- and Phthalocyanine/carbon Nanostructure Ensembles; *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 2453-2477.
- [167] R. Bonnett; Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy; *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 19-33.
- [168] I. J. Macdonald, T. J. Dougherty; Basic Principles of Photodynamic Therapy; *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 105-129.
- [169] D. C. G. Götz, T. Bruhn, M. O. Senge, G. Bringmann; Synthesis and Stereochemistry of Highly Unsymmetric  $\beta$ ,*Meso*-Linked Porphyrin Arrays; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8005-8020.
- [170] G. Bringmann, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, T. H. Gehrke, T. Bruhn, T. Kupfer, K. Radacki, H. Braunschweig, A. Heckmann, C. Lambert; Axially Chiral  $\beta$ , $\beta'$ -Bisporphyrins: Synthesis and Configurational Stability Tuned by the Central Metals; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17812-17825.
- [171] G. Bringmann, S. Rüdener, D. C. G. Götz, T. A. M. Gulder, M. Reichert; Axially Chiral Directly  $\beta$ , $\beta$ -Linked Bisporphyrins: Synthesis and Stereostructure; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4743-4746.
- [172] D. C. G. Götz; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2010**.
- [173] T. Bruhn, F. Witterauf, D. C. G. Götz, C. T. Grimmer, M. Würtemberger, U. Radius, G. Bringmann; *C,C*- and *N,C*-Coupled Dimers of 2-Aminotetraphenylporphyrins: Regiocontrolled Synthesis, Spectroscopic Properties, and Quantum-Chemical Calculations; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3998-4006.
- [174] F. Witterauf; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2015**.
- [175] A. C. Gehrold, T. Bruhn, G. Bringmann; Axial, Helical, and Planar Chirality in Directly Linked Basket-Handle Porphyrin Arrays; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1075-1088.
- [176] A. C. Gehrold, T. Bruhn, H. Schneider, U. Radius, G. Bringmann; Monomeric Chiral and Achiral Basket-Handle Porphyrins: Synthesis, Structural Features, and Arrested Tautomerism; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12359-12378.

- [177] A. C. Gehrold, T. Bruhn, H. Schneider, U. Radius, G. Bringmann; Chiral and Achiral Basket-Handle Porphyrins: Short Synthesis and Stereostructures of These Versatile Building Blocks; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 210-213.
- [178] A. Gehrold; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2016**.
- [179] K. E. Thomas, L. J. McCormick, D. Carrié, H. Vazquez-Lima, G. Simonneaux, A. Ghosh; Halterman Corroles and Their Use as a Probe of the Conformational Dynamics of the Inherently Chiral Copper Corrole Chromophore; *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 4270-4276.
- [180] I. H. Wasbotten, T. Wondimagegn, A. Ghosh; Electronic Absorption, Resonance Raman, and Electrochemical Studies of Planar and Saddled Copper(III) *meso*-Triarylcorroles. Highly Substituent-Sensitive Soret Bands as a Distinctive Feature of High-Valent Transition Metal Corroles; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8104-8116.
- [181] A. B. Alemayehu, L. K. Hansen, A. Ghosh; Nonplanar, Noninnocent, and Chiral: A Strongly Saddled Metalloporrole; *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7608-7610.
- [182] A. Ghosh; Electronic Structure of Corrole Derivatives: Insights from Molecular Structures, Spectroscopy, Electrochemistry, and Quantum Chemical Calculations; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3798-3881.
- [183] A. B. Alemayehu, H. Vazquez-Lima, K. J. Gagnon, A. Ghosh; Tungsten Biscorroles: New Chiral Sandwich Compounds; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6914-6920.
- [184] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle; Structure/Chiroptics Relationships of Planar Chiral and Helical Molecules; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1491-1509.
- [185] M. Gingras; One Hundred Years of Helicene Chemistry. Part 1: Non-Stereoselective Syntheses of Carbohelicenes; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006.
- [186] S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko; Organocatalyzed Asymmetric Synthesis of Axially, Planar, and Helical Chiral Compounds; *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 330-341.
- [187] K. E. Thomas, I. H. Wasbotten, A. Ghosh; Copper  $\beta$ -Octakis(trifluoromethyl)corroles: New Paradigms for Ligand Substituent Effects in Transition Metal Complexes; *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10469-10478.
- [188] K. E. Thomas, A. B. Alemayehu, J. Conradie, C. M. Beavers, A. Ghosh; The Structural Chemistry of Metalloporroles: Combined X-ray Crystallography and Quantum Chemistry Studies Afford Unique Insights; *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1203-1214.
- [189] A. Alemayehu, J. Conradie, A. Ghosh; A First TDDFT Study of Metalloporrole Electronic Spectra: Copper *meso*-Triarylcorroles Exhibit Hyper Spectra; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 1857-1864.
- [190] C. Schies, A. B. Alemayehu, H. Vazquez-Lima, K. E. Thomas, T. Bruhn, G. Bringmann, A. Ghosh; Metalloporroles as Inherently Chiral Chromophores: Resolution

and Electronic Circular Dichroism Spectroscopy of a Tungsten Biscorrole; *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6121-6124.

- [191] Autorenkollektiv; *Organikum*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**.



## **Danke!**

An dieser Stelle möchte ich mich bei alldenjenigen bedanken, die mich während der Durchführung dieser Arbeit in fachlicher oder menschlicher Hinsicht unterstützt haben.

Dabei danke ich von ganzem Herzen ...

... meinen Kooperationspartnern Prof. Abhik Ghosh, Dr. Abraham B. Alemayehu, Dr. Hugo Vazquez-Lima, Kolle E. Thomas (The Arctic University of Norway) sowie Dr. Torsten Bruhn und Herrn Prof. Gerhard Bringmann für die schöne und erfolgreiche Zusammenarbeit bei unserem gemeinsamen Corrol-Projekt.

... Prof. Reto Brun und Dr. Marcel Kaiser (Schweizerisches Tropen- und Public-Health-Institut in Basel) für die Testungen der von mir synthetisierten Naphthylisochinoline gegen die Erreger von unterschiedlichen Tropenkrankheiten.

... der ganzen Analytik-Abteilung der Organischen Chemie (Dr. Matthias Grüne, Elfriede Ruckdeschel, Patricia Altenberger, Dr. Michael Büchner, Antje Heckmann und Juliane Adelman) für die Messung zahlreicher Spektren und Hilfestellungen bei Rückfragen und Problemen.

... der Verwaltung der Organischen Chemie (Dr. Christian Stadler, Anette Krug, Markus Braun, Bernd Brunner), dem Glasbläser (Jonathan Landeck) und dem Technischen Betrieb für Hilfestellungen bei organisatorischen und technischen Problemen.

... allen, die meine Arbeit so aufmerksam Korrektur gelesen haben: Herrn Prof. Bringmann, Raina, Gerry, Doris und Torsten.

... Doris für die vielen Gespräche, ihr offenes Ohr und ihre Unterstützung in jeder Lebens- bzw. Problemlage sowie für die Abwicklung aller organisatorischen Angelegenheiten (Chemikalienbestellungen, etc.) und für die Überarbeitung von Vorträgen, Manuskripten sowie das Korrekturlesen von einigen Kapiteln dieser Arbeit.

... meiner Laborantin Micha, für ihre Unterstützung im Labor, die wunderbare Zusammenarbeit und die lustigen gemeinsamen Kaffeepausen.

... meinen Praktikanten und Bachelorstudenten für ihren fleißigen und gewissenhaften Einsatz bei der Laborarbeit.

... der gesamten Arbeitsgruppe Bringmann für die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit.

... meinen Laborkollegen (altes und neues Gebäude) Gerry, Siska, Carina, Steffi, Micha, Manu, Raina und Jonathan für die gegenseitige Unterstützung und die prima Stimmung im Labor sowie für die unterhaltsamen Mittags- und Kaffeepausen.

... Gerry für seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und seine wertvollen Tipps (wie z. B. die Gehrold'sche Idee 😊).

... Raina für ihre Unterstützung und ihre guten Ratschläge bei chemischen Fragestellungen und bei Problemen jeglicher Art 😊. Danke für die schöne gemeinsame Zeit und die großartige Freundschaft!

... Jonathan, Anni und Anja für die wunderbare Zeit während des Studiums und der Promotion, für all die schönen und unvergesslichen Momente in- und außerhalb der Uni, in denen so manche Träne gelacht wurde ...Chin Chin!

... Martin und meiner Familie: Ohne euch wäre es nicht gegangen!! Ihr habt immer an mich geglaubt und mich immer unterstützt. Ihr seid die Besten, Danke für Alles!