

**BIOTINYLIERUNG UND DRUG-TARGET-UNTERSUCHUNGEN  
VON DIONCOCHINON B  
SOWIE  
ENTWICKLUNG EINER SYNTHESEROUTE ZU 7,8'-GEKUPPELTEN  
NAPHTHYLISOCHINOLIN-ALKALOIDEN**

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



vorgelegt von  
Jonathan Maier  
aus Wertheim

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 April 2013 bis April 2017  
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 Arbeiten,  
die nahezu grenzenlosen wissenschaftlichen Freiräume  
und die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits  
Gegenstand von Posterpräsentationen und Vorträgen.



## **Meiner Familie**

und allen Freunden, die mir am Herzen liegen.



**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>Allgemeiner Teil .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Das Multiple Myelom aus Sicht der Onkologie.....</b>	<b>7</b>
<b>3 Biotinylierung von Dioncochinon B .....</b>	<b>13</b>
3.1 Dioncochinon B: Biosynthese, Isolierung, Synthese, Eigenschaften und Chancen .....	13
3.2 Konzept der Target-Identifizierung durch Biotinylierung .....	17
3.3 Grenzen der Schlüsselverbindung .....	18
3.4 Biotinylierung durch Click-Chemie .....	23
3.5 Biotinylierung durch Peptid-Bindung .....	28
3.6 Drug-Target-Untersuchungen durch nanoLC-MS/MS-Analyse des Biotinmarkierten Wirkstoffs.....	32
<b>4 Synthese 7,8'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide .....</b>	<b>36</b>
4.1 Naphthylisochinolin-Alkaloide: Ein kurzer Überblick .....	36
4.2 Retrosynthetische Überlegungen.....	38
4.3 Synthese von Yaoundamin A ( <b>2a</b> ) und dessen M-Atropisomer <b>2b</b> durch Suzuki-Kupplung.....	43
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>6 Summary.....</b>	<b>59</b>
<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>67</b>
<b>1 Allgemeine Methoden .....</b>	<b>67</b>
1.1 Verwendete Messgeräte.....	67
1.2 Chromatographische Methoden.....	68
1.3 Quantenchemische Rechnungen.....	68
1.4 Allgemeine Versuchsbedingungen.....	68
<b>2 Synthese eines biotinylierten Dioncochinon-B-Derivats.....</b>	<b>70</b>

---

2.1	Verknüpfung durch Click-Chemie .....	70
2.2	Verknüpfung durch Peptid-Bindung .....	81
<b>3</b>	<b>Aktivitätsbestimmung des biotinylierten Dioncochinon-B-Derivats.....</b>	<b>86</b>
<b>4</b>	<b>Drug-Target-Untersuchungen <i>via nano</i>LC-MS/MS-Analyse .....</b>	<b>87</b>
<b>5</b>	<b>Synthesen zum Kapitel der Naphthylisochinolin-Alkaloide .....</b>	<b>90</b>
5.1	Synthese der Isochinolin-Bausteine .....	90
5.2	Synthese der Naphthalin-Bausteine.....	100
5.3	Suzuki-Kupplungen.....	105
	<b>Literatur und Anmerkungen.....</b>	<b>111</b>





## ALLGEMEINER TEIL

### 1 Einleitung

*„Und schließlich gibt es das älteste und tiefste Verlangen, die große Flucht:  
Dem Tod zu entinnen.“*

John Ronald Reuel Tolkien, Schriftsteller

Sicher sind wir weit davon entfernt, dem Tod zu entinnen, und vermutlich wird dieses Verlangen stets ein Wunschdenken bleiben. Allerdings versucht der Mensch sein Bestmögliches, den Zeitpunkt des Ablebens so weit wie möglich nach hinten zu verschieben, und das mit beachtlichem Erfolg. Wo Neugeborene im Jahr 2000 weltweit noch mit einer Lebenserwartung von 66.5 Jahren rechnen konnten, ist diese in nur 16 Jahren auf durchschnittlich 72.0 Jahre angestiegen.<sup>[1]</sup> Der Hauptgrund für diese rasante Zunahme ist ohne Frage die verbesserte medizinische Grundversorgung in weiten Teilen der Welt, speziell in Form einer verbesserten Schwangerschafts- und Geburtenbetreuung, und die damit verbundene erhöhte Überlebenschance für Mutter und Kind, aber auch ein weltweit stark verbreiteter Zugang zu antiretroviralen Arzneimitteln zur Bekämpfung des HI-Virus.<sup>[2]</sup> Dies macht sich auch in den von der WHO veröffentlichten zehn häufigsten Todesursachen aus den Jahren 2000 und 2016 bemerkbar (Abbildung 1), die vom Herausgeber in drei Gruppen unterteilen werden:<sup>[2,3]</sup>

**Gruppe I:** Infektionskrankheiten (z. B. HIV/AIDS, Malaria, Tuberkulose, Diarrhoe, usw.), Komplikationen bei Schwangerschaften und Geburten sowie Mangelernährung.

**Gruppe II:** Nicht übertragbare Krankheiten (z. B. Herz-/Kreislaufkrankungen, Krebs, Schlaganfall).

**Gruppe III:** Verletzungen jeglicher Art (z. B. Auto- und Arbeitsunfälle).<sup>[2,3]</sup>

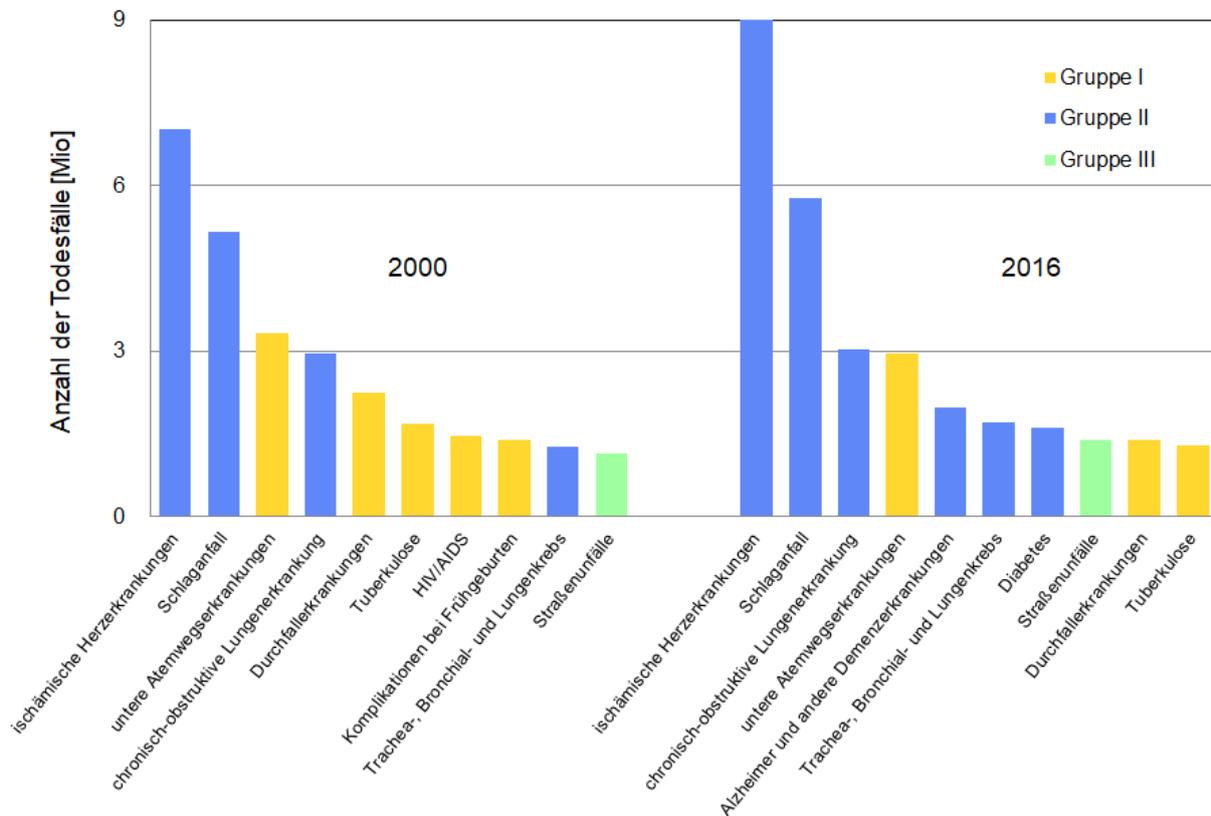


Abbildung 1. Ein von der WHO veröffentlichtes Ranking der zehn häufigsten Todesursachen weltweit in den Jahren 2000 und 2016 in Abhängigkeit von der Anzahl der Todesfälle, klassifiziert nach drei Gruppen.<sup>[2,3]</sup>

Lagen zu Zeiten der Jahrtausendwende die Gruppen I und II innerhalb 'der Top 10' noch mehr oder weniger gleich auf (Gruppe I / Gruppe II = 5/4), so findet man 16 Jahre später lediglich noch drei Vertreter der Gruppe I und doppelt so viele der Gruppe II (Gruppe I / Gruppe II = 3/6) unter den zehn häufigsten Todesursachen.<sup>[2,3]</sup> Ähnliches lässt sich bei der Gesamtbetrachtung aller Todesfälle weltweit erkennen: Hier verzeichnet die Gruppe II (nicht übertragbare Krankheiten) einen Anstieg um 11%, während die Gruppe I (Infektionskrankheiten und Schwangerschaftskomplikationen) um den gleichen Wert sinkt (Abbildung 2).<sup>[2,3]</sup>

Man könnte nun annehmen, dass man Infektionskrankheiten wie z. B. Malaria oder AIDS besser in den Griff bekommen hat, da diese nicht mehr unter den zehn häufigsten Todesursachen zu finden sind, doch dieser Schein trügt. Ein Blick auf die Statistik von einkommensschwachen Ländern zeigt, dass dort nach wie vor die Mehrheit (52%) aller Todesfälle auf Krankheiten der Gruppe I zurückzuführen ist (Abbildung 2).<sup>[2,3]</sup> In Afrika liegen 27 der 31 Länder, welche die WHO unter den einkommensschwachen Ländern führt.<sup>[3]</sup> Dies zeigt, wie sehr dieser Kontinent nach wie vor unter Infektionskrankheiten leiden muss.

Allein 70% aller HIV-infizierten Menschen leben in Afrika.<sup>[4]</sup> AIDS fordert hier jährlich geschätzte 720 000 Todesopfer.<sup>[3]</sup> Zwar ist die Inzidenz des HI-Virus global insgesamt rückläufig, was hauptsächlich der Verbreitung der antiretroviralen Therapie zu verdanken ist, aber mit geschätzten 36.7 Mio. Infizierten weltweit ist es noch ein weiter Weg bis zur vollständigen Eindämmung des Virus.<sup>[2,4]</sup>

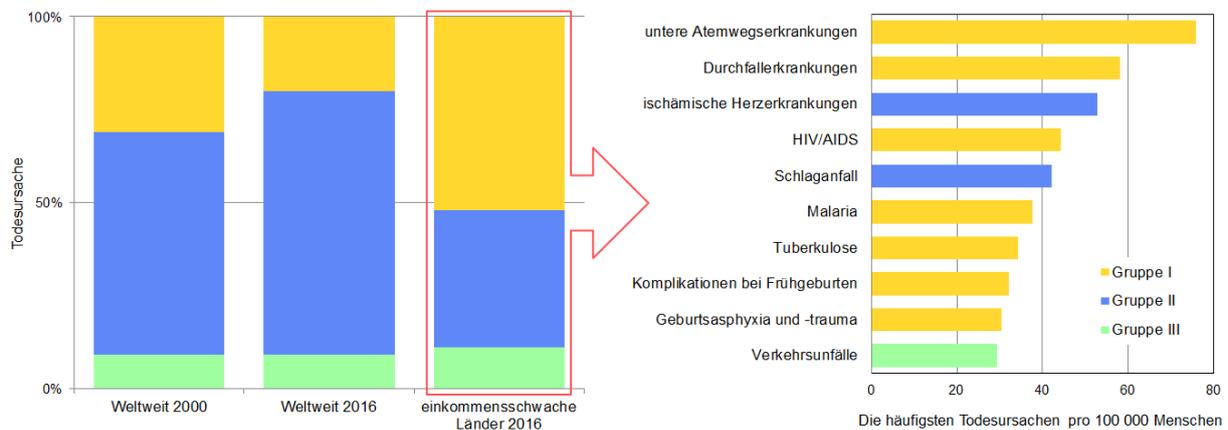


Abbildung 2. Links: Todesursachen aus den Jahren 2000 und 2016 weltweit, sowie aus einkommensschwachen Ländern im Jahr 2016. Rechts: Die zehn häufigsten Todesursachen in Ländern mit niedrigem Einkommen.<sup>[2,3]</sup> Alle Daten stammen aus offiziellen Angaben der WHO.<sup>[2,3]</sup>

Ähnlich lesen sich die Zahlen zu der tropischen Infektionskrankheit 'Nummer Eins', der Malaria: 473 000 Todesopfer im Jahr 2016 allein in Afrika.<sup>[3]</sup> Trotz eines Rückgangs von 33% seit der Jahrtausendwende ist dies immer noch eine enorme Anzahl.<sup>[2,3]</sup> Weltweit lebt fast die Hälfte der Weltbevölkerung in Malariagebieten, wo es jährlich zu geschätzten 214 Mio. Neuerkrankungen kommt.<sup>[2,3]</sup> Dass dabei nicht mehr Menschen sterben, liegt allein an den guten Behandlungsmöglichkeiten. Herkömmlicherweise behandelt man Malaria durch eine Artemisinin-basierte Kombinationstherapie, d.h. man verabreicht den Patienten ein Artemisinin-Derivat zusammen mit einem weiteren Wirkstoff, z.B. mit Lumefantrin oder Mefloquin.<sup>[5]</sup> Insgesamt werden von der WHO fünf unterschiedliche solcher Wirkstoffkombinationen empfohlen, allerdings treten immer häufiger Resistenzen gegen eine oder sogar gegen alle fünf Therapeutika auf.<sup>[5]</sup> Fand man noch vor einigen Jahren ausschließlich im süd-ost-asiatischen Raum multiresistente Erreger, so wurden diese im Jahre 2017 erstmals auch in Afrika nachgewiesen.<sup>[6-8]</sup>

Um sicherzustellen, dass die Malaria in den nächsten Jahren weiter eingedämmt wird und es nicht zu einer möglichen Epidemie mit multiresistenten Erregern kommt, ist es für die gesamte Weltbevölkerung von außerordentlichem Interesse, in naher Zukunft wirksame

Medikamente gegen Malaria zu entwickeln. Einen Zugang zu neuen Wirkstoffen bietet eventuell die Natur an, die - wie mit Artemisinin, einem Sekundärmetabolit aus *Artemisia annua* - möglicherweise noch weitere Stoffe für neue Medikamente liefert.<sup>[9,10]</sup> Eine bis heute bereits recht gut erforschte und aufgrund ihrer Vielfältigkeit mit einem großen Potenzial ausgestattete Naturstoffklasse ist die der Naphthylisochinolin-Alkaloide.<sup>[11,12]</sup> Bislang einzig isoliert aus den beiden Pflanzenfamilien Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae, die in der traditionellen Medizin schon lange als Mittel gegen tropische Infektionskrankheiten eingesetzt wurden, hält diese Klasse von Naturstoffen eine Fülle potenzieller Wirkstoffe gegen Malaria bereit.<sup>[12-17]</sup>

Dioncophyllin C (**1**) und Yaoundamin A (**2**) (Abbildung 3) sind nur zwei Beispiele für Naphthylisochinolin-Alkaloide von den mittlerweile ca. 260 verschiedenen isolierten und charakterisierten Sekundärmetaboliten.<sup>[11,12,16,18,19]</sup> Beide Vertreter zeigen *in vitro* mit IC<sub>50</sub>-Werten von 0.01  $\mu$ M für **1** und 5.6  $\mu$ M für **2** sehr gute bis moderate Aktivitäten gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum*.<sup>[19,20]</sup> Dioncophyllin C (**1**), ein 5,1'-verknüpftes Naphthyltetrahydroisochinolin, und Yaoundamin A (**2**), ein 7,8'-gekuppeltes Naphthyldihydroisochinolin, besitzen die gleiche Naphthalinhälfte und sind lediglich an unterschiedlichen Positionen (C-1' bei **1**, C-8' bei **2**) mit der Isochinolinhälfte verknüpft. Die Isochinolin-Bausteine unterscheiden sich hingegen bezüglich der Substituenten an C-8, der Kupplungspositionen und der Oxidationsstufen am Stickstoff, an C-1 und an C-6.<sup>[18,19]</sup>

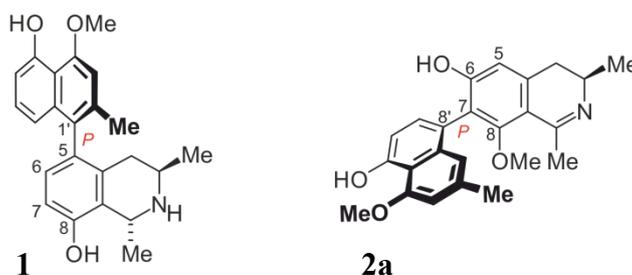


Abbildung 3. Die beiden Naturstoffe Dioncophyllin C (**1**) und Yaoundamin A (**2a**).<sup>[18,19]</sup>

7,8'-gekuppelte Naphthyldihydroisochinolin-Alkaloide, wie Yaoundamin A (**2a**) sind im Vergleich zu Dioncophyllin C (**1**), zu dessen strukturell vereinfachten synthetischen Analoga sogar QSAR-Studien durchgeführt wurden, recht wenig untersucht.<sup>[21]</sup> Neben **2a** wurde bislang ausschließlich ein weiteres, natürlich vorkommendes 7,8'-verknüpftes Naphthyldihydroisochinolin-Alkaloid isoliert und charakterisiert.<sup>[22]</sup> Ein synthetischer Zugang zu **2a** wurde bis dato nicht beschrieben, wäre jedoch für eine tiefgreifende Untersuchung des

Kupplungstyps 7,8' essentiell und könnte als Grundlage für die Herstellung weiterer synthetischer Analoga dienen.

Biosynthetisch verwandt, aber strukturell völlig unterschiedlich zu den eben beschriebenen Naphthylisochinolin-Alkaloiden **1** und **2a** sind die Dioncochinone A (**3**) und B (**4**) (Abbildung 4).<sup>[23-27]</sup> Diese beiden Naturstoffe wurden aus *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) isoliert, gehören jedoch phytochemisch der weiter verbreiteten Klasse der Naphthochinone an.<sup>[27]</sup>

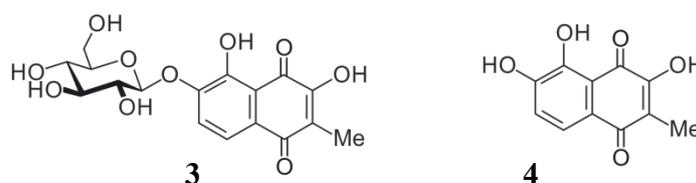


Abbildung 4. Die natürlichen Naphthochinone Dioncochinon A (**3**) und Dioncochinon B (**4**), isoliert aus *Triphyophyllum peltatum*.<sup>[27]</sup>

Natürlich vorkommende Naphthochinone sind sowohl strukturell als auch in ihrer biologischen Aktivität sehr vielfältig. So wurden Vertreter dieser Naturstoffklasse mit antibakterieller,<sup>[28]</sup> antimykotischer<sup>[29]</sup> und anti-Malaria-Aktivität<sup>[30]</sup> isoliert, aber auch solche, die eine Wirksamkeit gegen Zellen von Tumorerkrankungen wie Leukämie,<sup>[31]</sup> Brustkrebs,<sup>[32]</sup> Darmkrebs<sup>[33]</sup> und Krebserkrankungen des Knochenmarks<sup>[27,34]</sup> entfalten, um nur einige wenige Beispiele zu nennen. Die eben bereits erwähnten Dioncochinone A (**3**) und B (**4**) zeigen mit IC<sub>50</sub>-Werten von 29 µM für **3** und 11 µM für **4** eine außergewöhnlich hohe Aktivität gegen Zellen des Multiplen Myeloms.<sup>[27]</sup> Dies ist eine eher seltene Krebserkrankung des Knochenmarks, die in der heutigen Zeit aufgrund steigender Lebenserwartungen immer häufiger auftritt und somit wie alle anderen malignen Erkrankungen auch immer häufiger als Todesursache aufgeführt wird.<sup>[3,35,36]</sup>

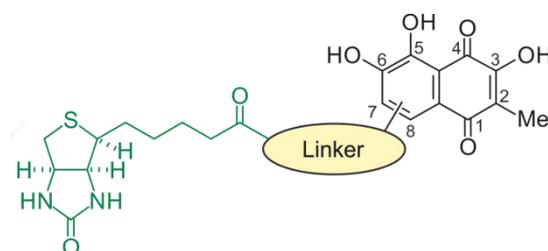
Weltweit wurden allein 2012 ca. 14 Mio. neue Krebserkrankungen gezählt.<sup>[35]</sup> Prognosen ergeben, dass die Zahl der neuen Fälle bis zum Jahr 2035 um weitere 70% ansteigen soll.<sup>[35]</sup> Schon jetzt ist fast jeder sechste Tod auf der Welt einer malignen Grunderkrankung zuzuschreiben, weshalb Malignome auf 'Platz Zwei' der häufigsten Todesursachen zu finden sind.<sup>[3]</sup> Zwar sind Krebserkrankungen ein weltweites Problem, doch treten etwa ein Viertel (3.7 Mio.) aller neuen Fälle in Europa auf, obwohl dieses Gebiet nur 13% der Weltbevölkerung umfasst.<sup>[35]</sup> Aus diesem Grund wurde speziell für Europa ein Aktionsplan der WHO zur Prävention und Bekämpfung dieser Erkrankung eingeführt.<sup>[37]</sup> Ziel des Plans ist es, die Gesundheitssysteme der Länder zu stärken und für Chancengleichheit in den

Bereichen Gesundheitsförderung, Krankheitsvorbeugung und Gesundheitsversorgung zu sorgen.<sup>[37]</sup> Zusätzlich werden allerdings auch dringend neue wirksame Medikamente zur Bekämpfung von Krebserkrankungen benötigt, da derzeitige Behandlungsmethoden nur selten erfolgreich sind.<sup>[35]</sup>

Dies lässt sich schön am Beispiel des Multiplen Myeloms festmachen. Zwar ist dieses Krebsleiden mit ca. 80 000 Toten weltweit sehr selten und für lediglich 1% aller Krebstoten verantwortlich, jedoch besteht zwecks mangelnder Therapiemöglichkeiten keine Chance auf eine vollständige Heilung.<sup>[35,38]</sup> Umso erfreulicher ist es, dass mit Dioncochinon B (**4**) ein potenter Naturstoff gegen Zellen des Multiplen Myeloms gefunden wurde.<sup>[27]</sup> Die Art und Weise, wie **4** gegen maligne Zellen dieser Tumorerkrankung wirkt, ist allerdings noch völlig ungeklärt. Die Biotinylierung von Wirkstoffen und anschließende Drug-Target-Untersuchungen konnten in der Vergangenheit häufig Aufschluss über Wirkmechanismen liefern.<sup>[39-41]</sup> Dies wäre auch im Falle von Dioncochinon B (**4**) ein erstrebenswertes Ziel.

Im Einzelnen ergaben sich für die vorliegende Dissertation daher folgende Aufgabenstellungen:

- Synthese eines Biotin-markierten Dioncochinon-B-Derivats (Kapitel 3),



- Drug-Target-Untersuchungen durch *nano*LC-MS/MS-Analyse des Biotin-markierten Wirkstoffs (in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. A. Schlosser) (Kapitel 3),
- Entwicklung eines innovativen Zugangs zu 7,8'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden wie Yaoundamin A (**2a**) (Kapitel 4).



## 2 Das Multiple Myelom aus Sicht der Onkologie

Jedes Jahr werden in Deutschland rund 6 500 Neuerkrankungen des Multiplen Myeloms registriert.<sup>[36]</sup> Somit ist diese Tumorerkrankung der Plasma-Zellen nach den Leukämien und den Non-Hodgkin Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie, an deren Folgen laut offiziellen Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO im Jahre 2016 hierzulande rund 5 700 Menschen verstarben.<sup>[3]</sup> Das Alter bei Erstdiagnose liegt dabei im Schnitt bei 73 Jahren, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.<sup>[36]</sup>

Nahezu alle Patienten, die am Multiplen Myelom erkranken, leiden zunächst unter einer nicht bösartigen Vorstufe der Erkrankung. Dabei handelt es sich um die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) oder um das wesentlich seltener auftretende indolente (schwelende) Myelom.<sup>[42,43]</sup> In beiden Fällen handelt es sich um asymptotische prä-maligne Stadien, allerdings geht die Erkrankung bei Patienten mit MGUS lediglich zu 1% in das Multiple Myelom über, während das indolente Myelom mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% innerhalb der ersten fünf Jahre (3% innerhalb der nächsten 5 Jahre und 1.5 % die Jahre danach) einen malignen Verlauf nimmt.<sup>[43,44]</sup> Im Jahre 2014 hat die "International Myeloma Working Group" klare Richtlinien veröffentlicht, wie man zwischen den beiden Vorstadien und dem Multiplen Myelom unterscheiden kann (Tabelle 1).<sup>[45,46]</sup>

Tabelle 1. Richtlinien der "International Myeloma Working Group", nach denen in monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz, indolentes Myelom und Multiples Myelom unterteilt wird.<sup>[45,46]</sup>

Erkrankung	Anteil an Plasmazellen im Knochenmark	M-Protein im Serum	CRAB Symptome	Wahrscheinlichkeit einer MM-Erkrankung
MGUS	< 10%	< 30%	nicht vorhanden	1%
Indolentes Myelom	≥ 10%	≥ 30%	nicht vorhanden	10%*
Multiples Myelom	≥ 10%	nachweisbar im Serum und/oder im Urin	vorhanden	-

\* innerhalb der ersten 5 Jahre, 3% in den darauffolgenden 5 Jahren und 1.5% im Anschluss daran.

Für eine zweifelsfreie Diagnose sind mehrere Untersuchungen nötig. Zum einen muss der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark bestimmt werden, was in der Regel durch eine Knochenmarkbiopsie geschieht, zum anderen muss das Blutserum (oder auch der Urin) mittels Protein-Elektrophorese, Nephelometrie der Immunglobuline oder Immunofixation der schweren und leichten Ketten auf monoklonale Proteine (M-Proteine) untersucht werden.<sup>[38,45]</sup> M-Proteine sind funktionslose Proteine, die von malignen Plasma-Zellen in

einer stark erhöhten Anzahl produziert werden. Es handelt sich dabei meist um fehlerhafte ganze Immunglobuline der Gruppe IgG, IgA oder IgM, die normalerweise von intakten Plasma-Zellen als Immunreaktion gebildet werden, oder um fehlerhafte Bruchstücke der eben genannten Antikörper, wie z. B. die freien Leichtketten.<sup>[38,45]</sup>

Werte außerhalb der Norm, die zur Einstufung in die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz oder in das indolente Myelom führen, sind allerdings noch kein Grund für eine medikamentöse Therapie, solange es dem Patienten gut geht.<sup>[38]</sup> Kommt es neben den erhöhten Werten der Plasmazellen und der M-Proteine zu klinischen Beschwerden oder Auffälligkeiten, spricht man von einem Multiplen Myelom.<sup>[38,45,46]</sup> Zu den häufigsten Symptomen zählen:

- Hyperkalzämie, ein erhöhter  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel im Blut,
- Niereninsuffizienz,
- Blutarmut,
- Knochenläsionen.<sup>[38,45,46]</sup>

Diese Symptome werden unter dem gängigen Begriff CRAB zusammengefasst, ein Akronym aus den entsprechenden englischsprachigen Symptomen hypercalcemia, renal failure, anemia und bone lesions. Letztere können im Kernspintomographen sichtbar gemacht und dadurch früh erkannt werden.<sup>[38,45,46]</sup>

Zusätzlich zu den CRAB-Symptomen wurden von der "International Myeloma Working Group" sogenannte Biomarker definiert, deren Nachweis in Kombination mit einer erhöhten klonalen Plasma-Zellen-Konzentration im Knochenmark oder einem Plasmozytom im Knochen ebenfalls zur Diagnose des Multiplen Myeloms führen.<sup>[38,45,46]</sup> Zu diesen Biomarkern zählen neben im MRT aufgeklärten fokalen Läsionen mit einer Mindestgröße von 5 mm und klonalen Plasma-Zellen-Anteilen von über 60% auch der Quotient von betroffenen und nicht betroffenen freien Leichtketten von  $\geq 100$ .<sup>[38,45,46]</sup>

Das Krankheitsbild des Multiplen Myeloms ist somit sehr heterogen, weshalb es keine klar definierte Therapie gibt, vielmehr hängt diese stark vom jeweiligen Patienten ab.<sup>[47]</sup> Dennoch wurde vom "International Staging System" (ISS) eine recht einfache Klassifizierung des Multiplen Myeloms in drei unterschiedliche Stadien veröffentlicht, die Aufschluss über die Schwere der Krankheit liefert (Tabelle 2).<sup>[48]</sup> Anhand des  $\beta_2$ -Mikroglobulins, eines körpereigenen Proteins und Tumormarkers, sowie des Albuminanteils im Blutserum lassen sich Patienten in das jeweilige Stadium der Krankheit einordnen. Übersteigt die

Konzentration des  $\beta$ 2-Mikroglobulins einen Wert von 5.5 mg/L, so ist die Krankheit bereits weit fortgeschritten und eine Überlebenschance (Stand 2005) entsprechend gering.<sup>[46,48]</sup>

Tabelle 2. Die vom "International Staging System" (ISS) veröffentlichten drei Stadien des Multiplen Myeloms in Abhängigkeit der  $\beta$ 2-Mikroglobuline und des Albuminanteils im Blutserum.<sup>[48]</sup>

ISS-Stadium	$\beta$ 2-Mikroglobulin	Serumalbumin	Prognose
I	< 3.5 mg/L	$\geq$ 3.5 g/dL	62 Monate
II	< 3.5 mg/L	< 3.5 g/dL	44 Monate
	3.5 - 5.5 mg/L	-	
III	> 5.5 mg/L	-	29 Monate

Im Allgemeinen sind die Prognosen bei Diagnose eines Multiplen Myeloms recht mäßig, da die Krankheit bereits ab einem sehr frühen Stadium als unheilbar gilt. Lediglich bei jüngeren Patienten, die nur an einem solitären Plasmozytom leiden, kann durch eine Hochdosis-Chemotherapie und anschließender allogener Knochenmarktransplantation geeigneter Spenderzellen eine Heilung erzielt werden.<sup>[49,50]</sup> Bei allen anderen Fällen zielt die Therapie lediglich darauf ab, einen Progress der Erkrankung so weit wie möglich einzudämmen.<sup>[38]</sup> Dabei richtet sich die Medikation zum einen nach den Begleiterkrankungen (CRAB-Symptome) der Patienten, zum anderen nach dem allgemeinen Gesundheitszustand und dem Alter des Erkrankten.<sup>[38,47,51]</sup> Bei Patienten über 70 Jahren ist eine autologe Stammzellentransplantation meist ausgeschlossen, während diese bei jüngeren Menschen in einem klinisch guten Allgemeinzustand in Kombination mit einer Hochdosis-Kombinationstherapie mittlerweile standardmäßig angewendet wird.<sup>[38,52]</sup>

Die Bandbreite der therapeutischen Wirkstoffe hat sich in den letzten Jahren vervielfacht und durch deren Kombination konnte die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten bis zum 75. Lebensjahr um über 50% gesteigert werden.<sup>[53]</sup> Eine Standardmedikation wird laut der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) bislang nur bedingt vorgegeben, da sich eine Vielzahl der Pharmazeutika noch in unterschiedlichen Phasen von klinischen Studien befindet und noch keine finalen Vergleiche der Behandlungsmöglichkeiten gezogen werden konnten.<sup>[38]</sup> Allerdings gibt es eine kleine Anzahl an unterschiedlichen Wirkstoffklassen, die in den letzten Jahren vermehrt zum Einsatz kamen und gute Ergebnisse lieferten. Hierzu zählen zum einen Zytostatika wie Melphalan (**5**) oder auch Cyclophosphamid (**6**) (Abbildung 5).<sup>[38]</sup> Beide Wirkstoffe sind Alkylanzien, die Alkylgruppen in die DNA der Zellen einbauen und dadurch deren Apoptose

herbeiführen.<sup>[54,55]</sup> Melphalan (**5**) wird bereits seit den 1960er Jahren verwendet, ist aber nach wie vor eine wichtige und häufig eingesetzte Substanz in der Bekämpfung des Multiplen Myeloms.<sup>[56]</sup> Neben den Zytostatika haben Immunsuppressiva wie Prednison (**7**) oder Dexamethason (**8**) (Abbildung 5) Einzug in die Therapie des Multiplen Myeloms erhalten.<sup>[38,56]</sup>

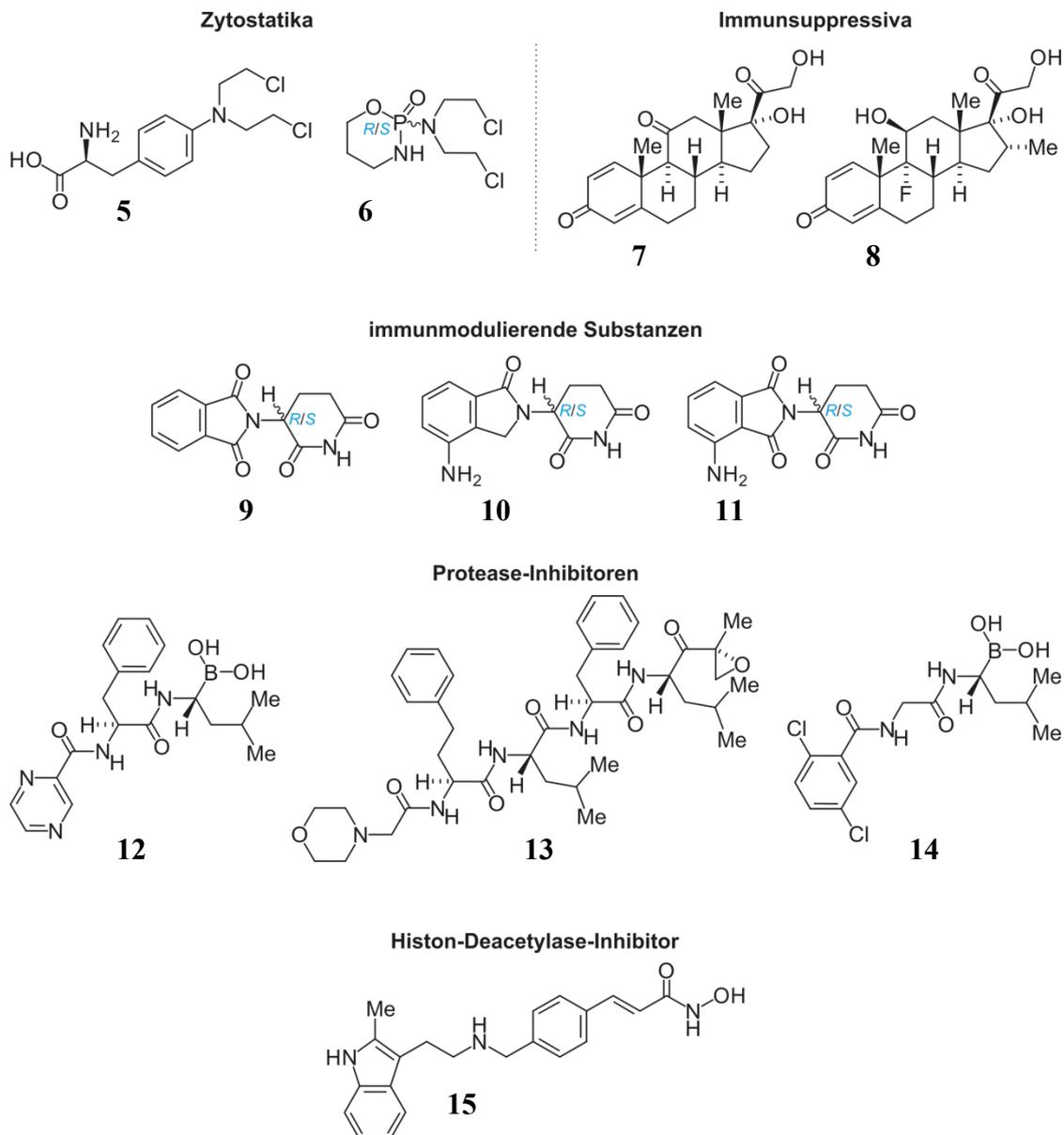


Abbildung 5. Gängige Medikamente, die in Kombinationstherapien gegen das Multiple Myelom verabreicht werden, nach Wirkstoffklassen geordnet: Melphalan (**5**), Cyclophosphamid (**6**), Prednison (**7**), Dexamethason (**8**), Thalidomid (**9**), Lenalidomid (**10**), Pomalidomid (**11**), Bortezomib (**12**), Carfilzomib (**13**), Ixazomib (**14**) und Panobinostat (**15**).<sup>[38]</sup>

Des Weiteren verabreicht man heutzutage immer häufiger immunmodulierende Substanzen wie Thalidomid (**9**), Lenalidomid (**10**) und Pomalidomid (**11**) (Abbildung 5).<sup>[38,56]</sup> Thalidomid (**9**), das aufgrund seiner vielfältigen Wirkweisen in einem breiten Anwendungsgebiet Einzug erhielt, erlangte durch den Contergan-Skandal in den 1960er Jahren in Deutschland traurige Berühmtheit, als es unter dem Handelsnamen Contergan als vermeintlich Nebenwirkungsfreies Schlafmittel rezeptfrei vertrieben wurde und zu Missbildungen bei Neugeborenen führte.<sup>[57,58]</sup> Zur Therapie des Multiplen Myeloms können außerdem unterschiedliche Protease-Inhibitoren wie Bortezomib (**12**), Carfilzomib (**13**) und Ixazomib (**14**) verwendet werden oder auch Histon-Deacetylase-Inhibitoren wie Panobinostat (**15**) (Abbildung 5).<sup>[38]</sup> All diese Wirkstoffe werden in der Regel nicht einzeln, sondern in Kombination verabreicht. In Europa sind die Therapieschemata Dexamethason (**8**), Thalidomid (**9**) und Bortezomib (**12**) sowie Cyclophosphamid (**6**), Dexamethason (**8**) und Bortezomib (**12**) am gängigsten.<sup>[59]</sup> Aber auch andere Zusammensetzungen werden regelmäßig eingesetzt, wobei eines der beiden Immunsuppressiva - Prednison (**7**) oder Dexamethason (**8**) - stets Bestandteil der von der ESMO genannten Kombinationstherapien ist.<sup>[38,59-62]</sup>

Verläuft die Hochdosis-Kombinationstherapie erfolgreich, folgt eine autologe Stammzellentransplantation mit dem Ziel der vollständigen Remission.<sup>[38]</sup> Dennoch kommt es bei fast allen Patienten nach einigen Jahren zur Rezidivkrankung. Auch wenn in Europa bei einem Rückfall nach wie vor die Kombination aus Dexamethason (**8**) und Bortezomib (**12**) am häufigsten verabreicht wird, setzt man neuerdings vermehrt Wirkstoffe ein, die bei der Erstlinientherapie nur eine untergeordnete Rolle spielen wie Pomalidomid (**11**), Carfilzomib (**13**), Ixazomib (**14**) und Panobinostat (**15**).<sup>[38,63]</sup> Des Weiteren wird bei der Therapie der Rezidivkrankung neuerdings auch auf monoklonale Antikörper wie Elotuzumab und Daratumumab zurückgegriffen, jedoch bleibt die Prognose bei einem Rückfall weiterhin sehr schlecht.<sup>[38,64-66]</sup>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Multiple Myelom nach wie vor zu den unheilbaren Krebserkrankungen zählt. Die Prognosen hängen sehr stark vom Allgemeinzustand des einzelnen Patienten bei Erstdiagnose ab, da neben dem Fortschreiten der Erkrankung auch die klinische Gesamtverfassung eine entscheidende Rolle spielt.<sup>[38]</sup> Mit Hilfe von neuen Medikamenten gelingt es in der jüngsten Vergangenheit jedoch recht häufig, eine nahezu vollständige oder vollständige Remission zu erreichen und den Patienten damit über mehrere Jahre hinweg ein normales Leben zu ermöglichen, bis es dann zum erneuten

Ausbruch kommt. Vorhersagen, wann es zum Rezidiv kommt, lassen sich nur schwer treffen, jedoch verläuft die Krankheit ab dem Zeitpunkt der Wiederkehr in der Regel recht zügig tödlich.<sup>[38]</sup> Aus diesem Grund ist es nach wie vor von besonderem Interesse, neue Wirkstoffe zur Bekämpfung dieser Krankheit zu entwickeln.

### 3 Biotinylierung von Dioncochinon B

#### 3.1 *Dioncochinon B: Biosynthese, Isolierung, Synthese, Eigenschaften und Chancen*

Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae sind in der Phytochemie vor allem durch die Vielzahl an Naphthylisochinolin-Alkaloiden bekannt, die bislang nur aus Vertretern dieser beiden Pflanzenfamilien isoliert wurden und teilweise hervorragende Aktivitäten gegen unterschiedliche Krankheitserreger zeigen.<sup>[11-14,67]</sup> Ein Großteil dieser einzigartigen Naturstoffe ist vor allem gegenüber Erregern von tropischen Infektionskrankheiten wirksam, wie beispielsweise der Malaria<sup>[17]</sup>, der Afrikanischen Schlafkrankheit<sup>[68]</sup> oder der Leishmaniose.<sup>[69]</sup> Neben den Naphthylisochinolin-Alkaloiden sind die Lianen dieser tropischen Pflanzenfamilien aber auch Quelle von anderen Naturstoffen, den Naphthochinonen.<sup>[27]</sup> Vertreter dieser Naturstoffklasse sind weitaus verbreiteter als die der Naphthylisochinolin-Alkaloide und lassen sich auch in anderen Pflanzen,<sup>[70]</sup> Bakterien<sup>[71]</sup> und Pilzen<sup>[72]</sup> finden. Die Bandbreite ihrer biologischen Aktivität reicht dabei von antibakteriell<sup>[28]</sup> und antimykotisch<sup>[29]</sup> bis hin zu anti-Malaria<sup>[30]</sup> und anti-Tumor.<sup>[31-33]</sup> Plumbagin (**16**) und Droseron (**17**) (Abbildung 6) waren die ersten Naphthochinone, die aus den Pflanzenfamilien Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae isoliert wurden.<sup>[25,27,73-75]</sup>

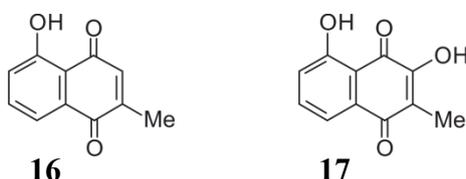
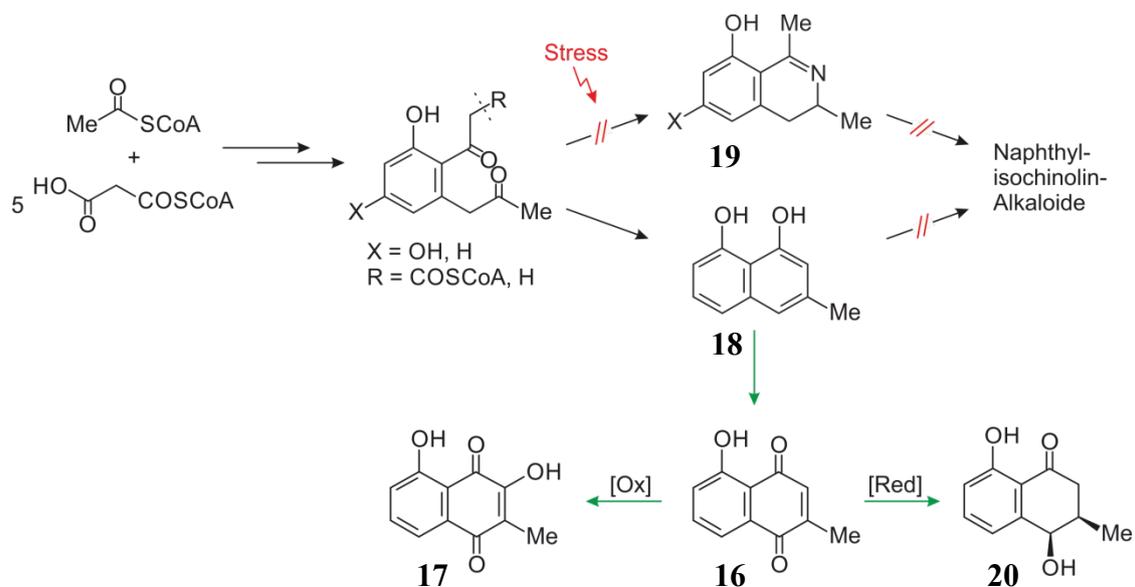


Abbildung 6. Die natürlich vorkommenden Naphthochinone Plumbagin (**16**) und Droseron (**17**).<sup>[24-26]</sup>

Die natürlichen Vertreter **16** und **17** sind Phytoalexine, die von Pflanzen dieser Familie als Antwort auf biotischen, physikalischen oder chemischen Stress gebildet werden.<sup>[25,26,73,74]</sup> Unsere Arbeitsgruppe konnte dies durch Fütterungsexperimente mit <sup>13</sup>C-Acetat an Kalluskulturen von *Ancistrocladus heyneanus* und *Triphyophyllum peltatum* zeigen.<sup>[24-26]</sup> Zunächst bilden die Pflanzen biosynthetisch das aus sechs Acetateinheiten aufgebaute Naphthalin **18** (Schema 1).<sup>[24-26]</sup>



Schema 1. Biosynthese der Naphthylisochinolin-Alkaloide über den Isochinolin-Baustein **19** und das Naphthalin **18**, das unter biotischem, physikalischem oder chemischem Stress angehäuft wird und zu Plumbagin (**16**), Isoshinanolon (**20**) oder Droseron (**17**) weiter reagiert.<sup>[24-26]</sup>

Normalerweise wird **18** im weiteren Verlauf der Biosynthese mit einem Isochinolin-Baustein **19** zu Naphthylisochinolin-Alkaloiden verknüpft (Schema 1).<sup>[23]</sup> Unter Stress wird jedoch die Bildung der Isochinolinhälfte **19** blockiert, so dass **18** nicht mehr gekuppelt werden kann und in der Pflanze angehäuft wird. Darauf reagiert die Pflanze mit der Oxidation von **18** zu Plumbagin (**16**), das anschließend zu Isoshinanolon (**20**) reduziert oder zu Droseron (**17**) oxygeniert werden kann (Schema 1).<sup>[23-26]</sup>

Vor ca. einem Jahrzehnt ist es unserer Arbeitsgruppe gelungen, Kallus-Kulturen von *T. peltatum* unter aeroben und somit oxidativen Bedingungen zu kultivieren, so dass die Pflanze neben den bekannten Naphthochinonen **16** und **17** auch noch höher oxygenierte Vertreter produzierte.<sup>[27,34]</sup> Als Ergebnis erhielt man dabei die neuen Naturstoffe Dioncochinon A (**3**) und B (**4**) (Abbildung 7) sowie die Ancistrochinone B-F (**21-25**).<sup>[27]</sup> Im Jahre 2011 wurden dann mit den Dioncochinonen C (**26**), D (**27**) und E (**28**) (Abbildung 7) drei weitere bis dato unbekannte Naphthochinone aus der Pflanzenfamilie der Dioncophyllaceae isoliert.<sup>[34]</sup>

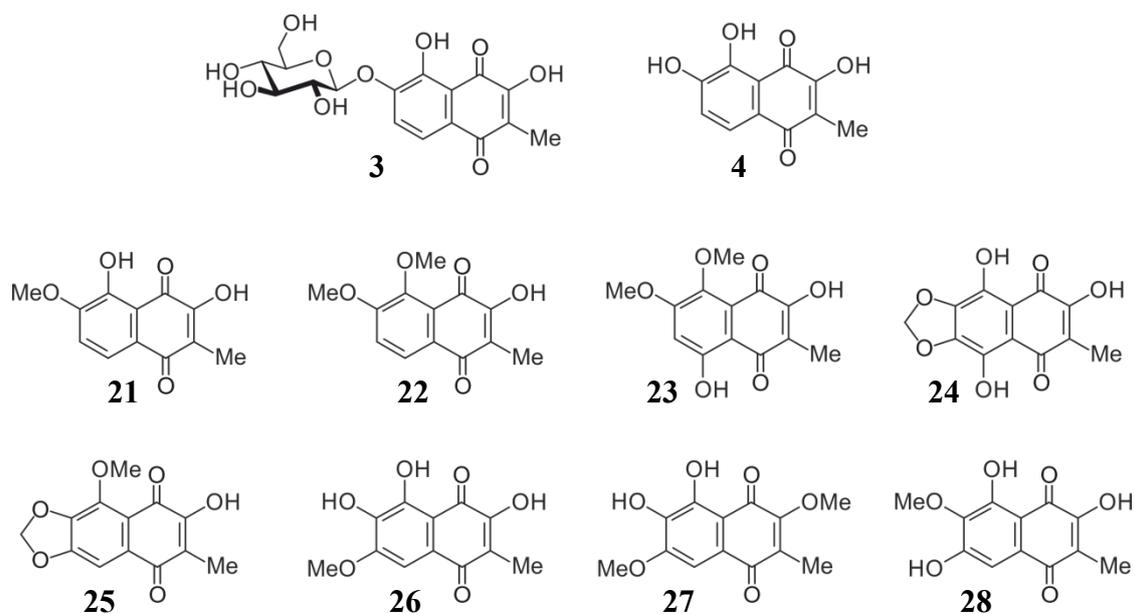
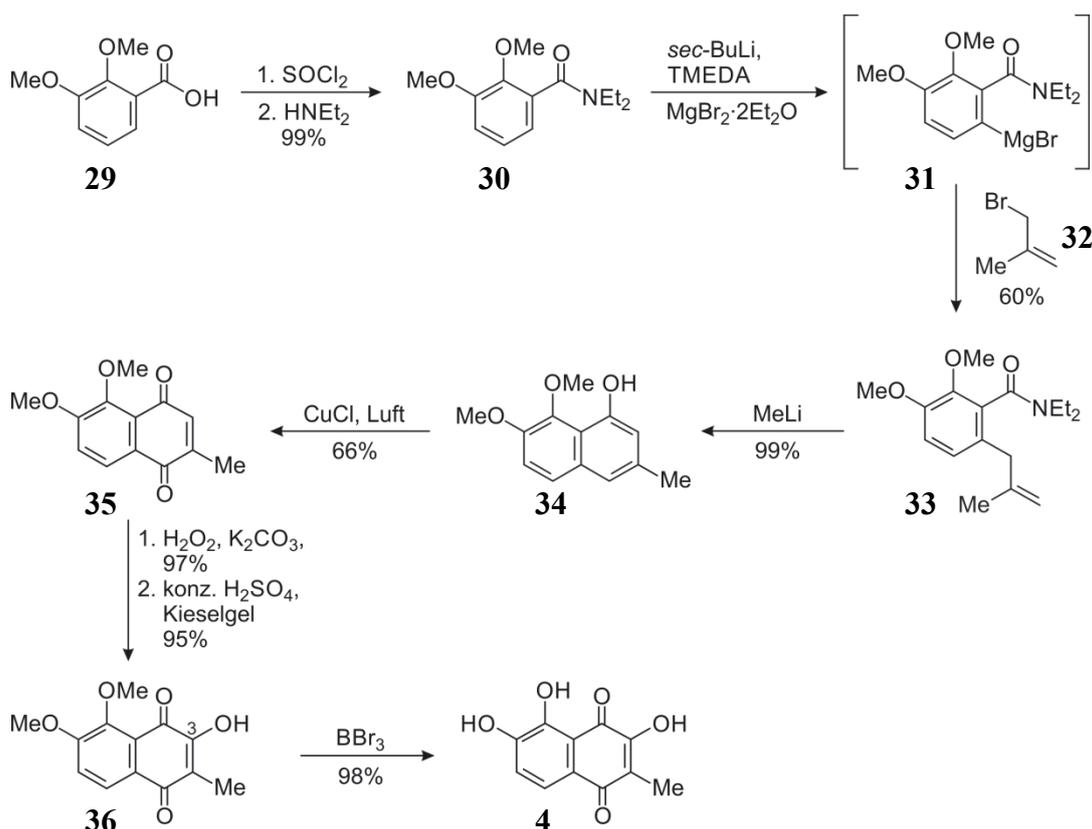


Abbildung 7. Die ersten höher oxygenierten Naphthochinone aus *T. peltatum*: Dioncochinon A (**3**) und B (**4**), sowie die Ancistrochinone B-F (**21-25**) und die etwas später entdeckten Dioncochinone C-E (**26-28**).<sup>[27,34]</sup>

Neben der Isolierung und Charakterisierung dieser interessanten Naturstoffe beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe auch mit deren Synthese und hat beispielsweise für Dioncochinon B (**4**) drei verschiedene Syntheserouten entwickelt.<sup>[34]</sup> Die Methode der Wahl startet mit der Benzoesäure **29** (Schema 2), die zunächst in das Säureamid **30** umgesetzt wird. Durch anschließende *ortho*-Lithiierung und Transmetallierung erhält man das Grignard-Reagenz **31** (Schema 2), das zusammen mit 3-Brom-2-methylpropen (**32**) das Carbonsäureamid **33** in einer Ausbeute von 60% liefert. Im Weiteren wird **33** in einer Cyclisierungsreaktion mit Methylolithium als Base zu dem Naphthalin-Derivat **34** (Schema 2) umgesetzt.<sup>[34,76]</sup> Auch die zwei weiteren Syntheserouten von unserer Arbeitsgruppe zielen darauf ab, den Naphthalin-Baustein **34** darzustellen.<sup>[34]</sup> Bei dem Stobbe-Kondensationsweg gelingt dies in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 48%, während man bei der Diels-Alder-Methode nur einen einzigen Reaktionsschritt (31%) benötigt.<sup>[34]</sup> Der eben im Detail beschriebene Zugang zu **34** über eine Grignard-Reaktion als Schlüsselschritt bietet allerdings mit einer Ausbeute von 59% in nur drei Stufen das beste Ergebnis.<sup>[34]</sup>



Schema 2. Synthese von Dioncochinon B (**4**) in insgesamt sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 35 %, ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzoesäure (**29**) über das Schlüsselintermediat **34**.<sup>[34]</sup>

Bei allen drei Syntheserouten wird im Weiteren das Schlüsselintermediat **34** durch Kupfer(I)-chlorid und Luftsauerstoff zum 1,4-Naphthochinon **35** (Schema 2) oxidiert.<sup>[34]</sup> Da bei der Reaktion ebenfalls das entsprechende *ortho*-Chinon gebildet wird, ergibt sich nur eine moderate Ausbeute von lediglich 66%.<sup>[34]</sup> Durch Epoxidierung und anschließende Ringöffnung wird die Sauerstofffunktion an C-3 eingeführt (Schema 2). Im letzten Schritt folgt eine Entschützung von **36** mit Bortribromid, was den Naturstoff Dioncochinon B (**4**) in einer Ausbeute von 98% liefert.<sup>[34]</sup>

Dioncochinon B (**4**) zeigt, genauso wie Dioncochinon A (**3**), eine sehr hohe Aktivität gegen Krebszellen des Multiplen Myeloms (Zelltyp INA-6) jedoch keinerlei Toxizität gegen mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBM).<sup>[27]</sup> Aus diesem Grund wurde eine Vielzahl weiterer synthetischer Analoga zu **4** hergestellt und ebenfalls auf ihre biologische Aktivität gegen Tumorzellen des Zelltyps INA-6 untersucht.<sup>[34]</sup> Tabelle 3 zeigt eine kleine Auswahl der Aktivitäten von ausschließlich natürlichen Vertretern und dem therapeutischen Standard Melphalan (**5**).<sup>[34]</sup> Darunter weist Plumbagin (**16**) mit  $0.8 \mu\text{M}$  die höchste Aktivität auf, allerdings ist **16** mit  $0.8 \mu\text{M}$  auch extrem toxisch gegenüber PBMCs. Im Gegensatz dazu zeigen alle weiteren Vertreter keinerlei Toxizität, sind jedoch auch deutlich weniger aktiv

gegen Zellen des Multiplen Myeloms. Unter den potentesten nicht-toxischen Naturstoffen findet man Dioncochinon A (**3**) und Dioncochinon C (**26**) mit  $EC_{50}$ -Werten von 29  $\mu$ M bzw. 14  $\mu$ M. Das insgesamt beste Resultat lieferte jedoch Dioncochinon B (**4**) mit einer Aktivität von 11  $\mu$ M gegenüber Zellen des Multiplen Myeloms und gleichzeitig keinerlei Toxizität gegen PMBCs.<sup>[34]</sup>

Tabelle 3.  $EC_{50}$ -Werte in [ $\mu$ M] einiger ausgewählter natürlicher Naphthochinone (**3**, **4**, **16**, **17**, **21**, **22**, **26-28**) und Melphalan (**5**), gegen Zellen des Multiplen Myeloms des Typs INA-6 und gegen mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC). Die Bestimmung der lebensfähigen Zellen erfolgte durch V-FITC/PI-Markierung.<sup>[34]</sup>

	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>5</b>
INA-6	29	11	0.8	>100	>100	>100	14	80	100	2
PBMC	ND	ND	0.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3

ND: nicht detektierbar.

Um mehr über den Wirkmechanismus von Dioncochinon B (**4**) zu erfahren und um gegebenenfalls einen noch aktiveren Wirkstoff entwickeln zu können, ist vor allem das Target von **4** von besonderem Interesse. Für die Identifizierung des Wirkorts erschienen im Rahmen dieser Arbeit die Biotinylierung von Dioncochinon B (**4**) und anschließende Wirkstoff-Target-Untersuchungen durch *nano*LC-MS/MS-Analyse geeignete Mittel.

### 3.2 Konzept der Target-Identifizierung durch Biotinylierung

Essentiell für die Aufklärung des Wirkmechanismus ist die Identifizierung des Targets.<sup>[39-41]</sup> Dieses wird immer häufiger bestimmt, indem biologisch aktive Moleküle mit Affinitätssonden ausgestattet und damit zelluläre Bindungspartner isoliert und durch massenspektrometrische Untersuchungen identifiziert werden.<sup>[39,40]</sup> Eine typische Affinitätssonde ist Biotin, welches eine starke nicht-kovalente Interaktion mit Streptavidin zeigt.<sup>[77]</sup> Verknüpft man Biotin über einen Linker mit einem Wirkstoff wie Dioncochinon B (**4**), so besteht die Möglichkeit, das molekulare Target über den in Abbildung 8 dargestellten Komplex zu isolieren und durch *nano*LC-MS/MS-Analyse zu identifizieren.<sup>[39-41,77]</sup>

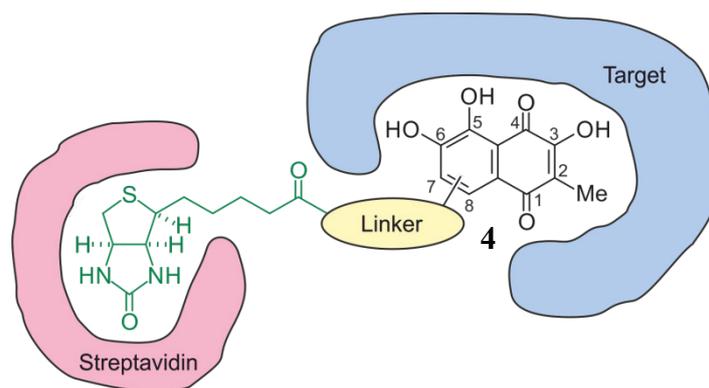


Abbildung 8. Schematische Darstellung des Komplexes aus Dioncochinon B (4), das mit einem zellulären Target interagiert und über einen Linker mit Biotin (grün) verknüpft ist, welches wiederum eine hohe Affinität zu Streptavidin aufweist.

Der Linker dient hierbei in erster Linie als eine Art Platzhalter, damit sich das zelluläre Target und Streptavidin bei deren jeweiliger Interaktion mit Dioncochinon B (4) bzw. Biotin sterisch nicht behindern. Häufig ist er aber auch aus synthetischen Aspekten notwendig, beispielsweise wenn eine Verknüpfung mit dem Wirkstoff nicht direkt möglich ist.<sup>[39]</sup> Die Struktur des Linkers ist keineswegs festgelegt. So wurden bereits Alkylketten, Di- und Triethylenglykol-Ketten und Peptide eingesetzt, aber auch Weinsäure-Derivate oder Triazol-Linker wurden verwendet.<sup>[39,78]</sup> Welcher Linker für einen bestimmten Wirkstoff am geeignetsten ist, lässt sich jedoch schlecht vorhersagen.

Neben der Struktur des Linkers ist dessen Position entscheidend, damit eine Interaktion mit dem zellulären Target nicht gestört wird. Im Falle von Dioncochinon B (4) wäre eine Anbringung des Linkers über die freien OH-Gruppen an C-3, C-5 und C-6 zwar denkbar einfach, jedoch haben erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gezeigt, dass die freien Sauerstofffunktionen vermutlich essentiell für die gute biologische Aktivität von 4 sind.<sup>[34]</sup> Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, den Linker über die 7- oder 8-Position einzuführen.

### 3.3 Grenzen der Schlüsselverbindung

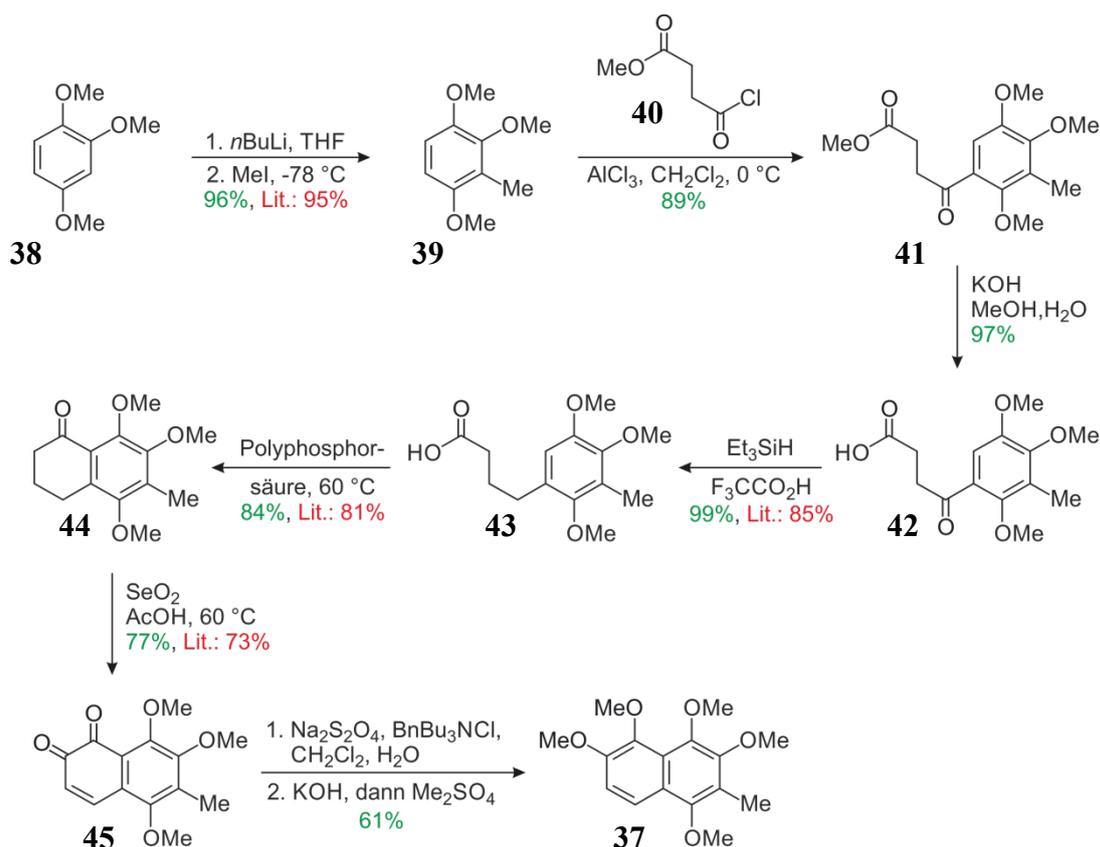
Um die sterischen und elektronischen Eigenschaften und die damit verbundene biologische Aktivität von Dioncochinon B (4) so wenig wie möglich zu beeinflussen, sollte der Linker beginnend mit einer kurzen Kohlenstoffkette von mindestens einer Ethylen-Einheit an 4 gebunden sein. Die hierfür nötige C-C-Verknüpfung zwischen Aromat und entsprechendem Linker sollte am einfachsten durch eine Friedel-Crafts-Alkylierung oder auch durch eine Friedel-Crafts-Acylierung mit anschließender Reduktion der Ketofunktion darstellbar sein.

Da jedoch Dioncochinon B (**4**) aufgrund der drei sensitiven Hydroxygruppen ungeeignet für derartige Reaktionen erschien, wurde im Jahre 2013 im Rahmen meiner Masterarbeit erstmals das Naphthalin **37** (Schema 3) synthetisiert.<sup>[79]</sup> Verbindung **37** kann als geschütztes Dioncochinon-B-Derivat angesehen werden, da durch Abspaltung der Methoxy-Schutzgruppen und anschließende Autoxidation an Luft Dioncochinon B (**4**) erhalten werden sollte (Schema 3).<sup>[79]</sup> Man ging davon aus, dass **37** auch nach Funktionalisierung mit einem Linker die beschriebene Reaktivität aufweisen würde.



Schema 3. Das Pentamethoxynaphthalin **37**, das durch Entschützung und spontane Oxidation Dioncochinon B (**4**) ergeben sollte.

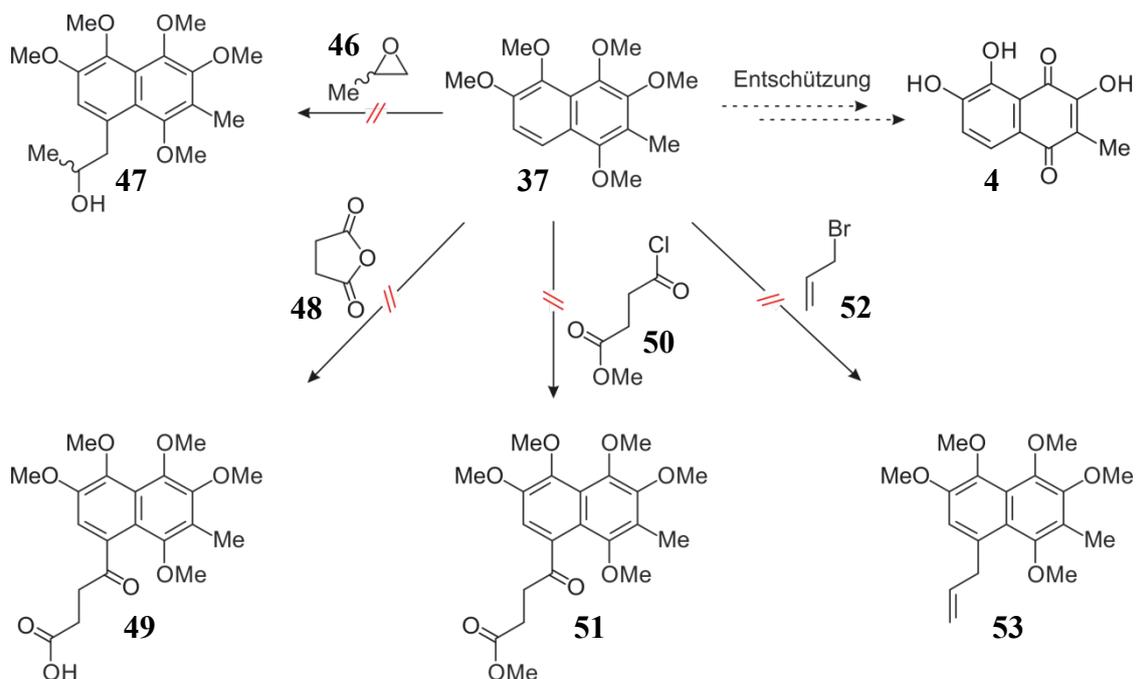
Die Synthese des Naphthalins **37** im Rahmen meiner Masterarbeit startete ausgehend von 1,2,4-Trimethoxybenzol (**38**) (Schema 4). Methylierung durch Lithiierung (Directed *ortho*-Metalation) und anschließende Umsetzung mit Methyljodid lieferten **39** in einer Ausbeute von 96%.<sup>[80]</sup> Das elektronenreiche Benzolderivat **39** wurde dann mit dem Säurechlorid **40** in einer Friedel-Crafts-Acylierung umgesetzt und man erhielt den Ester **41**.<sup>[81]</sup> Verseifung mit Kaliumhydroxid zu **42** und Reduktion der Ketofunktion mit Triethylsilan ergaben die Carbonsäure **43** (Schema 4).<sup>[81]</sup>



Schema 4. Synthese des Naphthalin-Derivats **37** in sieben Stufen, ausgehend von 1,2,4-Trimethoxybenzol (**38**), mit einer Gesamtausbeute von 32%.

Im Weiteren wurde durch eine Cyclisierungsreaktion mit Polyphosphorsäure das Tetralon **44** synthetisiert, das im nächsten Schritt mit Selendioxid zum *ortho*-Chinon **45** oxidiert wurde.<sup>[81]</sup> Diese literaturbekannte Route lieferte **45** in sechs Reaktionsschritten in einer Gesamtausbeute von 53% (Lit. 44%).<sup>[80,81]</sup> Danach wurden die Ketofunktionen von **45** in einem Zweiphasen-System aus Wasser und Dichlormethan reduziert und das entstandene *ortho*-Hydrochinon wurde *in situ* methyliert, so dass man das gewünschte Pentamethoxynaphthalin **37** erhielt, welches im Weiteren funktionalisiert werden sollte.<sup>[79]</sup>

Damalige erste Untersuchungen hatten allerdings ergeben, dass **37** weder in einer Friedel-Crafts-Alkylierung mit dem Epoxid **46** (Schema 5), unter Verwendung starker Lewis-Säuren wie BF<sub>3</sub>, zum entsprechenden Naphthalin **47**, noch in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Bernsteinsäureanhydrid (**48**) zur Säure **49** oder auch mit dem noch reaktiveren Säurechlorid **50** zum entsprechenden Ester **51** reagierte.<sup>[79]</sup>



Schema 5. Versuche zur Reaktivität des geschützten Dioncochinon-B-Derivats **37** mit den Alkylierungsreagenzien **46** und **52** sowie den Acylierungsreagenzien **48** und **50**.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Reaktivität von **37** nun noch ausführlicher erforscht. Zum einen wurden für die eben beschriebenen Friedel-Crafts-Reaktionen weitere starke Lewis-Säuren wie beispielsweise Indium(III)-chlorid eingesetzt,<sup>[82]</sup> zum anderen wurden weitere Alkylierungsreagenzien wie Allylbromid (**52**) (Schema 5) zur Synthese von **53** untersucht. Eine Umsetzung konnte jedoch nie beobachtet werden, vielmehr wurde stets **37** reisoliert. Auch eine Metallierung von **37** mit *n*-Butyllithium und anschließende Zugabe der eben genannten Alkylierungs- (**46**, **52**) oder Acetylierungs-Reagenzien (**48**, **50**) blieb erfolglos und lieferte ausschließlich Zersetzungsprodukte.

Dieses Ergebnis war nicht zu erwarten, da der Aromat mit seinen fünf Methoxygruppen sehr elektronenreich wirkt und somit für elektrophile aromatische Substitutionen ( $S_{EAr}$ ) wie Friedel-Crafts-Alkylierungen und -Acylierungen bestens geeignet erschien. Schließlich findet im ersten Schritt einer  $S_{EAr}$  stets ein elektrophiler Angriff der  $\pi$ -Elektronen aus dem HOMO des Aromaten auf das LUMO des Elektrophils unter Ausbildung eines Wheeland-Komplexes statt.<sup>[83,84]</sup> Die Lage des HOMO spielt dabei für die Reaktivität der Verbindung eine entscheidende Rolle.

Computergestützte Dichtefunktionalrechnungen (DFT-Rechnungen), durchgeführt von Dr. T. Bruhn, zeigten, dass das HOMO A von **37** (Abbildung 9) fast über das gesamte Molekül verteilt ist, lediglich die Positionen 7, 9 und 10 sind davon ausgeschlossen. Auf Grundlage der

DFT-Rechnungen würde man eine erhöhte Reaktivität des aromatischen Systems in Position 8 erwarten, da alle anderen Positionen entweder bereits substituiert und damit sterisch abgeschirmt sind oder eben keinen Orbitalkoeffizienten aufweisen.

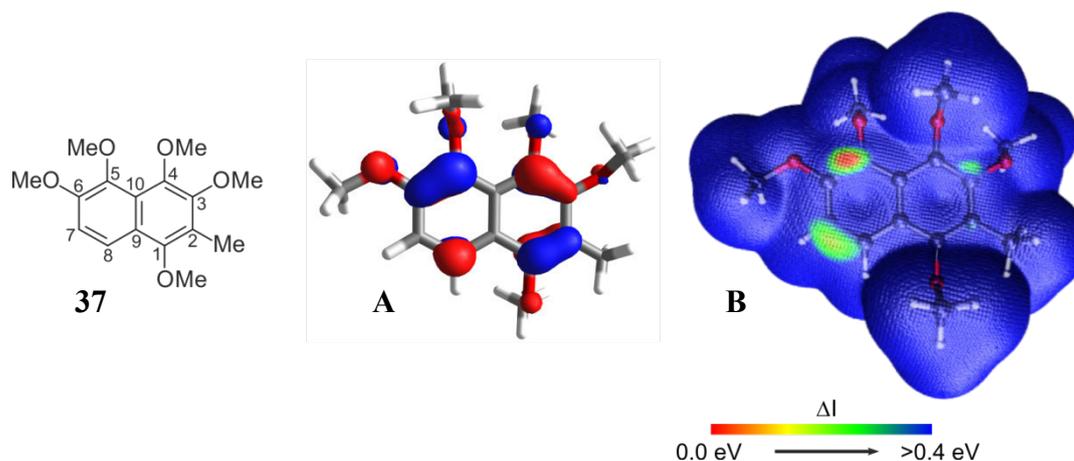


Abbildung 9. Graphische Darstellung des HOMO's **A** von **37** auf Grundlage von Dichtefunktionalrechnungen sowie die Abbildung der ALIEs **B** von **37**.

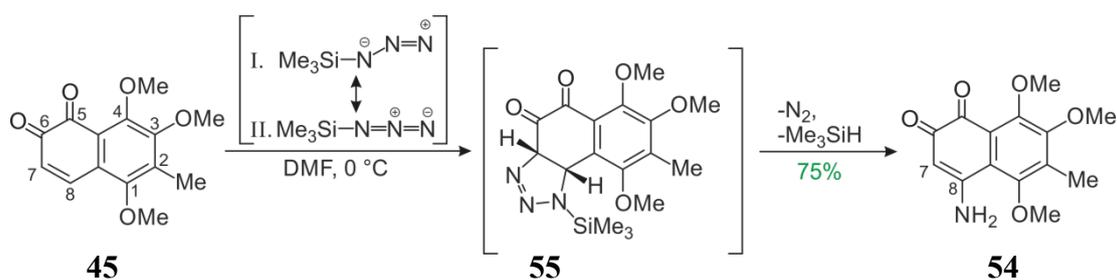
Allerdings hatten Cockroft *et al.* 2013 gezeigt,<sup>[85]</sup> dass die FMO-Theorie nur sehr schlecht geeignet ist, um Reaktivitäten an aromatischen Systemen vorherzusagen. Deutlich besser geeignet sind "average local ionization energies" (ALIEs, **B**), die daher ebenfalls berechnet wurden (Abbildung 9).<sup>[85-87]</sup> ALIEs erfassen allerdings nur die rein elektronischen Effekte, die sterischen Effekte werden ignoriert und müssen gegebenenfalls abgeschätzt werden. Mit Hilfe von ALIEs kann wesentlich genauer vorhergesagt werden, an welcher Stelle in einem Aromaten die Nucleophilie am größten und somit eine Reaktion am wahrscheinlichsten ist.<sup>[85]</sup> Im Falle von **37** könnte man eine Substitution an der 5-Position erwarten, da hier, erkennbar an der rot eingefärbten Oberfläche, die Ionisierungsenergie am geringsten ist. Diese Position ist allerdings sterisch durch die Methoxygruppen an C-4, -5 und -6 stark abgeschirmt. Das zweitniedrigste Energieminimum befindet sich ziemlich exakt zwischen C-7 und C-8, was für einen ausgeprägten Doppelbindungscharakter spricht. Deshalb würde hier eine Additionsreaktion anstelle einer Substitutionen zu erwarten sein.<sup>[85]</sup>

Verbindung **37** war also nur auf den ersten Blick für eine Substitution an C-7 oder C-8 geeignet, die ALIE-Rechnungen zeigten jedoch eindeutig, dass dies nicht der Fall war. Roush *et al.* waren 2001 bei gleichem Substitutionsmuster an C-1 und C-2 ebenfalls an einer Friedel-Crafts-Acylierung an der 8-Position gescheitert, allerdings war dabei der sterische Anspruch aufgrund eines MOM-geschützten Sauerstoffs substituenten an C-7 zusätzlich erhöht gewesen.<sup>[88]</sup>

Da die Einführung einer Kohlenstoffkette über die 8-Position des zu unreaktiven oder sterisch zu anspruchsvollen Naphthalins **37** scheiterte, wurde versucht, die Vorstufe **45** an entsprechender Position zu funktionalisieren. Zwar ging man davon aus, dass auch die 8-Position des *ortho*-Naphthochinons **45** aufgrund der Methoxygruppe an C-1 sterisch stark gehindert war, jedoch sollte sich die Reaktivität im Vergleich zu **37** stark ändern, da die Bindung zwischen C-7 und C-8 einen viel höheren Doppelbindungscharakter besitzen sollte.

### 3.4 Biotinylierung durch Click-Chemie

Aufgrund seiner Struktur kam für das *ortho*-Naphthochinon **45** für eine Funktionalisierung an der 8-Position keine typische Aromatenchemie wie die Friedel-Crafts-Reaktionen in Frage. Von der Doppelbindung zwischen C-7 und C-8 war vielmehr eine Olefin-Reaktivität zu erwarten, weshalb sich eine Vielzahl anderer Optionen bot, um eine Funktionalität an C-8 einzuführen. Dennoch wurde auch bei **45** die 8-Position von der Methoxygruppe an C-1 sterisch gehindert. Nucleophile Angriffe, wie beispielsweise von einem Kupferorganyl an ein Michael-System, wären also vermutlich gescheitert. Die Aminierung von **45** in Anlehnung an Harvey *et al.*, um eine Funktionalisierung an C-8 einzuführen, verlief jedoch erfolgreich und lieferte das *ortho*-Naphthochinon **54** (Schema 6) mit einer freien Aminogruppe an C-8.<sup>[89]</sup> Die Reaktion verlief vermutlich über das Intermediat **55** (Schema 6), das wahrscheinlich durch eine [2+3]-Cycloaddition mit Trimethylsilylazid gebildet wurde und unter Abspaltung von Stickstoff zum Amin **54** zerfiel, welches in einer Ausbeute von 75% erhalten wurde.<sup>[90,91]</sup>



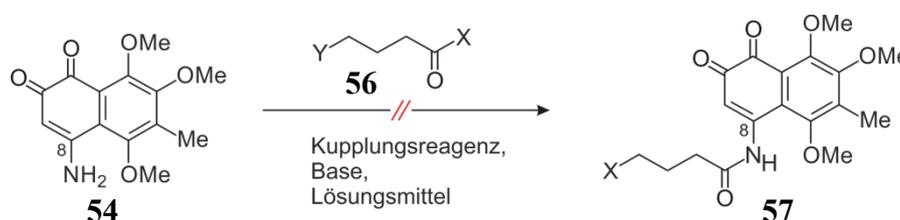
Schema 6. Synthese des Amins **54** ausgehend von dem *ortho*-Naphthochinon **45** über das postulierte Intermediat **55**.

Diese Reaktion war offensichtlich sterisch weniger anspruchsvoll als die beschriebenen  $S_EAr$ -Versuche aus Kapitel 3.3. Vermutlich spielten aber auch andere Faktoren eine entscheidende Rolle. Möglicherweise wurde die Reaktion durch eine elektrostatische Anziehung der Reaktanden dirigiert. Ebenso ist es denkbar, dass die Orbitalkoeffizienten der

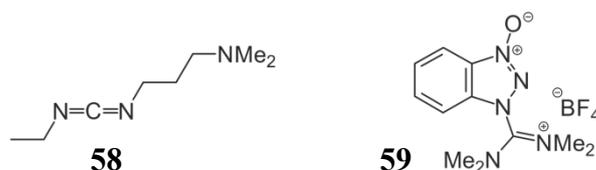
Reaktionsteilnehmer für die Regioselektivität verantwortlich sind, schließlich erhielt man ausschließlich **54** und nicht das entsprechende Regioisomer mit Aminfunktion an C-7.

Nach erfolgreicher Funktionalisierung an C-8 sollte ein Linker über das freie Amin eingeführt werden. Ideal hierfür erschien eine Carbonylverbindung wie **56** (Tabelle 4), die über eine Säureamid-Bindung an **54** geknüpft werden sollte und am anderen Ende der Kette eine Funktionalität besitzen sollte, um mit einem Biotin-Derivat zu reagieren. Das entsprechende Säureamid **57** wurde jedoch trotz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen nicht erhalten.

Tabelle 4. Ausbleibende Reaktionen des *ortho*-Naphthochinons **54** mit **56** unter verschiedenen Bedingungen zum entsprechenden Säureamid **57**, sowie Strukturen der Kupplungsreagenzien EDC (**58**) und TBTU (**59**).



Nr.	X	Y	Kupplungsreagenz	Base	Lösungsmittel	Temperatur
1	OH	NHBoc	EDC	D'PEA	DMF	RT-80 °C
2	OH	NHBoc	TBTU	D'PEA	DMF	RT-80 °C
3	Cl	Br	-	D'PEA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT-reflux

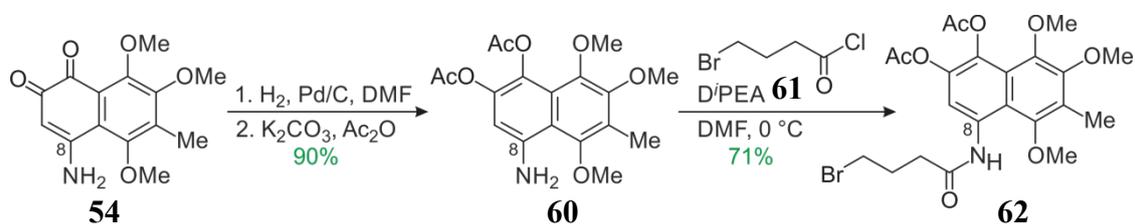


Zunächst wurde versucht, **54** mit der Carbonsäure **56** (Tabelle 4: Eintrag 1), die endständig ein Boc-geschütztes Amin trägt, umzusetzen. Eine klassische Peptidsynthese mit EDC (**58**) zur Aktivierung der Säurefunktion blieb jedoch auch bei höheren Temperaturen erfolglos.<sup>[92,93]</sup> Deshalb wurde im zweiten Versuch das potentere Kupplungsreagenz TBTU (**59**) (Tabelle 4: Eintrag 2) aus der Gruppe der Benzotriazole für die Synthese des Carbonsäureamids **57** verwendet.<sup>[94,95]</sup> Doch auch hierbei kam es nicht zur gewünschten Reaktion und es wurden lediglich die Edukte reisoliert. Zwar hätte es eine Vielzahl an weiteren Optionen für eine Peptidsynthese mit Hilfe von Kupplungsreagenzien gegeben, doch lassen sich oftmals nur schlecht Vorhersagen darüber treffen, welche Bedingungen für eine bestimmte Reaktion am geeignetsten sind.<sup>[93,96]</sup> Da sich Kupplungsreagenzien außerdem meist

nur in ihrer Effektivität und weniger in ihrer Aktivität unterscheiden, wären vermutlich auch Versuche mit weiteren Kupplungsreagenzien nicht erfolgreich gewesen.<sup>[93,96]</sup> Deshalb wurde in einem letzten Experiment für die Synthese von **57** das Carbonsäurechlorid **56** (Tabelle 4: Eintrag 3) eingesetzt, welches eine noch höhere Reaktivität aufweisen sollte. Aber auch hierbei wurde kein Umsatz von **54** festgestellt.

Da sterische Aspekte vermutlich nicht die Ursache für das Ausbleiben der eben beschriebenen Reaktionen waren, lag der Grund wahrscheinlich vielmehr an der Reaktivität des freienamins an C-8. Normalerweise sind NH<sub>2</sub>-Gruppen sehr elektronenreich und reagieren als starke Nucleophile. In diesem Fall stand das Amin allerdings in vinyloger Position zu der stark elektronegativen Carbonylgruppe an C-6 und war somit ein vinyloges Säureamid. Der Einfluss auf das freie Elektronenpaar des Stickstoffs war dabei offenbar so groß, dass dieses nicht mehr für einen nucleophilen Angriff auf die Carbonylfunktion von **56** zur Verfügung stand. Diese Beobachtungen deckten sich mit den Ergebnissen von Harvey *et al.*, die gezeigt hatten, dass Palladium-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierungen mit vergleichbaren vinylogenen Amiden aufgrund der herabgesetzten Nucleophilie des Stickstoffs ebenfalls scheitern.<sup>[89,97]</sup>

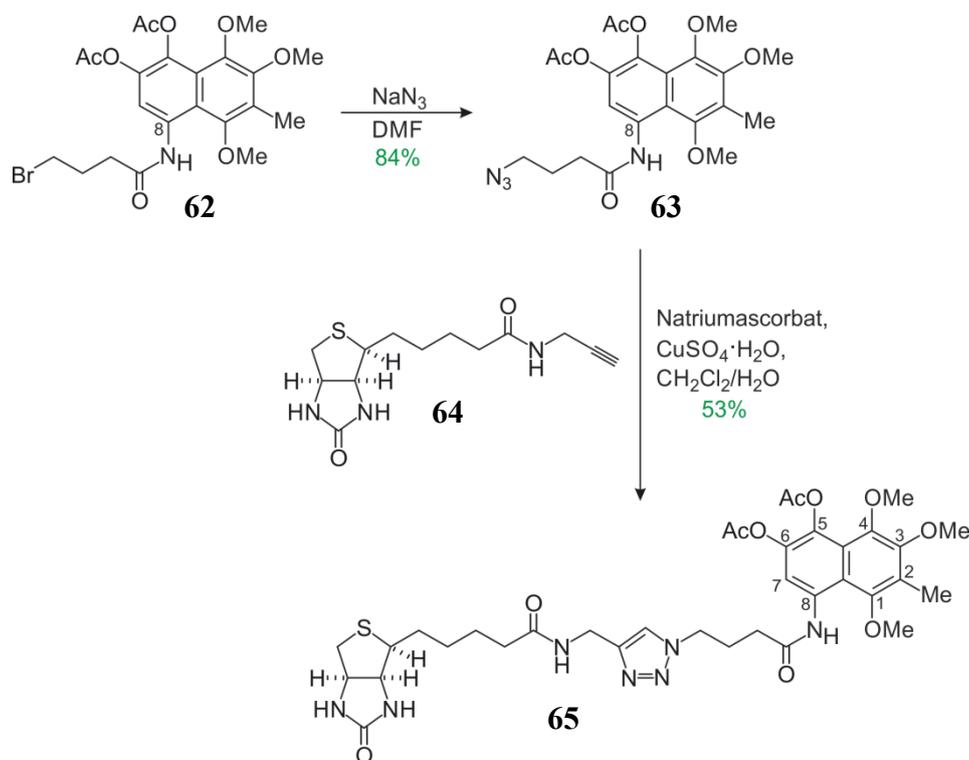
Um die Reaktivität desamins zu erhöhen, wurde im nächsten Schritt das *ortho*-Naphthochinon **54** mit elementarem Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle als Katalysator zum entsprechenden *ortho*-Hydrochinon reduziert und mit Essigsäureanhydrid *O*-acetyliert (Schema 7). Dabei erhielt man das Naphthalin-Derivat **60** in einer Ausbeute von 90%. Das Amin **60** zeigte eine deutlich höhere Nucleophilie und wurde erfolgreich mit 4-Brombutansäurechlorid (**61**) und Diisopropylethylamin als Hilfsbase zum entsprechenden Säureamid **62** umgesetzt (Schema 7).



Schema 7. Reduktion des *ortho*-Naphthochinons **54** mit elementarem Wasserstoff und *O*-Acetylierung des entstandenen *ortho*-Hydrochinon zum Naphthalin-Derivat **60** sowie dessen weitere Umsetzung mit 4-Brombutansäurechlorid (**61**) zum Naphthalin-Derivat **62**.

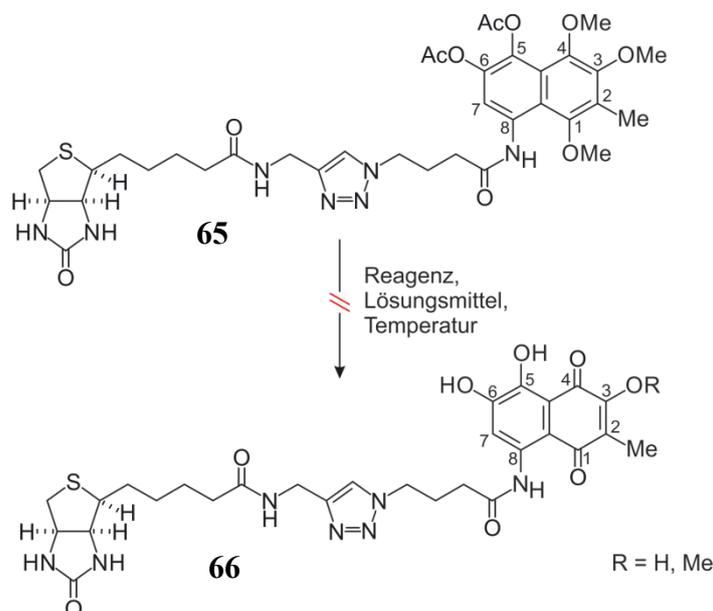
Somit wurde mit Erfolg ein Linker an C-8 eingeführt, der im Weiteren an Biotin gebunden werden sollte. Als Verknüpfungsmöglichkeit von **62** und Biotin bot sich die Huisgen-

Reaktion (Click-Reaktion) an.<sup>[98-101]</sup> Das hierfür nötige Azid wurde durch eine Substitutionsreaktion von **62** und Natriumazid hergestellt und man erhielt **63** (Schema 8) in einer Ausbeute von 84%. Dieses wurde in einer Kupfer(I)-katalysierten [3+2]-Cycloaddition mit dem literaturbekannten Biotin-Alkin **64** umgesetzt und man erhielt das biotinylierte Naphthalin **65** in einer Ausbeute von 53%.<sup>[102]</sup>



Schema 8. Synthese des Azids **63** ausgehend von dem Naphthalin-Derivat **62**, sowie die Kupfer(I)-katalysierte [3+2]-Cycloaddition von **63** und dem Biotin-Alkin **64** zum Naphthalin **65**.

Somit wurde Biotin erfolgreich über einen Triazol-Linker mit einem Naphthalin-Derivat verknüpft, welches durch Entschützung der fünf Sauerstofffunktionen Dioncochinon B (**4**) ergeben sollte. Für die Spaltung der Methoxygruppen an C-1, C-3 und C-4 waren vermutlich recht harsche Bedingungen nötig, unter welchen auch die Acetyl-Ester an C-5 und C-6 verseift werden sollten. Ein zu **65** analoges Naphthalin-Derivat, lediglich ohne Substituent an C-8, war 2009 von Pettus *et al.* mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) umgesetzt worden und hatte das entsprechende *para*-Naphthochinon geliefert, das einzig an C-3 noch geschützt vorgelegen war.<sup>[81]</sup> Eine entsprechende Reaktion mit **65** (Tabelle 5, Eintrag 1) führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **66** ( $\text{R} = \text{Me}$ ), sondern zur Zersetzung des Eduktes. Dies lag vermutlich daran, dass der Triazol-Ring der Seitenkette zu reaktiv für ein solch starkes Oxidationsmittel wie CAN ist.

Tabelle 5. Versuche zur Entschützung des Naphthalin-Derivats **65** zum gewünschten Naphthochinon **66** durch unterschiedliche Reaktionsbedingungen (Eintrag 1-5).

Nr.	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1	CAN	MeCN/H <sub>2</sub> O	0 °C	Zersetzung
2	Me <sub>3</sub> Sil	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT → reflux	keine Reaktion
3	NaSMe	DMF	RT → 120 °C	keine Reaktion → Zersetzung
4	BCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C → reflux	keine Reaktion → Zersetzung
5	BBr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C → RT	Spuren von <b>66</b> (R = H) laut LC-MS

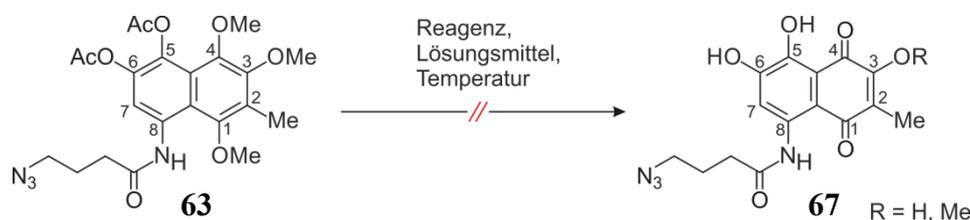
Da das Naphthalin-Derivat **65** nach Entschützung der Sauerstofffunktionen genug Oxidationspotenzial für eine Autoxidation an Luft besitzen sollte, wurden im Weiteren ausschließlich *O*-Demethylierungsreagenzien eingesetzt. Als erstes wurde das relativ milde Trimethylsilyliodid untersucht (Tabelle 5, Eintrag 2), doch selbst unter Rückfluss konnte keine Umsetzung von **65** beobachtet werden. Die etwas reaktiveren Reagenzien Natriumthiomethylat (Eintrag 3) und Bortrichlorid (Eintrag 4) führten bei niedrigen Temperaturen ebenfalls zu keiner Reaktion von **65**, während bei höheren Temperaturen Zersetzung eintrat. Zuletzt wurde für die Reaktion mit **65** Bortribromid (Tabelle 5, Eintrag 5) untersucht. Man startete die Reaktion bei -78 °C und erwärmte langsam auf Raumtemperatur. Der Fortlauf der Umsetzung wurde durch LC-MS-Analyse kontrolliert. Dabei war es einmalig gelungen, die entsprechende Masse der Zielverbindung **66** (R = H,  $m/z = 628$  [M + H]<sup>+</sup>) zu identifizieren, jedoch war das Ergebnis weder unter identischen Reaktionsbedingungen noch durch Veränderung aller erdenklichen Parameter (Reaktionszeit, Temperatur, Äquivalente, Volumen an Lösungsmittel) reproduzierbar, weshalb die Isolierung von **66** scheiterte.

Nachdem eine Vielzahl unterschiedlicher Reaktionsbedingungen für die Entschützung von **65** nicht zum gewünschten Erfolg geführt hatte, wurde dieser Zugang zu einem biotinylierten Dioncochinon-B-Derivat verworfen. Offensichtlich war die Seitenkette mit dem Triazol-Ring zu empfindlich gegenüber *O*-Demethylierungsreagenzien, die zur Zersetzung des Startmaterials führten.

### 3.5 Biotinylierung durch Peptid-Bindung

In Kapitel 3.4 wurde gezeigt, dass die Einführung einer Biotin-Seitenkette über einen Triazol-Linker zwar möglich ist, dann aber zu Problemen bei der Entschützung der Methoxygruppen führte, so dass die Synthese eine Stufe vor einer möglichen Zielverbindung scheiterte. Deshalb wurde der Fokus auf eine Route gelegt, bei der die Verknüpfung mit Biotin erst nach der Spaltung der Schutzgruppen erfolgen sollte. Für die geplante Entschützung der Vorstufe **63** zum entsprechenden Dioncochinon-B-Derivat **67** (Tabelle 6) wurden unterschiedliche Reaktionsbedingungen untersucht.

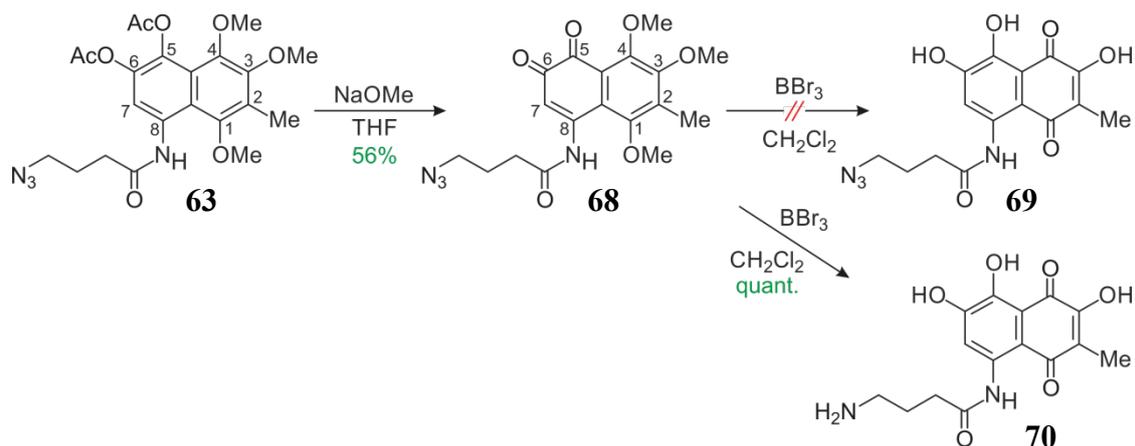
Tabelle 6. Versuche zur Entschützung des Naphthalin-Derivats **63** zum Dioncochinon-B-Derivat **67** unter Verwendung unterschiedlicher Reaktionsbedingungen (Eintrag 1-5).



Nr.	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1	CAN	MeCN/H <sub>2</sub> O	0 °C	Zersetzung
2	NaSMe	DMF	0 °C - 70 °C	keine Reaktion
3	NaSMe	DMF	≥ 75 °C	Zersetzung
4	BBr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C - 0 °C	keine Reaktion
5	BBr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	> 0 °C	Zersetzung

Wie auch unter 3.4 wurde zunächst CAN (Tabelle 6, Eintrag 1) für eine Oxidation von **63** eingesetzt, um in Anlehnung an Pettus *et al.* das Dioncochinon-B-Derivat **67** (R = Me) zu erhalten.<sup>[81]</sup> Man erhielt jedoch lediglich Zersetzungsprodukte. Ähnlich erfolglos verlief die Verwendung der *O*-Demethylierungsreagenzien Natriumthiomethylat (Eintrag 2 und 3) und Bortribromid (Eintrag 4 und 5), die als Ergebnis jeweils Produktgemische lieferten, welche weder getrennt noch charakterisiert werden konnten.

Anders als bei den Versuchen zur Entschützung des biotinylierten Naphthalins **65** unter 3.4 liegt die Ursache für die Ergebnisse in Tabelle 6 vermutlich nicht an der Seitenkette. Wahrscheinlicher ist, dass die Entschützung der fünf OH-Gruppen in einem Reaktionsschritt zu Problemen führt, weshalb im Weiteren die Schutzgruppen Schritt für Schritt entfernt werden sollten. Da Ether stabiler sind als Ester, wurden zuerst die beiden Acetoxygruppen an C-5 und C-6 abgespalten. Hierfür wurde **63** mit Natriummethanolat umgesetzt (Schema 9) und man erhielt das *ortho*-Naphthochinon **68** in einer Ausbeute von 56%.

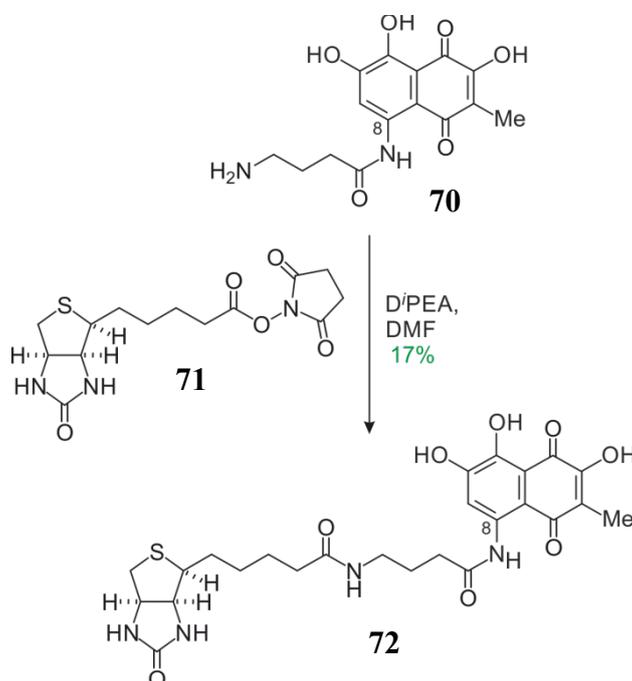


Schema 9. Entschützung des Naphthalin-Derivats **63** mit Natriummethanolat zum *ortho*-Naphthochinon **68**, das durch Umsetzung mit Bortribromid nicht das erwartete Azid **69**, sondern das *para*-Naphthochinon **70** mit einem freien Amin in der Seitenkette liefert.

Für die anschließende Spaltung der Methylether an C-1, C-3 und C-4 wurde Bortribromid eingesetzt (Schema 9). Die Reaktion wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gestartet und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erhitzt. Innerhalb von 4.5 h wurde **68** vollständig umgesetzt und lieferte ausschließlich ein Produkt. Dabei handelte es sich aber nicht um das erwartete *para*-Naphthochinon **69** mit einem Azid als Substituent am Ende der Seitenkette (Schema 9), sondern um das entsprechende Amin **70**. Eine Isolierung von **70** als Reinsubstanz mittels Säulenchromatographie oder Umkristallisation scheiterte jedoch aufgrund der geringen Stabilität von **70**. Weiter zeigte **70** eine derart hohe Löslichkeit in Wasser, dass eine Extraktion aus der wässrigen Phase als Reinigungsschritt mit jedem organischen Lösungsmittel ebenfalls fehlschlug. Nach vollständiger Umsetzung von **68** war die Zugabe von Wasser zur Hydrolyse jedoch nötig, so dass **70** im wässrigen Milieu vorlag. Lyophilisierung der wässrigen Phase führte zur Zersetzung des Produkts. Allerdings gelang es, **70** durch Filtration über  $\text{C}_{18}$ -Material zu immobilisieren und anschließend mit Methanol zu eluieren. Das organische Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt, ohne dass **70** dabei zersetzt wurde. Durch dieses Verfahren wurde **70** zumindest teilweise gereinigt.

Das tiefrote Produkt zeigte im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum jedoch Verunreinigungen, was eine detaillierte Charakterisierung nicht erlaubte. Die Methylgruppe an C-1, das aromatische Wasserstoffatom an C-7 und die  $\text{CH}_2$ -Gruppen der Seitenkette waren im Protonenspektrum jedoch klar zu erkennen.

Bislang ist es ungeklärt, wie es im Laufe der Reaktion zur Bildung des freien Amins kommt, und auch in der Literatur lassen sich hierzu keinerlei vergleichbare Ergebnisse finden. Die hochaufgelöste Masse von **70** ließ jedoch keinen Zweifel daran, dass es sich bei dem Produkt der Reaktion um das freie Amin **70** und nicht um das entsprechende Azid **69** handelte. Für die geplante Biotinylierung durch Click-Chemie hätte **70** nicht verwendet werden können, da das hierfür notwendige Azid nicht vorlag. Durch das endständige freie Amin ergaben sich jedoch andere Möglichkeiten zur Verknüpfung von **70** mit Biotin, beispielsweise in Form einer Peptidbindung. Hierfür wurde das leicht verunreinigte *para*-Naphthochinon **70** mit dem Biotin-Aktivester **71** umgesetzt und man erhielt das Naphthochinon **72** (Schema 10). Zwar betrug die Ausbeute lediglich 17%, jedoch wurde durch diesen Reaktionsschritt eines der erklärten Ziele erreicht und Dioncochinon B erstmals erfolgreich über einen Linker an C-8 mit Biotin verknüpft.



Schema 10. Umsetzung des Dioncochinon-B-Derivats **70** mit dem Biotin-Aktivester **71** zum gewünschten Zielmolekül **72**.

Für die Durchführung von Wirkstoff-Target-Untersuchungen war es essentiell, dass Dioncochinon B in der biotinylierten Form die gleiche Struktur aufwies wie die nicht-

biotinylierte Substanz und nicht etwa als Tautomer vorlag. Dieser Aspekt musste im Fall von **72** besonders beachtet werden, da aufgrund des Stickstoffsubstituenten an C-8 eine höhere Elektronendichte auf der linken Hälfte des Aromaten vorlag, als es bei dem unsubstituierten Dioncochinon B (**4**) der Fall war. Aus diesem Grund war es denkbar, dass **72** nicht als *para*-Naphthochinon (**A**) (Abbildung 10), sondern als *ortho*-Tautomer (**B**) vorlag, und die beiden Ketofunktionen auf der 'linken' Seite des Aromaten zu finden waren.

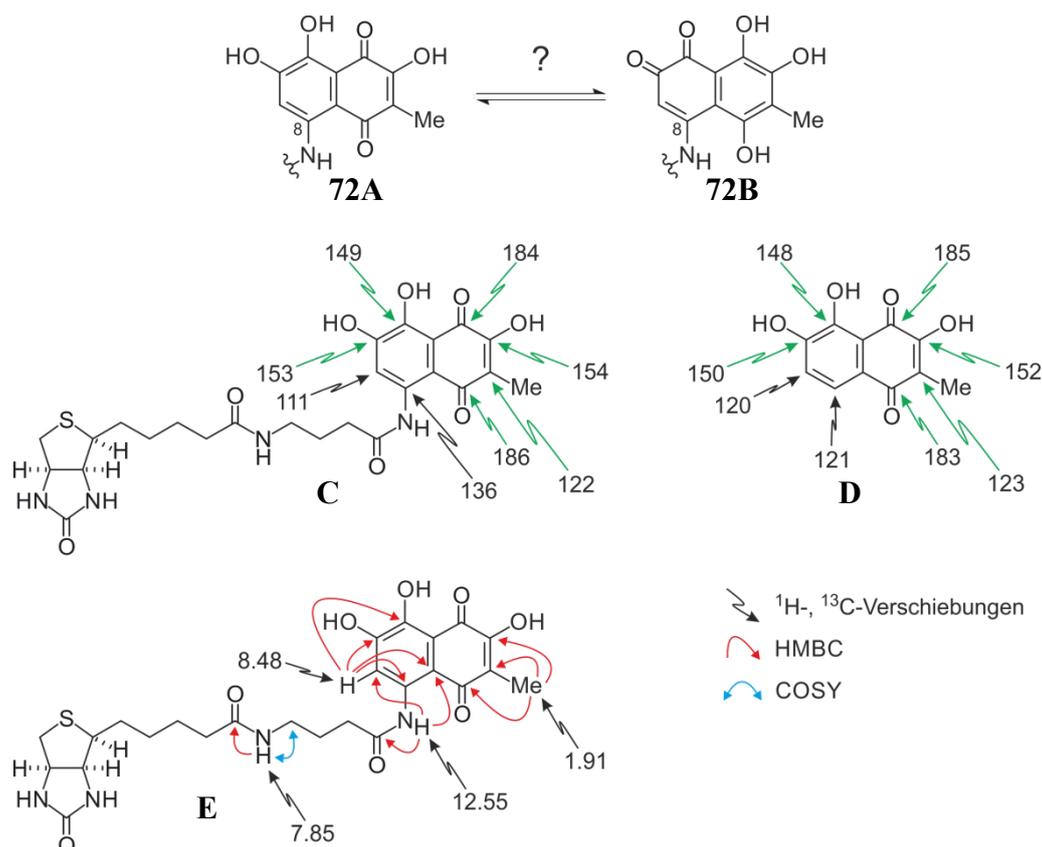


Abbildung 10. Die denkbaren *ortho*- (**A**) und *para*-Tautomere (**B**) der Zielverbindung **72**, die chemische Verschiebung ausgewählter <sup>13</sup>C-NMR-Signale (δ in ppm) von **72** (**C**) und Dioncochinon B (**4**) (**D**) und die chemische Verschiebung ausgewählter <sup>1</sup>H-NMR-Signale (δ in ppm) sowie eine Auswahl bedeutender HMBC- und COSY-Interaktionen (**E**).

Bei einem Vergleich der aromatischen Bereiche der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren von Dioncochinon B (**4**) und dem des biotinylierten Derivats **72** wiesen speziell die grün markierten <sup>13</sup>C-Signale (**C**, **D**) (Abbildung 10) eine sehr hohe Ähnlichkeit zueinander auf, was darauf schließen ließ, dass **72** als *para*-Naphthochinon vorlag. Des Weiteren zeigte das aromatische Proton von **72** mit δ = 8.48 ppm (**E**) (Abbildung 10) eine chemische Verschiebung in dem zu erwartenden Bereich des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums. Wäre die Zielverbindung als *ortho*-Naphthochinon vorgelegen, so wäre dieses <sup>1</sup>H-Signal hochfeldverschoben gewesen und etwa in dem Bereich des entsprechenden Protonensignals der *ortho*-Naphthochinon-Vorstufe **68** (δ = 7.74 ppm).

Außerdem interagierte das aromatische Proton an C-7 laut HMBC (**E**) ausschließlich wie in Abbildung 10 dargestellt und nicht mit Carbonyl-Kohlenstoffatomen, was bei dem entsprechenden *ortho*-Naphthochinon **72B** zu erwarten gewesen wäre. Zusätzlich war im HMBC (**E**) eine eindeutige Wechselwirkung zwischen den Protonen der Methylgruppe an C-2 und dem Carbonyl-Kohlenstoff C-1 zu erkennen. All diese Punkte zeigten klar, dass **72** ausschließlich als *para*-Tautomer **72A** vorlag.

Da die Wasserstoffatome der Hydroxygruppen im  $^1\text{H-NMR}$  keine Signale ergaben, wäre es ebenso denkbar gewesen, dass Biotin im letzten Reaktionsschritt über eine der drei Hydroxygruppen an C-3, C-5 oder C-6 durch eine Veresterung an das Dioncochinon-B-Derivat **70** geknüpft worden wäre. Die in Abbildung 10 (**E**) zusätzlich dargestellten Interaktionen (HMBC, COSY) des Wasserstoffatoms der neu gebildeten Peptid-Bindung mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 7.85$  ppm, zeigten jedoch eindeutig, dass es sich hierbei um die gewünschte Verknüpfung handelte.

Des Weiteren zeigte **72** im IR mit den Wellenzahlen  $\tilde{\nu} = 1636 \text{ cm}^{-1}$  und  $\tilde{\nu} = 1687 \text{ cm}^{-1}$  zwei charakteristische Banden für primäre Säureamide. Auch die massenspektrometrischen Analysen von **72** lieferten sowohl bei MALDI- ( $m/z = 569.325$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) als auch bei ESI-Experimenten (berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  569.1677; gefunden 569.1677) die erwarteten Ergebnisse. Somit wurde zweifelsfrei belegt, dass Dioncochinon B erstmalig erfolgreich über einen Linker an C-8 mit Biotin verknüpft worden war.

### 3.6 Drug-Target-Untersuchungen durch nanoLC-MS/MS-Analyse des Biotin-markierten Wirkstoffs

Die biotinylierte Zielverbindung **72** zeigte im Gegensatz zu Dioncochinon B (**4**) ( $\text{EC}_{50} = 11 \mu\text{M}$ ) keine messbare Aktivität gegenüber Multiple-Myelom-Zellen des Typs INA-6.<sup>[27]</sup> Dies erschien auf den ersten Blick negativ, da man daraus schließen konnte, dass durch die Biotinylierung die Wirkweise von **4** blockiert wurde. Ebenso wahrscheinlich war jedoch, dass die Zellpermeabilität von **72** aufgrund dessen enormer Molekülgröße nicht mehr gegeben war.<sup>[40,77]</sup> Erst kürzlich beschrieb unsere Arbeitsgruppe, wie ein Wirkstoff mit wachsender Seitenkette an *In-vitro*-Aktivität verlor und nach finaler Biotinylierung vollständig inaktiv war.<sup>[78]</sup> Die anschließenden Drug-Target-Untersuchungen durch nanoLC-MS/MS-Analyse verliefen dennoch erfolgreich, da man hierbei Zelllysate verwendete.<sup>[78]</sup>

Bei dem Verfahren der Drug-Target-Untersuchung durch *nano*LC-MS/MS-Analyse wird die biotinylierte Substanz auf magnetische Streptavidin-Beads geladen und anschließend mit dem Lysat der Tumorzellen des Typs INA-6 inkubiert (Abbildung 11).<sup>[78]</sup> Zusätzlich erstellt man auch eine Blindprobe, bei der man keinen Inhibitor verwendet, um anschließend zwischen spezifisch und unspezifisch bindenden Proteinen unterscheiden zu können.<sup>[78]</sup> Nach einer Inkubationszeit von 3 h bei 4 °C werden die Beads gewaschen und anschließend die gebundenen Proteine mit Lithiumdodecylsulfat-Probenpuffer (LDS) eluiert. Es folgt eine Fällung der erhaltenen Proteine in Aceton und danach eine Verdauung mit einer Trypsin-Lösung, bevor die Analyse per *nano*LC-MS/MS durchgeführt werden kann (Abbildung 11).<sup>[78,103]</sup>

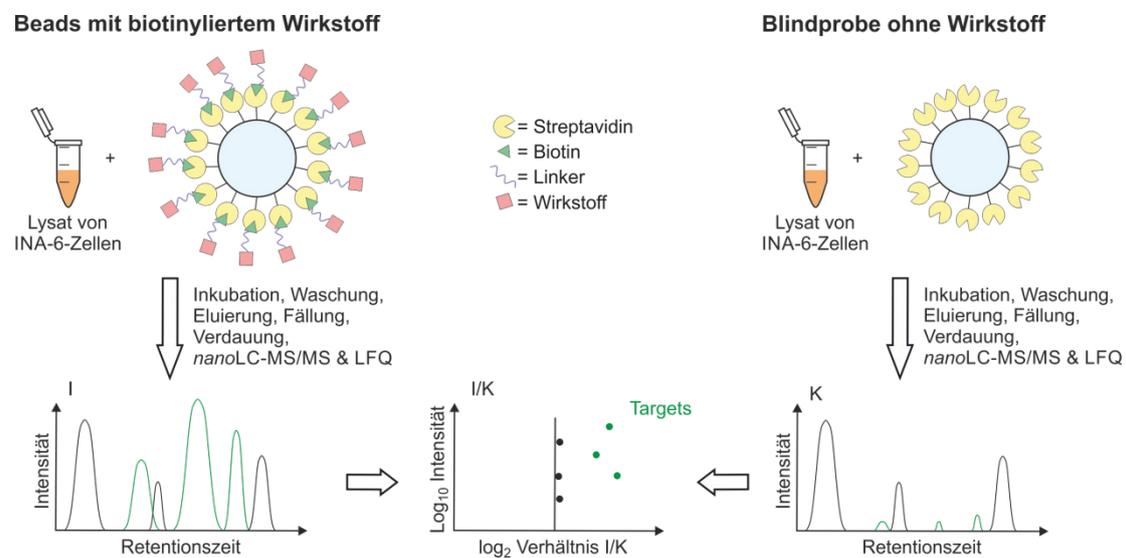


Abbildung 11. Durchführung der Drug-Target-Untersuchungen. Der biotinylierte Wirkstoff wird auf magnetische Streptavidin-Beads aufgebracht und anschließend mit dem Lysat von Multiple-Myelom-Zellen des Typs INA-6 inkubiert. Nach Waschung, Eluierung, Fällung und Verdauung werden die erhaltenen Proteine durch *nano*LC-MS/MS-Untersuchungen analysiert. Das gleiche Verfahren wendet man für die Blindprobe an, bei der kein Wirkstoff auf die Beads aufgetragen wird. Nach Quantifizierung (LFQ) der Massenspektren können die Ergebnisse der Inhibitor- und der Kontroll-Probe miteinander verglichen werden.

Durch markierungsfreie massenspektrometrische Quantifizierung (LFQ) kann für jedes identifizierte Protein die Intensität berechnet werden. Anschließend können die erhaltenen Daten der Wirkstoff- (I) und der Kontroll-Probe (K) miteinander verglichen werden ( $I/K$ ) (Abbildung 11).<sup>[103]</sup> Dieses Vorgehen wiederholt man mindestens drei Mal und mittelt anschließend die erhaltenen Daten, um ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erhalten.<sup>[103]</sup> Im finalen Diagramm ( $I/K$ ) werden alle Treffer als Punkt dargestellt. Je weiter 'rechts' der Null-

Linie ein Punkt zu finden ist, desto spezifischer ist die Bindung zwischen Wirkstoff und Target.<sup>[103]</sup>

Dieses Verfahren wurde in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. A. Schlosser für das biotinylierte Dioncochinon-B-Derivat **72** durchgeführt und lieferte das in Abbildung 12 dargestellte Diagramm. Leider befanden sich so gut wie alle Treffer in der Nähe der Null-Linie, so dass man davon ausgehen musste, dass keine spezifische Bindung an **72** stattgefunden hatte. Die beiden Treffer links im Diagramm mit Abszissenwerten von etwa -7 und -11.5 entsprechen einer spezifischen Bindung der Kontrollprobe. Dabei handelt es sich um zwei Carboxylasen mit Biotin als prosthetischer Gruppe. Deshalb war es nicht verwunderlich, dass diese beiden Proteine an die unbesetzten Streptavidin-Beads gebunden hatten und als Treffer in der Auswertung auftraten.<sup>[103]</sup> Auf der entscheidenden 'rechten' Seite ließen sich nur wenige rote Punkte finden. Zudem lagen diese wenigen Punkte so nahe an der Null-Linie und besaßen so einen kleinen Radius, dass sie für einen tatsächlichen Treffer nicht wirklich in Betracht kamen.

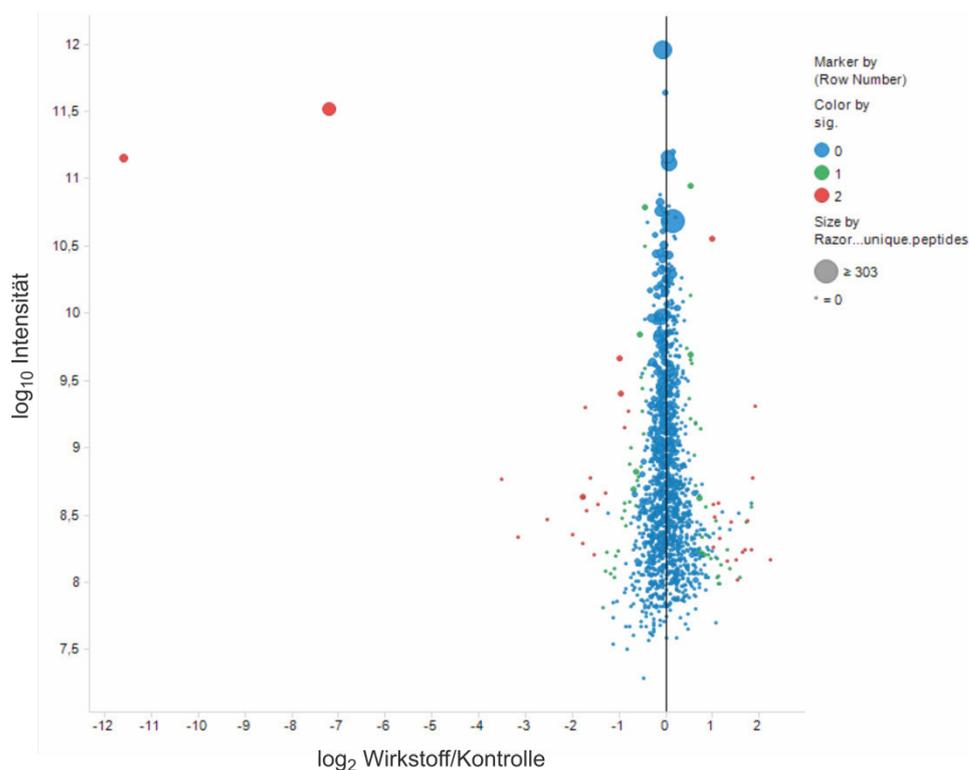


Abbildung 12. Das Ergebnis der Analyse durch die *nano*LC-MS/MS-Untersuchungen mit dem biotinylierten Dioncochinon-B-Derivat **72**. Die Größe der Datenpunkte ist direkt proportional zur Anzahl der identifizierten Peptide. Die Farbe der Treffer spiegelt die Spezifität der Wechselwirkung wider und verläuft von blau (unspezifisch) über grün zu rot (spezifisch). Die Abbildung wurde dankenswerterweise von Prof. A. Schlosser zur Verfügung gestellt.

Für dieses Ergebnis gab es eine Vielzahl möglicher Gründe. Zum einen war es denkbar, dass Linker und Biotin in **72** an der "falschen" Stelle saßen und somit die eigentliche Wirkung von Dioncochinon B (**4**) blockierten. Aufschluss darüber würde eine Aktivitätsbestimmung von Dioncochinon-B-Derivaten mit kürzeren Seitenketten geben. Würden beispielsweise auch Verbindungen wie **73** (Abbildung 13) keine Wirkung gegen Zellen des Multiplen Myeloms zeigen, so könnte davon ausgegangen werden, dass die Biotinylierung an der falschen Stelle stattgefunden hat und eine freie 8-Position für die Aktivität von Dioncochinon B (**4**) essentiell ist.

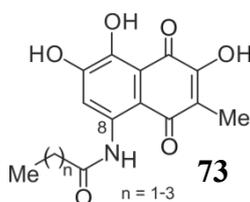


Abbildung 13. Dioncochinon-B-Derivate **73** mit unterschiedlich langen Seitenketten an C-8.

Zum anderen war es möglich, dass die Bindung zwischen Wirkstoff und Target zwar spezifisch, allerdings nur sehr schwach war. In diesem Fall wäre die verwendete Methode gänzlich ungeeignet gewesen, da man beim Waschvorgang das Target abgespült hätte und dieses somit auch nicht hätte identifiziert werden können. Des Weiteren war es möglich, dass Dioncochinon B (**4**) bei *In-vitro*-Untersuchungen an einen Peptid-Komplex gebunden hatte. Durch die Lyse der INA-6-Zellen bei dem verwendeten Verfahren werden jedoch meist auch bestehende Peptid-Komplexe zerstört, so dass eine Interaktion zwischen **72** und einem Target bestehend aus einem Peptid-Komplex hier nicht möglich gewesen wäre. In beiden beschriebenen Fällen wäre nicht die Position der Biotinylierung, sondern die verwendete Methode die Fehlerquelle gewesen.

Zu guter Letzt war es noch denkbar, dass der Linker, der Biotin mit dem Wirkstoff Dioncochinon B verknüpft, die Ursache für das schlechte Resultat war. Besaß der Linker die "falsche" Länge oder war er in sich für eine Interaktion störend konstituiert, so hätte er die Wechselwirkung zwischen **72** und dem Target blockieren können und dadurch, trotz "richtiger" Position (C-8) und Methode, die Aufklärung der Drug-Target-Interaktion verhindern können. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, hätten unterschiedlich lange und unterschiedlich konstituierte Linker eingesetzt werden müssen. Im Rahmen dieser Arbeit fehlte jedoch die nötige Zeit, um all die genannten möglichen Ursachen für Fehler zu überprüfen.

## 4 Synthese 7,8'-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide

### 4.1 Naphthylisochinolin-Alkaloide: Ein kurzer Überblick

Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae sind Pflanzenfamilien, die in tropischen und subtropischen Gebieten Afrikas und Asiens beheimatet sind.<sup>[11,104]</sup> Sie gehören zur Pflanzenordnung der Caryophyllales und sind die bislang einzige Quelle einer außerordentlich interessanten Naturstoffklasse, der Naphthylisochinolin-Alkaloide.<sup>[11,104]</sup> Diese Naturstoffe sind von besonderem Interesse, da einige Vertreter - abhängig von deren Struktur - eine bemerkenswerte Aktivität gegen Erreger weit verbreiteter Infektionskrankheiten<sup>[12]</sup> wie der Malaria,<sup>[17]</sup> der Afrikanischen Schlafkrankheit,<sup>[68]</sup> AIDS<sup>[105]</sup> oder der Leishmaniose<sup>[69]</sup> zeigen und andere wiederum gegen Tumorzellen<sup>[106]</sup> wirken.

Strukturell sind Vertreter dieser Naturstoffklasse aus einer Naphthalin- **74** und einer Isochinolinhälfte **75** zusammengesetzt (Abbildung 14).<sup>[11]</sup> Die natürlich vorkommenden Naphthalin-Bausteine **74** sind alle recht ähnlich aufgebaut und tragen als Ergebnis der Biosynthese aus sechs Acetateinheiten immer eine Methylgruppe.<sup>[23]</sup> Definiert man die Position des Methylsubstituenten fix als C-2', so findet man an C-4' und C-5' aller Naphthalin-Bausteine stets eine Sauerstofffunktion, die entweder frei oder methyliert vorliegt.<sup>[11,23]</sup>

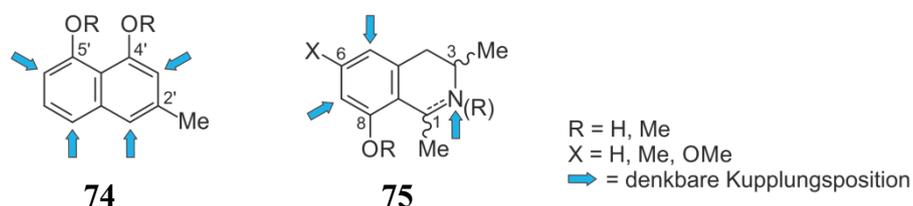


Abbildung 14. Schematische Darstellung der Naphthalin- **74** und der Isochinolin-Bausteine **75** natürlich vorkommender Naphthylisochinolin-Alkaloide und deren denkbare Kupplungspositionen bei phenoxidativer Kupplung.

Deutlich vielfältiger ist die Struktur der Isochinolinhälften **75** (Abbildung 14). Diesen Baustein findet man in der Natur meist als Dihydro- oder als Tetrahydroisochinolin.<sup>[11]</sup> In beiden Fällen kann die Methylgruppe an C-3 *R*- oder *S*-konfiguriert sein. Gleiches gilt für die Stereoinformation an C-1 der reduzierten Form des Isochinolins, sodass sowohl *cis*- als auch *trans*-Isomere in der Natur vorkommen. Während an C-8 immer eine freie oder methylierte Sauerstofffunktion vorhanden ist, kann diese an C-6 auch fehlen. Des Weiteren gibt es einige Tetrahydroisochinolin-Bausteine, deren Stickstoffatom einen Methylsubstituenten trägt.<sup>[11]</sup>

Die beiden Hälften sind über eine meist rotationsgehinderte Biarylachse miteinander verbunden.<sup>[11]</sup> Da diese Kupplung in der Biosynthese phenoxidativ verläuft, findet man die

Verbindungsachse in jeder Molekülhälfte stets in *ortho*- oder *para*-Position zu einer Sauerstofffunktion, mit Ausnahme der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide (Abbildung 14).<sup>[11,107]</sup> Insgesamt wurden bereits rund 260 unterschiedliche Vertreter dieser Naturstoffklasse isoliert.<sup>[11,12]</sup> Erstaunlicherweise findet man darunter allerdings keine Alkaloide der Kupplungstypen 5,6', N,1' oder N,3'.<sup>[11,12]</sup>

Eine ganze Reihe von natürlichen Naphthylisochinolin-Alkaloiden wurde nach ihrer Isolierung und Charakterisierung auch synthetisch im Labor dargestellt. Bereits 1986 gelang es unserer Forschungsgruppe, das 5,1'-gekoppelte (–)-Ancistrocladin (**76**) zu synthetisieren (Abbildung 15).<sup>[108]</sup> Drei Jahre später folgte dann mit (+)-Ancistrocladin (**77**) der erste synthetisch hergestellte Vertreter eines 7,1'-verknüpften Naturstoffs (Abbildung 15).<sup>[109,110]</sup> Beide Alkaloide, **76** und **77**, wurden durch Anwendung des "Lacton-Konzepts"<sup>[111]</sup> aufgebaut, welches es ermöglicht, durch atrop-diastereoselektive Ringöffnung eines Lactons fast ausschließlich das gewünschte Isomer herzustellen.<sup>[108-110]</sup> Dieses Verfahren wurde in den darauffolgenden Jahren stetig weiter entwickelt, verbessert und auf eine Fülle von natürlichen Naphthylisochinolin-alkaloiden angewandt.<sup>[111,112]</sup>

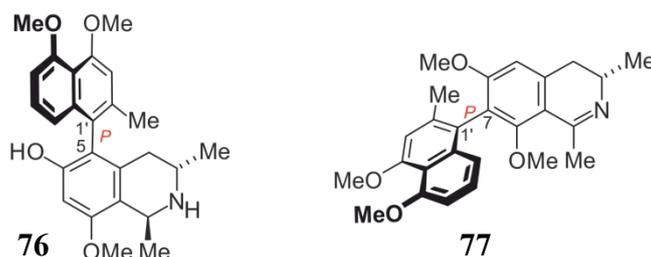


Abbildung 15. Die Naphthylisochinolin-Alkaloide (–)-Ancistrocladin (**76**) und (+)-Ancistrocladin (**77**).

Neben dem Lacton-Konzept sind in der Literatur auch alternative Verfahren zur Synthese von Vertretern dieser Naturstoffklasse beschrieben. Hoye *et al.* erforschten in den 1990er Jahren die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung als eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden.<sup>[113-116]</sup> In den Folgejahren wurde dieses Verfahren sowohl von Lipshutz *et al.*, als auch von unserer Arbeitsgruppe optimiert, so dass die Atrop-Diastereoselektivität der Kreuzkupplungen gesteuert werden konnte. Lipshutz *et al.* erreichten dies durch asymmetrische Induktion der intermolekularen Kupplung,<sup>[117,118]</sup> während unsere Forschungsgruppe chirale Katalysatoren dafür einsetzte.<sup>[119,120]</sup> Allzu effizient sind beide Methoden allerdings nach wie vor nicht, was auch für die von Uemura *et al.* veröffentlichte stereoselektive Kupplung per asymmetrische Induktion durch Chrom-Komplexe gilt.<sup>[121,122]</sup> Erst 2014 wurde von Tang *et al.* die Darstellung zweier atropisomerer

Naphthylisochinolin-Alkaloide durch asymmetrische Suzuki-Miyaura-Kupplung mit exzellenter Atrop-Diastereoselektivität beschrieben, allerdings ist bislang nicht bekannt, ob sich diese Methode auch auf die Synthese anderer, stärker gehinderter Vertreter dieser Naturstoffklasse anwenden lässt.<sup>[123]</sup>

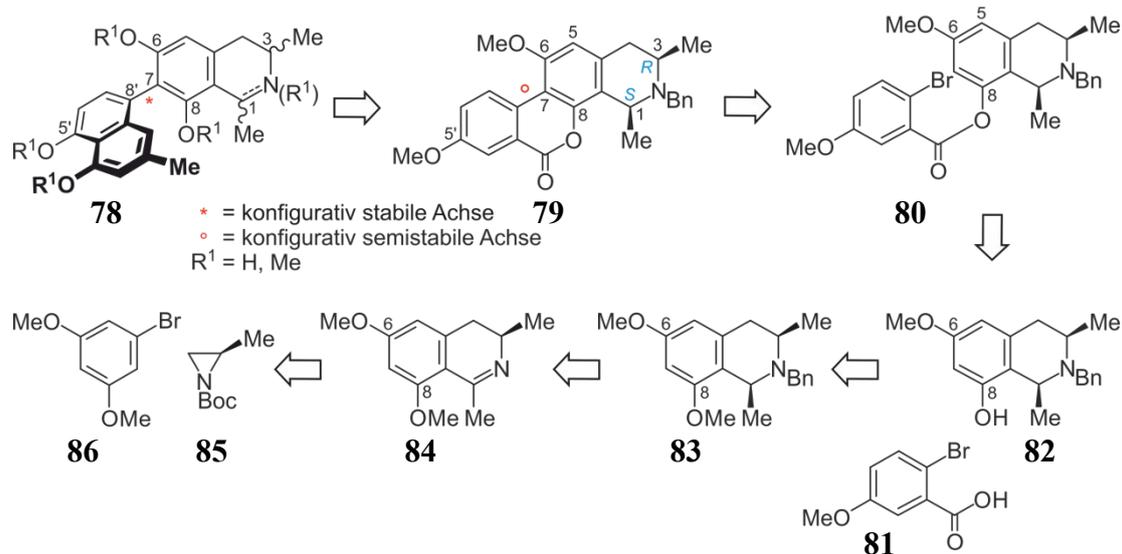
Die Verfahren für die Darstellung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden sind also sehr vielfältig. Hinsichtlich ihrer Anwendung auf die verschiedenen Kupplungstypen bestehen jedoch große Unterschiede, was ein Vergleich der C-7-verknüpften Vertreter zeigt. Die erfolgreiche Synthese von 7,1'-gekoppelten Naphthylisochinolinen gelang bereits vor der Jahrtausendwende durch Anwendung des Lacton-Konzepts.<sup>[109,110,124,125]</sup> Gleiches Verfahren wurde für die Darstellung der 7,3'-verknüpften Vertreter genutzt.<sup>[126]</sup> Zusätzlich wurden Naturstoffe dieses Kupplungstyps durch *ortho*-Arylierungen von Naphtholen mit Arylbleitetraacetat-Derivaten hergestellt.<sup>[127-129]</sup> Die Synthese eines 7,6'- als auch eines 7,8'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloids wurde hingegen lediglich einmal in der Literatur beschrieben und erfolgte per Stille-Kupplung<sup>[130,131]</sup>. Im Rahmen dieser Arbeit sollte deshalb ein synthetischer Zugang zu 7,8'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden entwickelt werden.

## 4.2 Retrosynthetische Überlegungen

### 4.2.1 Das Lacton-Konzept

Obwohl mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden für die Synthese von Naphthylisochinolinen entwickelt wurde, so erscheinen dennoch ausschließlich zwei dieser Verfahren für die Synthese eines 7,8'-verknüpften Naphthylisochinolins direkt anwendbar. Das Lacton-Konzept<sup>[111]</sup> wäre eine der beiden möglichen Anwendungen, um die Totalsynthese eines Naturstoffs dieses Kupplungstyps zu realisieren. Geht man von dem allgemeinen 7,8'-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloid **78** (Schema 11) aus, definiert zur Vereinfachung R<sup>1</sup> an C-6 und C-5' als Methylgruppe und bestimmt, dass die Methylgruppe an C-3 *R*-konfiguriert und die an C-1 *S*-konfiguriert ist, so wäre das Lacton **79** unter Verwendung des Lacton-Konzepts die logische Vorstufe. Durch atrop-diastereoselektive Ringöffnung von **79** und anschließenden Aufbau der Naphthalinhälfte nach dem Vorbild der Synthese der Korupensamine A und B würde man Zugang zu Derivaten des Kupplungstyps 7,8' erhalten.<sup>[132,133]</sup> Das Lacton **79** würde man aus der Vorstufe **80** (Schema 11) durch Palladium-katalysierte intramolekulare Kreuzkupplung synthetisieren und dabei die

Biarylachse aufbauen. Es wäre ebenso denkbar, dass man die C-C-Achse aus einem Ester aufbaut, der nicht, wie bei **80**, über die Sauerstofffunktion an C-8, sondern über den Sauerstoff an C-6 vorfixiert wäre. Daraus ergäben sich allerdings mit C-5 und C-7 zwei miteinander konkurrierende Kupplungspositionen, von denen laut Literatur die Position C-5 stets deutlich bevorzugt werden würde.<sup>[16,108,132,133]</sup>



Schema 11. Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese eines allgemeinen 7,8'-gekuppelten Naphthylisochinolins **78** über das Lacton **79** durch intermolekulare Biarylkupplung ausgehend von **85** und **86**.

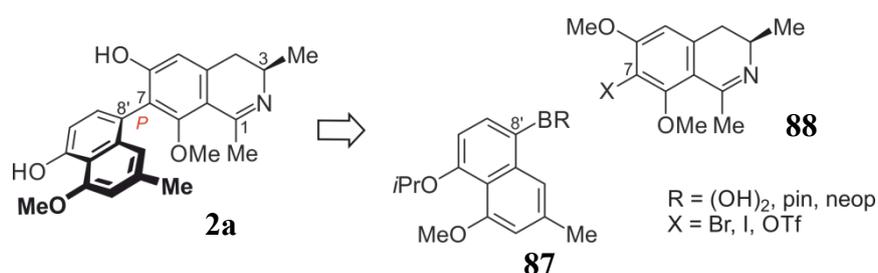
Verbindung **80** wäre somit der Ester der Wahl und könnte aus dem Benzoesäure-Derivat **81** und dem Tetrahydroisochinolin **82** (Schema 11) dargestellt werden. Die Synthese von **82** ist literaturbekannt und verläuft über einige Zwischenstufen wie das Tetrahydroisochinolin **83** und das Dihydroisochinolin **84**, ausgehend von dem Aziridin **85** und dem Brombenzol-Derivat **86** (Schema 11).<sup>[126,134,135]</sup>

Diese potenzielle lineare Syntheseroute sollte es also ermöglichen, gezielt ein 7,8'-gekuppeltes Naphthylisochinolin-Alkaloid atropselektiv herzustellen. Sollte das gewünschte Zielmolekül einen Dihydroisochinolin-Baustein wie **84** enthalten, so müsste aber dennoch der Umweg über das - im Gegensatz zum *trans*-Isomer - reoxidierbare *cis*-Tetrahydroisochinolin **83** gegangen werden, da es nicht möglich ist, die Sauerstofffunktion von **84** an C-8 selektiv zu entschützen.<sup>[126,135]</sup> Doch auch die *O*-Demethylierung von **83** an C-8 wäre ein Problem, weil die Ausbeute von 67% bei diesem Schritt nur mäßig wäre, wenn man bedenkt, dass noch mindestens neun weitere Stufen folgen müssten, um das einfachste aller denkbaren 7,8'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide herzustellen.<sup>[126]</sup> Diese lange lineare Synthesesequenz kommt vor allem dadurch zustande, dass man die Naphthalinhälfte nicht vor

der Verknüpfung mit dem Isochinolin-Baustein vollständig aufbauen kann, wie beispielsweise bei der konvergenten Totalsynthese von Acistrocladidin oder Ancistrosectorin, da die Methylgruppe an C-2' bei einem 7,8'-gekoppelten Naphthylisochinolin nicht in *ortho*-Position zur Biarylachse steht.<sup>[126,133]</sup> Der Naphthalin-Baustein kann somit erst nach der Bildung der Biarylachse aufgebaut werden, ähnlich wie bei der Synthese von Korupensamin A und B.<sup>[133]</sup>

#### 4.2.2 Die Suzuki-Miyaura-Kupplung

Die zweite Methode, die sich gut auf die Synthese eines allgemeinen 7,8'-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids anwenden lassen sollte, ist die der Palladium-katalysierten intermolekularen Kreuzkupplung. Eine solche Syntheseroute ließe sich auf alle denkbaren Naphthylisochinoline des Kupplungstyps 7,8' entwickeln, doch sollte zur Vereinfachung in diesem Fall der Fokus auf Yaoundamin A (**2a**, Schema 12) gelegt werden, einen natürlichen 7,8'-gekoppelten Vertreter, der aus *Ancistrocladus korupensis* isoliert wurde.<sup>[19]</sup>

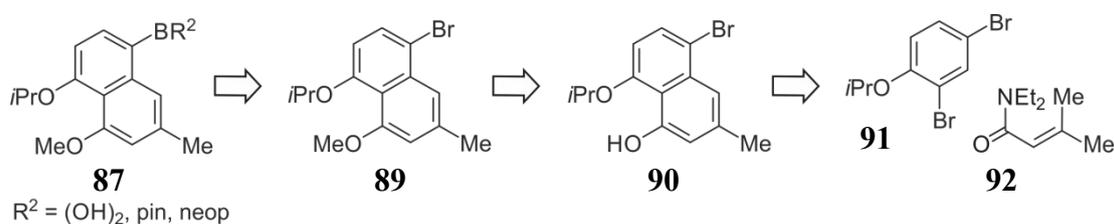


Schema 12. Yaoundamin A (**2a**) und seine Retrosynthese zu dem Naphthalin-Baustein **87** und der Isochinolinhälfte **88**.

Spaltet man Yaoundamin A (**2a**) retrosynthetisch an der Biarylachse, so erhält man den Naphthalin-Baustein **87** und die Isochinolinhälfte **88** als mögliche Reaktionspartner für eine Suzuki-Reaktion (Schema 12). Die beiden Moleküle **87** und **88** müssten an den jeweiligen Kupplungspositionen geeignete Substituenten für die Suzuki-Kupplung tragen und ihre freien Hydroxygruppen an C-6 und C-5' am besten geschützt vorliegen. In der Regel trägt bei Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen zu Naphthylisochinolin-Alkaloiden der Naphthalin-Baustein **87** eine Boronsäure oder einen Boronsäureester und die Isochinolinhälfte **88** einen Brom-, Iod- oder Trifluorsulfonyloxy-Substituenten,<sup>[116]</sup> wobei vereinzelt auch inverse Beispiele beschrieben wurden.<sup>[136]</sup>

Der Naphthalin-Baustein **87** sollte in Analogie zu strukturell ähnlichen Boronsäuren und Boronsäureestern,<sup>[120]</sup> ausgehend von dem bromierten Naphthalin **89** (Schema 13), leicht zugänglich sein. Die Verbindung **89** ist literaturbekannt und wurde bereits 1994 von unserer

Arbeitsgruppe erstmals hergestellt.<sup>[137,138]</sup> Die Synthese ist allerdings recht lang und sollte daher durch eine kürzere Reaktionssequenz ersetzt werden. Geht man davon aus, dass die Methylierung der freien OH-Gruppe des Naphthalin-Derivats **90** (Schema 13) hin zu **89** problemlos verläuft, so würde man durch eine Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dibrombenzol-Derivat **91** und dem Carbonsäureamid **92** (Schema 13) die Anzahl der Reaktionsschritte für eine Synthese von **89** erheblich senken. Eine entsprechende [2+4]-Cycloaddition wurde in der Literatur bislang nur mit einem 2,4-Dibrombenzol-Derivat mit einem Methoxy- anstelle eines Isopropoxy-Substituenten beschrieben,<sup>[115]</sup> sollte jedoch auch in diesem Falle erfolgreich verlaufen.<sup>[139]</sup>

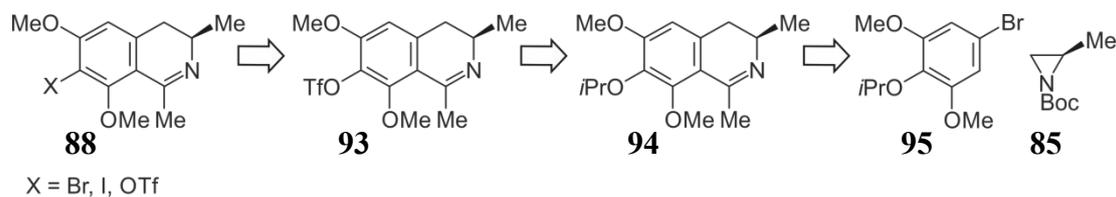


Schema 13. Retrosynthese des Naphthalin-Bausteins **87**, ausgehend von dem Dibrombenzol-Derivat **91** und dem Carbonsäureamid **92** über das bromierte Naphthalin-Derivat mit freier (**90**) und geschützter (**89**) Sauerstofffunktion.

Die Synthese des Dihydroisochinolin-Bausteins **88** als racemisches Gemisch und mit einem Iod-Substituenten an C-7 ist literaturbekannt, eine entsprechende enantiomerenreine Darstellung wurde bislang jedoch nicht beschrieben.<sup>[128]</sup> Kürzlich ist es allerdings unserer Arbeitsgruppe gelungen, ein Derivat von **88** enantiomerenrein zu synthetisieren, das an C-7 halogeniert war.<sup>[126]</sup> Diese Syntheseroute hat jedoch ähnliche Nachteile, wie sie bereits bei der Retrosynthese in Kapitel 4.2.1 erläutert wurden. Für die Einführung des Halogens an C-7 wäre im Rahmen der Synthese die Entschützung der Methoxygruppe an C-8 nötig, die ausschließlich über das Tetrahydroisochinolin möglich wären und mit einer moderaten Ausbeute einhergehen würden. Wesentlich zielstrebigere und geradlinigere erscheint eine Synthese über die Aziridin-Route,<sup>[134]</sup> bei der bereits das Edukt einen leicht austauschbaren Substituenten trägt, der am Ende lediglich durch ein Halogen oder eine Trifluorsulfonyloxy-Gruppe ersetzt werden müsste.

In der Literatur lassen sich zahlreiche Beispiele finden, die den Austausch eines Trifluorsulfonyloxy-Substituenten gegen ein Halogen in nur einem Reaktionsschritt beschreiben, der inverse Fall ist hingegen nicht bekannt.<sup>[140-142]</sup> Daher erscheint es sinnvoll, das Dihydroisochinolin **93** (Schema 14) mit einer Trifluorsulfonyloxy-Gruppe (TfO-Gruppe)

an C-7 zu synthetisieren, da **93** gegebenenfalls anschließend noch an derselben Position halogeniert werden könnte.

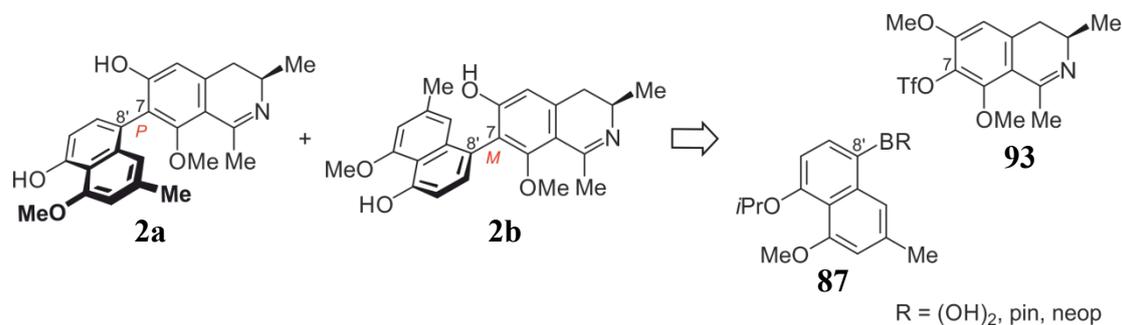


Schema 14. Retrosynthetische Darstellung des allgemeinen Dihydroisochinolins **88** aus den Vorstufen **93** und **94**, ausgehend von dem Brombenzol-Derivat **95** und dem Aziridin **85**.

Da TfO-Gruppen jedoch nur mäßige Stabilität aufweisen, sollte erst im letzten Schritt die Einführung des Trifluorsulfonyloxy-Substituenten durch eine Reaktion von Trifluormethansulfonsäureanhydrid mit einer freien Hydroxygruppe an C-7 erfolgen. Auch eine ungeschützte Hydroxy-Gruppe würde jedoch den Aufbau des Isochinolins über die Aziridin-Route stören, so dass die OH-Funktion, wie bei dem Dihydroisochinolin-Derivat **94** (Schema 14), geschützt vorliegen müsste. Ausgehend von dem Brombenzol-Derivat **95** und dem Aziridin **85** (Schema 14) sollte das Dihydroisochinolin-Derivat **94** über die Aziridin-Route leicht zugänglich sein. Durch lediglich zwei weitere Reaktionsschritte sollte man **93**, einen potenziellen Reaktanden für eine Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion, erhalten.

Beide Methoden bringen einige Vor- und Nachteile mit sich. Das Lacton-Konzept wäre die elegantere Vorgehensweise, da man die Biarylachse des 7,8'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloids atropselektiv aufbauen würde, während man bei der Anwendung der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung zur Synthese der Achse stets ein Gemisch aus Diastereomeren erhalten würde, welches anschließend getrennt werden müsste. Klar gegen das Lacton-Konzept spricht jedoch die lineare Route mit mindestens 18 Stufen, bei der man allein bei der neunten Stufe, also auf halbem Weg, ein Drittel der Ausbeute verlieren würde und anschließend noch einen weiten und anspruchsvollen Syntheseweg vor sich hätte. Aus diesem Grund war in diesem speziellen Fall die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zum Aufbau der Biarylachse die Methode der Wahl, da man hierbei die beiden Bausteine separat synthetisieren und anschließend miteinander verknüpfen konnte. Man gewann dadurch wesentlich kürzere Routen, opferte jedoch die Diastereoselektivität der Reaktion. Dies kann man aber durchaus auch positiv werten, da man als Ergebnis gleich zwei diastereomere 7,8'-gekuppelte Naphthylisochinoline erhalten würde. Man würde also bei der

eben erläuterten Synthese von Yaoundamin A (**2a**) (Schema 15) aus den Bausteinen **87** und **93** durch Suzuki-Kupplung, neben **2a** auch das *M*-Atropisomer **2b** erhalten.

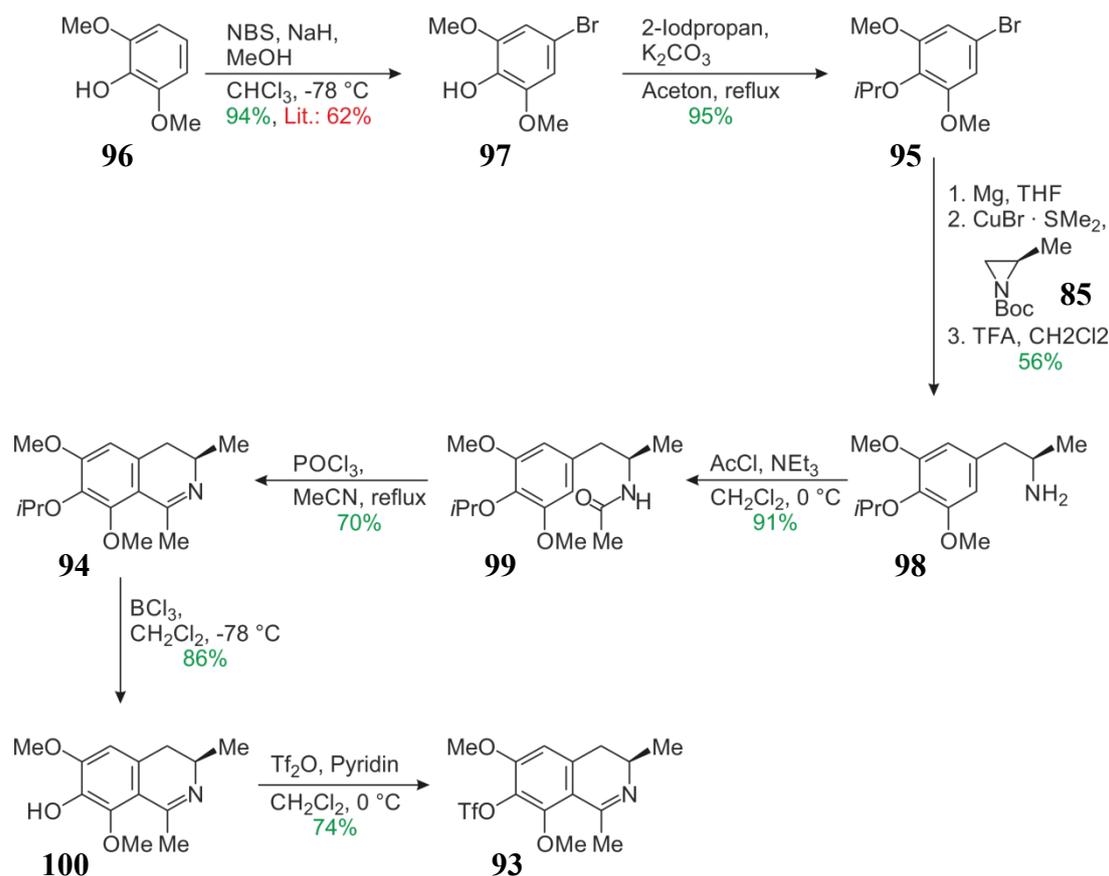


Schema 15. Retrosynthese von Yaoundamin A (**2a**) und dessen *M*-Atropisomer **2b** durch Suzuki-Kupplung aus den Bausteinen **87** und **93**.

### 4.3 Synthese von Yaoundamin A (**2a**) und dessen *M*-Atropisomer **2b** durch Suzuki-Kupplung

#### 4.3.1 Synthese der Isochinolin- und Naphthalin-Bausteine

Wie unter 4.2.2 erläutert, wurden die beiden Bausteine für die Synthese des Naturstoffs Yaoundamin A (**2a**) und dessen *M*-Atropisomer **2b** durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zunächst getrennt voneinander aufgebaut. Dies erfolgte in Zusammenarbeit mit J. Full im Rahmen seiner Bachelorarbeit.<sup>[143]</sup> Die Darstellung des Dihydroisochinolin-Bausteins **93** verlief über sieben Stufen, ausgehend von 2,6-Dimethoxyphenol (**96**) (Schema 16). Die Bromierung von **96** mit *N*-Bromsuccinimid im ersten Schritt wurde in Anlehnung an die Synthese von Jung *et al.* durchgeführt, jedoch wurden hierbei mit Ausbeuten von 94% wesentlich bessere Ergebnisse erzielt, als in der Literatur (62%) beschrieben, was vermutlich auf die Reinigung von **97** (Schema 16) durch Säulenchromatographie anstelle von Kristallisation zurückzuführen ist.<sup>[144]</sup> Anschließend wurde die freie Hydroxygruppe von **97** isopropyliert und man erhielt das geschützte Brombenzol-Derivat **95** in einer exzellenten Ausbeute von 94% (Schema 16).

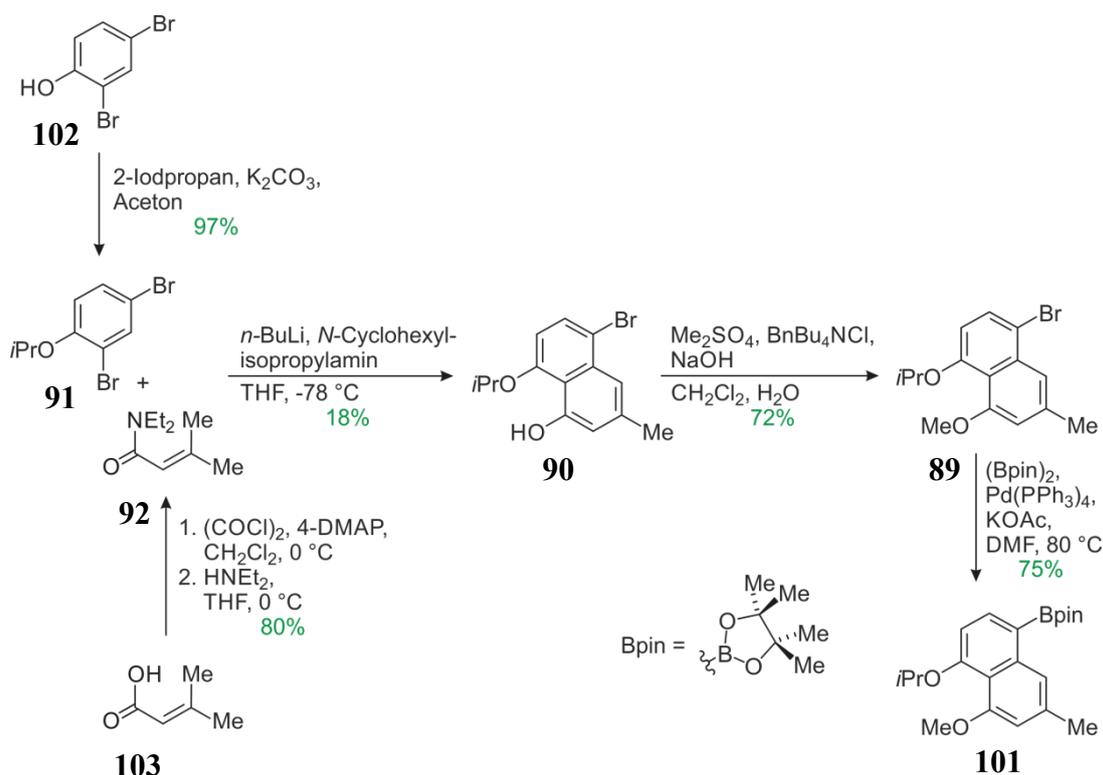


Schema 16. Darstellung des Dihydroisochinolins **93** in insgesamt sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 20%, ausgehend von 2,6-Dimethoxyphenol (**96**).

Ausgehend von **95** wurde analog zu der literaturbekannten Aziridin-Route<sup>[134]</sup> das Dihydroisochinolin-Derivat **94** synthetisiert (Schema 16). Hierbei wurde zunächst in einer regioselektiven Grignard-Reaktion von **95** und dem *N*-geschützten Aziridin **85** die Aminfunktion, sowie die Stereoinformation der Methylgruppe an C-3 eingeführt.<sup>[134]</sup> Nach *N*-Entschützung mit Trifluoressigsäure erhielt man das Amin **98** (Schema 16), das durch Acetylierung in das Säureamid **99** überführt wurde. Bischler-Napieralski-Reaktion lieferte erwartungsgemäß das Dihydroisochinolin **94**. Im vorletzten Schritt wurde mit Bortrichlorid unter milden Bedingungen die Isopropyl-Schutzgruppe des Sauerstoffs an C-7 selektiv abgespalten und man erhielt Verbindung **100** (Schema 16), die anschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in das gewünschte Dihydroisochinolin-Derivat **93** überführt wurde. Der Isochinolin-Baustein wurde somit in nur sieben Stufen und einer Gesamtausbeute von 20% hergestellt.

Als Naphthalin-Baustein für die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung wurde anstelle der entsprechenden Boronsäure der Pinakolboronsäureester **101** (Schema 17) hergestellt, da unsere Arbeitsgruppe bei der Darstellung von Naphthylisochinolin-Alkaloiden durch Suzuki-Kupplung in der jüngeren Vergangenheit sehr gute Ergebnisse mit Boronsäureestern dieses

Typen erzielen konnte und diese zusätzlich sehr leicht zugänglich sind.<sup>[120]</sup> Man startete mit 2,4-Dibromphenol (**102**) (Schema 17) und schützte zunächst im ersten Schritt die Hydroxyfunktion mit einer Isopropylgruppe in Anlehnung an Duddeck *et al.*<sup>[145]</sup> Dabei erhielt man **91** in einer exzellenten Ausbeute von 97%. Parallel wurde das Säureamid **92** (Schema 17) aus 3,3-Dimethylacrylsäure (**103**) frisch hergestellt<sup>[34]</sup> und in einer Diels-Alder-Reaktion nach Hoye *et al.* mit **91** umgesetzt.<sup>[115]</sup> Die Ausbeute des Naphthalins **90** war mit 18% zwar sehr moderat, jedoch nicht überraschend, da sie sich recht gut durch bekannte Nebenreaktionen vergleichbarer [2+4]-Cycloaddition erklären ließ.<sup>[115]</sup>



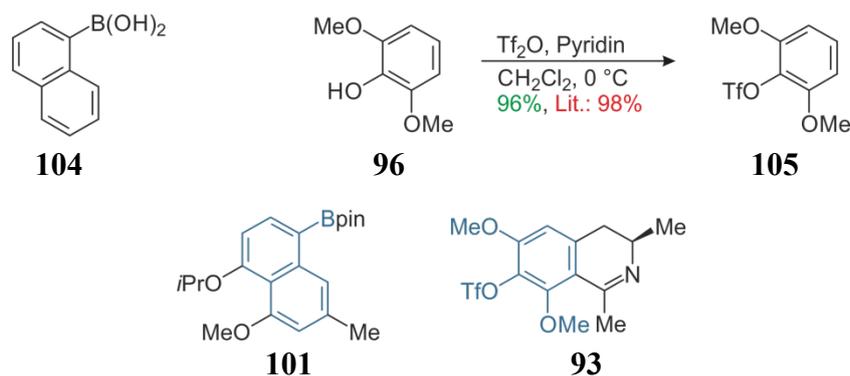
Schema 17. Synthese des Naphthalin-Bausteins **101** in nur vier Schritten ausgehend von 2,4-Dibromphenol (**102**), mit der Diels-Alder-Reaktion von **91** und **92** als Schlüsselschritt für den Aufbau des Naphthalin-Gerüsts.

O-Methylierung von **90** unter Phasen-Transfer-Katalyse lieferte das Naphthalin **89** (Schema 17) in einer Ausbeute von 72%, bevor im letzten Schritt der Pinakolboronsäureester unter den von Miyaura *et al.* beschriebenen Bedingungen<sup>[146]</sup> eingeführt wurde und man den gewünschten Naphthalin-Baustein **101** nach insgesamt nur vier Stufen in Händen hielt.

### 4.3.2 Kupplungsreaktionen an Modellverbindungen

Für den Schlüsselschritt, die Suzuki-Kupplung, lassen sich in der Literatur zahlreiche Bedingungen mit unterschiedlichen Lösungsmitteln, Palladium-Katalysatoren, Basen und Liganden finden.<sup>[147,148]</sup> Oftmals ist es schwer bis unmöglich, aus all den bekannten Konditionen vorherzusagen, welche die Besten für eine bestimmte Reaktion sind, da eine Vielzahl von Faktoren wie Stabilität, Reaktivität, Elektronendichte und sterischer Anspruch der Reaktionsteilnehmer bei dem komplexen Reaktionsmechanismus eine gewichtige Rolle spielen.<sup>[147,148]</sup> Deshalb sollte die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zunächst an geeigneten Modellverbindungen getestet werden. Alle Parameter lassen sich natürlich nicht an einer einfachen Testreaktion simulieren, jedoch können die Resultate zumindest einen Hinweis darauf geben, ob man sich mit den Liganden, der Base und dem Lösungsmittel auf einem guten Weg befindet.

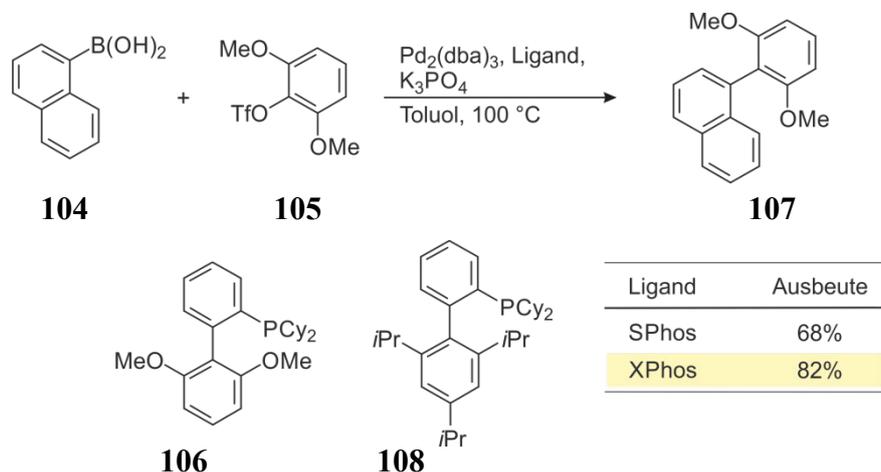
Für die Testreaktionen einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung eignen sich besonders Testverbindungen, die den eigentlichen Reaktanden, zumindest was den sterischen Anspruch in direkter Nachbarschaft zur Kupplungsposition anbelangt, möglichst nahe kommen. 1-Naphthylboronsäure (**104**) (Schema 18) erfüllte dieses Kriterium sehr gut, auch wenn es sich dabei um eine freie Boronsäure und nicht wie bei **101** um einen Boronsäureester handelte. Des Weiteren wurde nach Huffman *et al.* aus 2,6-Dimethoxyphenol (**96**) (Schema 18) in einem Reaktionsschritt das Trifluorsulfonyloxybenzol-Derivat **105** synthetisiert, welches zumindest die Hälfte des Isochinolin-Bausteins **93** widerspiegelte.<sup>[149]</sup>



Schema 18. 1-Naphthylboronsäure (**104**) und die Synthese des Trifluorsulfonyloxybenzol-Derivats **105** ausgehend von 2,6-Dimethoxyphenol (**96**) sowie der Naphthalin-Baustein **101** und der Isochinolinhälfte **93**.

Was die Variation von Katalysator, Base, Lösungsmittel und Ligand anbelangte, so bot die Literatur ein sehr breites Spektrum an Möglichkeiten, die im Rahmen dieser Arbeit niemals auf die Modellreaktion angewendet werden konnten.<sup>[147,148]</sup> Daher wurden als Grundlage für die Testreaktion Bedingungen gewählt, mit denen unsere Forschungsgruppe in der jüngsten

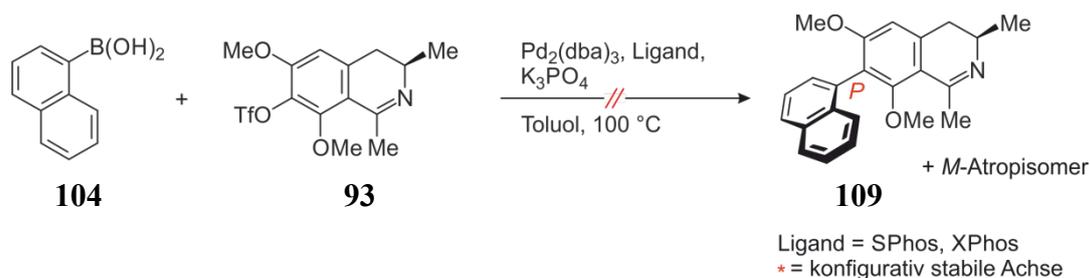
Vergangenheit teilweise exzellente Ergebnisse von bis zu 98% bei Suzuki-Kupplungen von Dioncophyllin-C-Derivaten erzielt hatte.<sup>[150]</sup> Bereits die erste Reaktion von 1-Naphthylboronsäure (**104**) (Schema 19) mit dem Trifluorsulfonyloxybenzol-Derivat **105** und Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> als Katalysator, Kaliumphosphat als Base sowie SPhos (**106**) als Ligand, lieferte das gewünschte Kupplungsprodukt **107** in einer Ausbeute von 68%.



Schema 19. Suzuki-Kupplung der 1-Naphthylboronsäure (**104**) und dem Trifluorsulfonyloxybenzol-Derivat **105** zum Biaryl **107** unter Verwendung der Liganden SPhos (**106**) und XPhos (**108**) unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen.

Die Reaktion wurde nochmals unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, jedoch wurde diesmal der sterisch anspruchsvollere Ligand XPhos (**108**) (Schema 19) eingesetzt, der speziell bei der Kupplung von Aryltosylaten bereits zu hervorragenden Ergebnissen geführt hatte.<sup>[151]</sup> Die Ausbeute der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung wurde dadurch deutlich verbessert und lag nun bei 82%.

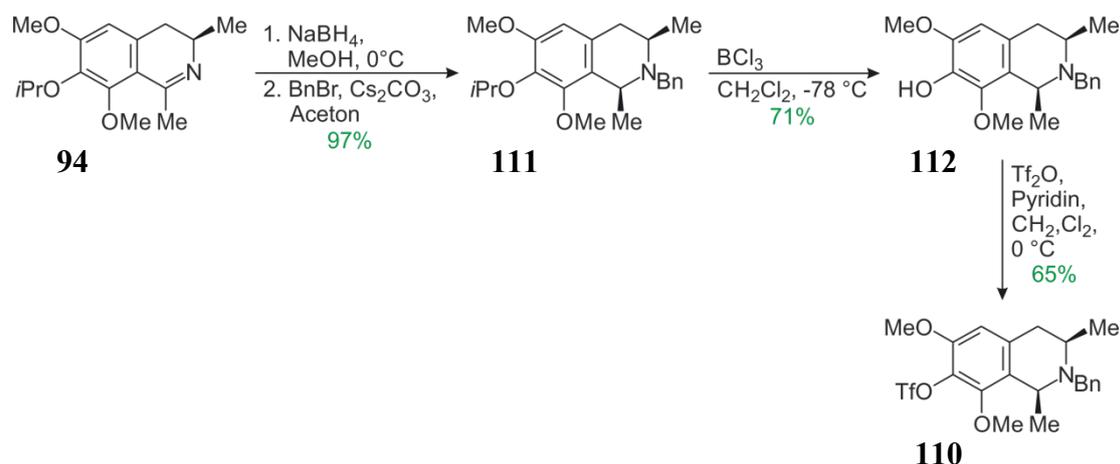
Da beide Katalysatoren unter den verwendeten Bedingungen gute Ergebnisse geliefert hatten, wurde im Weiteren anstelle des Trifluorsulfonyloxybenzol-Derivats **105** der Isochinolin-Baustein **93** bei sonst gleich bleibenden Bedingungen für eine Suzuki-Kupplung verwendet (Schema 20). Hierbei lieferte aber weder eine Reaktion mit SPhos (**106**) noch mit XPhos (**108**) als Ligand das gewünschte Produkt **109** (Schema 20).



Schema 20. Erfolgreiche Suzuki-Kupplung von 1-Naphthylboronsäure (**104**) mit dem Isochinolin-Baustein **93**.

Eine mögliche Ursache für das Scheitern der Kupplung bei Einsatz der Isochinolinhälfte **93** könnte der sterisch nicht abgeschirmte und elektronenreiche Stickstoff von **93** sein, der in der Modellverbindung **105** fehlt. Unsere Arbeitsgruppe hatte allerdings gezeigt, dass Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen von Naphthylisochinolin-Alkaloiden auch mit Dihydroisochinolin-Derivaten als Reaktionsteilnehmern erfolgreich durchgeführt werden können.<sup>[119]</sup> Als weiterer Störfaktor von **93** im Vergleich zu **105** kommt nur noch die Methylgruppe an Position C-1 in Frage. Diese sorgt vermutlich dafür, dass die Methoxygruppe an C-8 nicht ungehindert in alle Richtungen frei drehbar ist und somit die Kupplungsposition C-7 für eine Reaktion sterisch blockiert. Da die Reaktion also anscheinend am sterischen Anspruch des Isochinolins **93** scheiterte, obwohl mit SPhos (**106**) und XPhos (**108**) bereits Liganden speziell für gehinderte Reaktanden und Aryltosylate verwendet worden waren, sollte im Weiteren der räumliche Anspruch der Isochinolinhälfte **93** reduziert werden.<sup>[151-153]</sup>

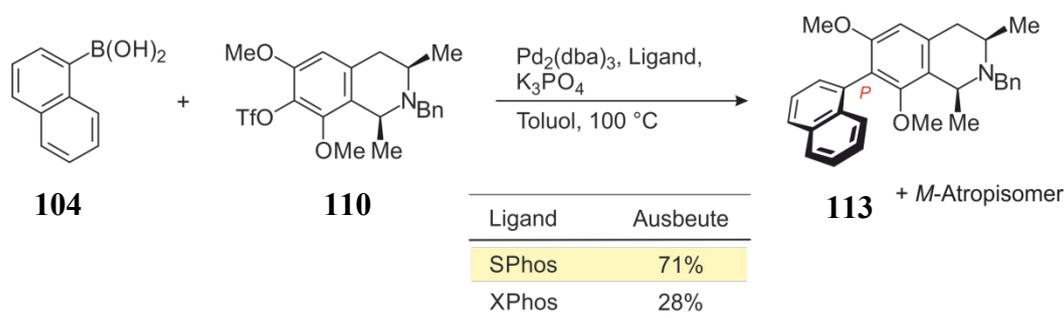
Sterisch etwas weniger anspruchsvoll, strukturell aber dennoch sehr nahe an **93** ist das Tetrahydroisochinolin-Derivat **110** (Schema 21). Im Vergleich der beiden Moleküle ist die Methylgruppe von **110** an C-1 weniger starr und nicht parallel zur Methoxygruppe an C-8 angeordnet, sondern kann aus der Ebene des Benzolrings heraus stehen, so dass sich der Substituent an C-8 freier drehen kann und die Kupplungsposition C-7 weniger gehindert sein sollte. Gleiches würde auch für das *trans*-Isomer von **110** gelten, jedoch hatte unsere Arbeitsgruppe gezeigt, dass eine Oxidation hin zum Dihydroisochinolin, die nach erfolgreicher Suzuki-Kupplung anstehen würde, nur mit dem entsprechenden *cis*-Isomer erfolgreich verläuft.<sup>[135]</sup>



Schema 21. Synthese des Tetrahydroisochinolins **110** in drei Schritten ausgehend von dem Dihydroisochinolin **94** über die Zwischenstufen **111** und **112**.

Die Synthese von **110** verlief in Anlehnung an die Darstellung des Dihydroisochinolins **93** und wurde lediglich um zwei Zwischenschritte erweitert. Dabei handelt es sich um die Reduktion von **94** (Schema 21) mit Natriumborhydrid zum entsprechenden Tetrahydroisochinolin und die anschließende *N*-Benzylierung zu **111**. Beide Reaktionen wurden in Anlehnung an frühere Arbeiten unserer Forschungsgruppe durchgeführt und lieferten ohne Isolierung oder Reinigung des Zwischenproduktes das Tetrahydroisochinolin **111** in einer exzellenten Ausbeute von insgesamt 97%.<sup>[126,135]</sup> Es folgte, wie zuvor beim Dihydroisochinolin **94**, die Entschützung an C-7 mit Bortrichlorid hin zu **112** (Schema 21) und die Einführung der Trifluorsulfonyloxy-Gruppe zum gewünschten Tetrahydroisochinolin **110**.

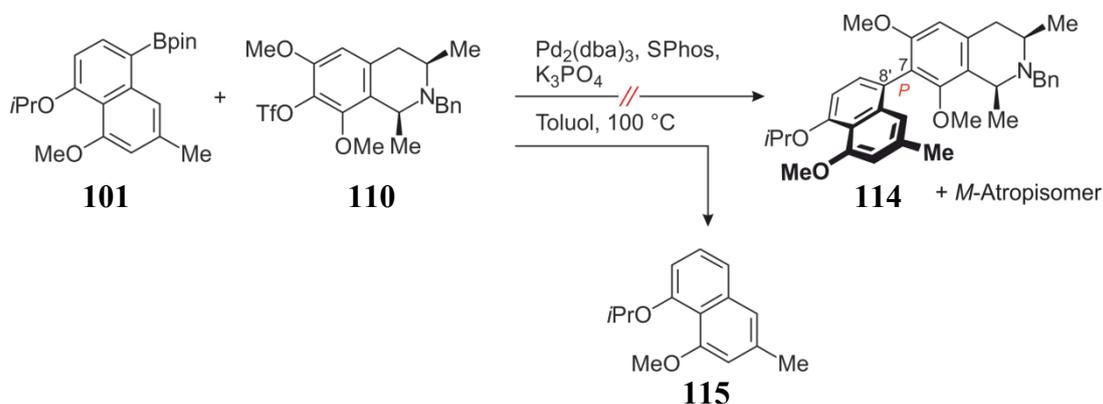
Dieser sterisch etwas weniger anspruchsvolle Isochinolin-Baustein **110** wurde anschließend in einer Suzuki-Kupplung mit 1-Naphthylboronsäure (**104**) umgesetzt (Schema 22). Im Gegensatz zur Reaktion mit dem Dihydroisochinolin **93** verlief die Reaktion erfolgreich und das entsprechende Kupplungsprodukt **113** (Schema 22) wurde als Atrop-Diastereomeren-Gemisch isoliert. Die Ausbeuten der Reaktionen waren aber stark von dem jeweiligen Liganden abhängig. XPhos (**108**), das bei vorherigen Testreaktionen noch die besseren Resultate erzielt hatte und speziell für die Kupplungen von Aryltosylaten verwendet wird,<sup>[151-153]</sup> lieferte nur eine Ausbeute von 28%, während mit SPhos (**106**) ein mehr als zweieinhalb mal besseres Ergebnis (72%) erzielt wurde. Vermutlich spielte bei der Suzuki-Kupplung also weniger die Reaktivität von **110** die entscheidende Rolle, sondern viel mehr die sterische Hinderung.



Schema 22. Suzuki-Kupplung von 1-Naphthylboronsäure (**104**) und dem Tetrahydroisochinolin **110** zum Naphthylisochinolin-Derivat **113**, mit SPhos (**106**) oder XPhos (**108**) als Ligand.

#### 4.3.3 Kupplungsreaktionen der Naphthalin- und Isochinolin-Bausteine

Aufgrund der unter 4.3.2 erhaltenen Ergebnisse wurde bei der Suzuki-Kupplung zwischen dem Naphthalin-Baustein **101** und der Isochinolinhälfte **110** der Fokus auf die Verwendung von SPhos (**106**) als Ligand gelegt. Dennoch verlief die Reaktion unter den analogen Bedingungen nicht erfolgreich, da das gewünschte Naphthylisochinolin **114** (Schema 23) nicht gebildet wurde. Stattdessen erhielt man das Naphthalin **115** (Schema 23), welches vermutlich durch Hydrodeborylierung gebildet wurde.<sup>[154-156]</sup> Die Isochinolinhälfte **110** lag hingegen unverändert vor und konnte reisoliert werden.

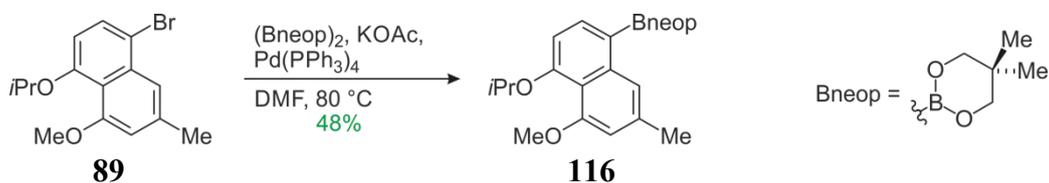


Schema 23. Erfolgreiche Synthese des Naphthylisochinolins **114** und dessen *M*-Atropisomers durch Suzuki-Kupplung des Naphthalin-Bausteins **101** und der Isochinolinhälfte **110**.

Führte man die Reaktion unter Rückfluss, also bei höheren Temperaturen durch, so wurde das gleiche Resultat beobachtet. Auch mildere Bedingungen, wie z. B. Raumtemperatur, unter denen mit SPhos (**106**) sogar mit sterisch anspruchsvollen Reaktanden ausgezeichnete Ergebnisse erzielt hatte,<sup>[147,152]</sup> führten nicht zu dem gewünschten Kupplungs-Produkt **114**, sondern die Reaktion kam vollständig zum Erliegen. Da bei niedrigen Temperaturen keine

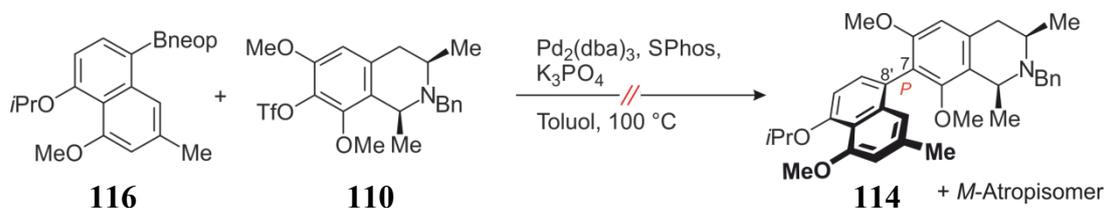
Reaktion ablief und unter harschen Bedingungen ausschließlich das Hydrodeborylierungs-Produkt **115** gebildet wurde, lag das Problem vermutlich in der Reaktivität des Boronsäureesters **101**.

Kurz zuvor veröffentlichte Ergebnisse hatten gezeigt, dass es teilweise gravierende Unterschiede in der Reaktivität von Boronsäureestern bei Kreuzkupplungsreaktionen gibt.<sup>[157,158]</sup> Die besten Resultate hatten unter anderem Neopentylglycolato-Boronsäureester geliefert, die sich als reaktiver erwiesen hatten als entsprechende Pinakol-Vertreter.<sup>[157,158]</sup> Aus diesem Grund wurde analog zur Synthese des Boronsäureesters **101** der Naphthalin-Baustein **116** (Schema 24) hergestellt. Ausgehend von dem bromierten Naphthalin **89** wurde in einem Schritt der gewünschte Boronsäureester eingeführt und man erhielt **116** in einer moderaten Ausbeute von 48% (Schema 24).



Schema 24. Synthese des Neopentylglycolato-Boronsäureesters **116** ausgehend von dem Naphthalin-Baustein **89**.

Die anschließende Suzuki-Kupplung mit dem Naphthalin-Baustein **116** (Schema 25) und der Isochinolinhälfte **110** blieb jedoch trotz des reaktiveren Boronsäureesters erneut aus. Wie zuvor führte die Reaktion lediglich zum Hydrodeborylierungs-Produkt **115**, während das Isochinolin **110** reisoliert wurde. Die gewünschte Zielverbindung **114** konnte somit auch unter Verwendung des reaktiveren Boronsäureesters **116** nicht hergestellt werden.



Schema 25. Erfolgreicher Versuch, das Naphthylisochinolin-Derivat **114** in einer Suzuki-Kupplung aus dem reaktiven Boronsäureester **116** und dem Isochinolin-Baustein **110** herzustellen.

Niedrigere als auch höhere Temperaturen (25-110 °C) führten ebenfalls nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Das Problem lag vermutlich zum einen am sterischen Anspruch von **110**, zum anderen an der Reaktivität der Naphthalin-Bausteine **101** und **116**. Um die Suzuki-Kupplung in Zukunft doch noch erfolgreich durchzuführen, sollten auf jeden Fall noch

weitere Katalysatoren, wie beispielsweise der von Buchwald *et al.* beschriebene Ligand **117** (Abbildung 16) untersucht werden, mit dem die ersten erfolgreichen Suzuki-Kupplungen von Biarylen mit vier *ortho*-Substituenten durchgeführt worden war.<sup>[159]</sup> Aber auch die Verwendung des noch reaktiveren Boronsäure-Derivats **118** (Abbildung 16) anstelle des entsprechenden Esters könnte zielführend sein, obwohl Boronsäuren häufig noch anfälliger für Hydrodeborylierungen sind.<sup>[157]</sup>

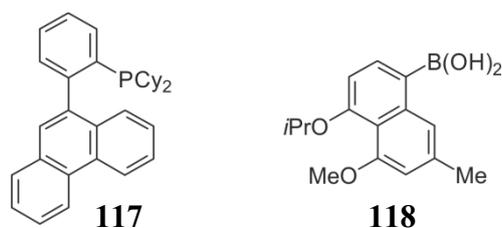
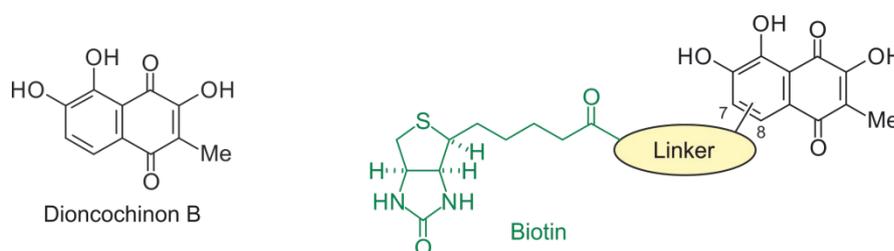


Abbildung 16. Von Buchwald *et al.* beschriebener Ligand **117** für Suzuki-Kupplungen sterisch anspruchsvoller Biaryle, sowie das Boronsäure-Derivat **118**.

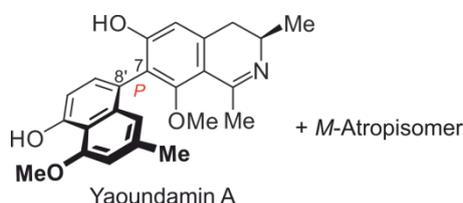
## 5 Zusammenfassung

In Deutschland starben im Jahr 2016 knapp 6 000 Menschen an den Folgen des Multiplen Myeloms.<sup>[3]</sup> Die Zahl der Todesopfer dieser Krebsart ist in den letzten 16 Jahren um ca. 20% gestiegen.<sup>[3]</sup> Da das Multiple Myelom mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren bei Erstdiagnose zu den Erkrankungen des höheren Lebensalters zählt, ist der Anstieg der Inzidenz und Todesfälle am ehesten auf eine höhere Lebenserwartung der Menschen durch umfassende medizinische Versorgung zurückzuführen.<sup>[36,160]</sup> Auch die Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms wurden in den letzten zwei Jahrzehnten kontinuierlich verbessert und bieten in Form von medikamentösen Therapien für alle Erkrankten und Knochenmarktransplantationen speziell für Patienten unter 70 Jahren die Chance auf eine Verlängerung der beschwerdefreien Krankheitsphase.<sup>[38,46,160]</sup> Nach wie vor verläuft das Multiple Myelom jedoch tödlich, sodass die Erforschung und Entwicklung neuer potenter Wirkstoffe zur Verbesserung der Prognose oder zur vollständigen Heilung essentiell ist.<sup>[38]</sup>



Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Biotinylierung von Dioncochinon B, einem natürlich vorkommenden Naphthochinon, erstmals isoliert aus Kallus-Kulturen von *T. peltatum*, das eine gute Aktivität ( $IC_{50} = 11 \mu M$ ) gegen Zellen des Multiplen Myeloms aufweist.<sup>[27,34]</sup> Der Affinitätsmarker Biotin sollte dabei über einen kurzen Linker an die 7- oder 8-Position des Naturstoffs angebracht werden. Nach der Etablierung einer geeigneten Syntheseroute sollten *nano*LC-MS/MS-Analysen Aufschluss über mögliche Wirkstoff-Target-Interaktionen liefern.

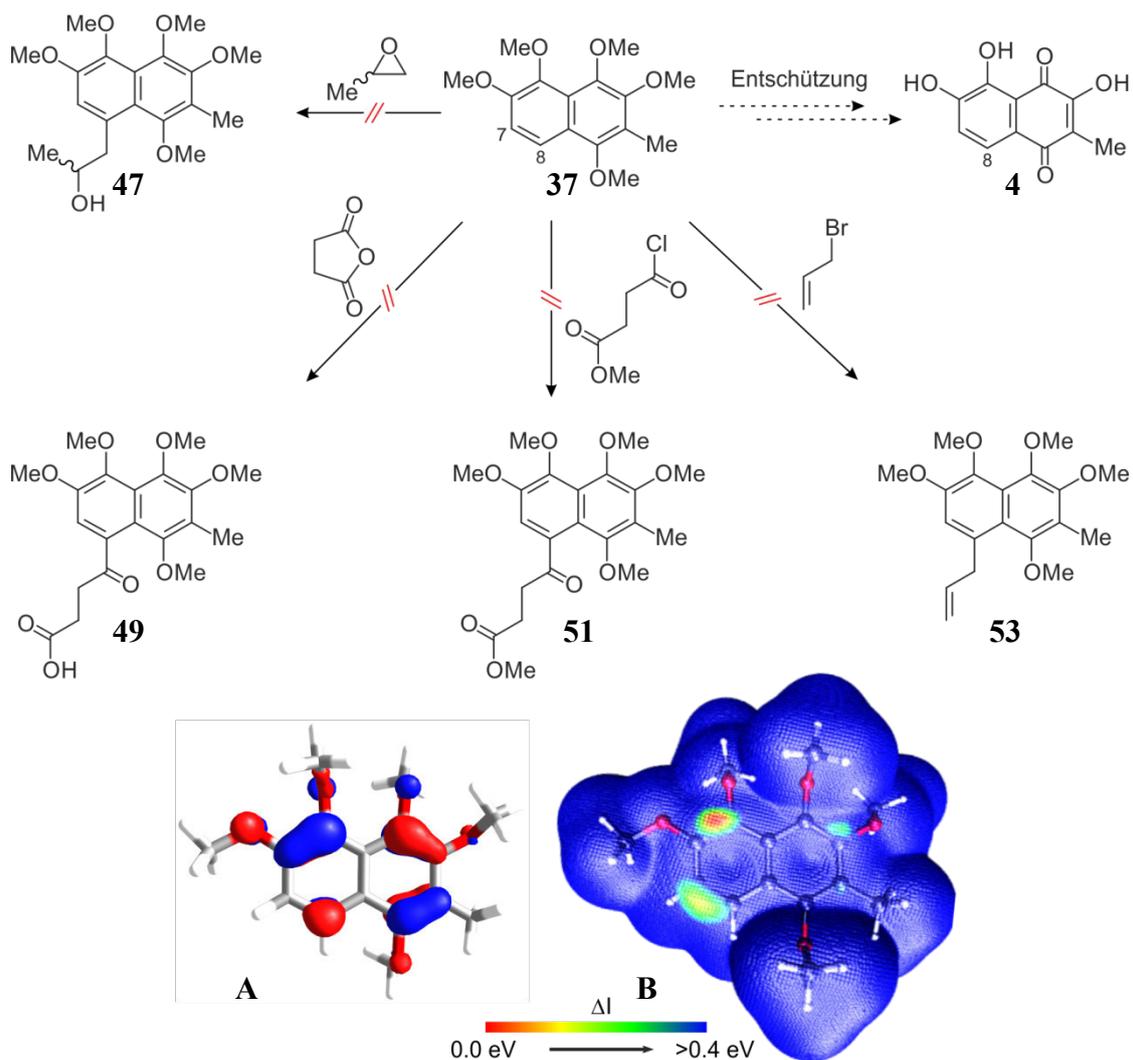
Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die Synthese von 7,8'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloiden im Allgemeinen und von Yaoundamin A und dessen *M*-Atropisomer im Speziellen untersucht.



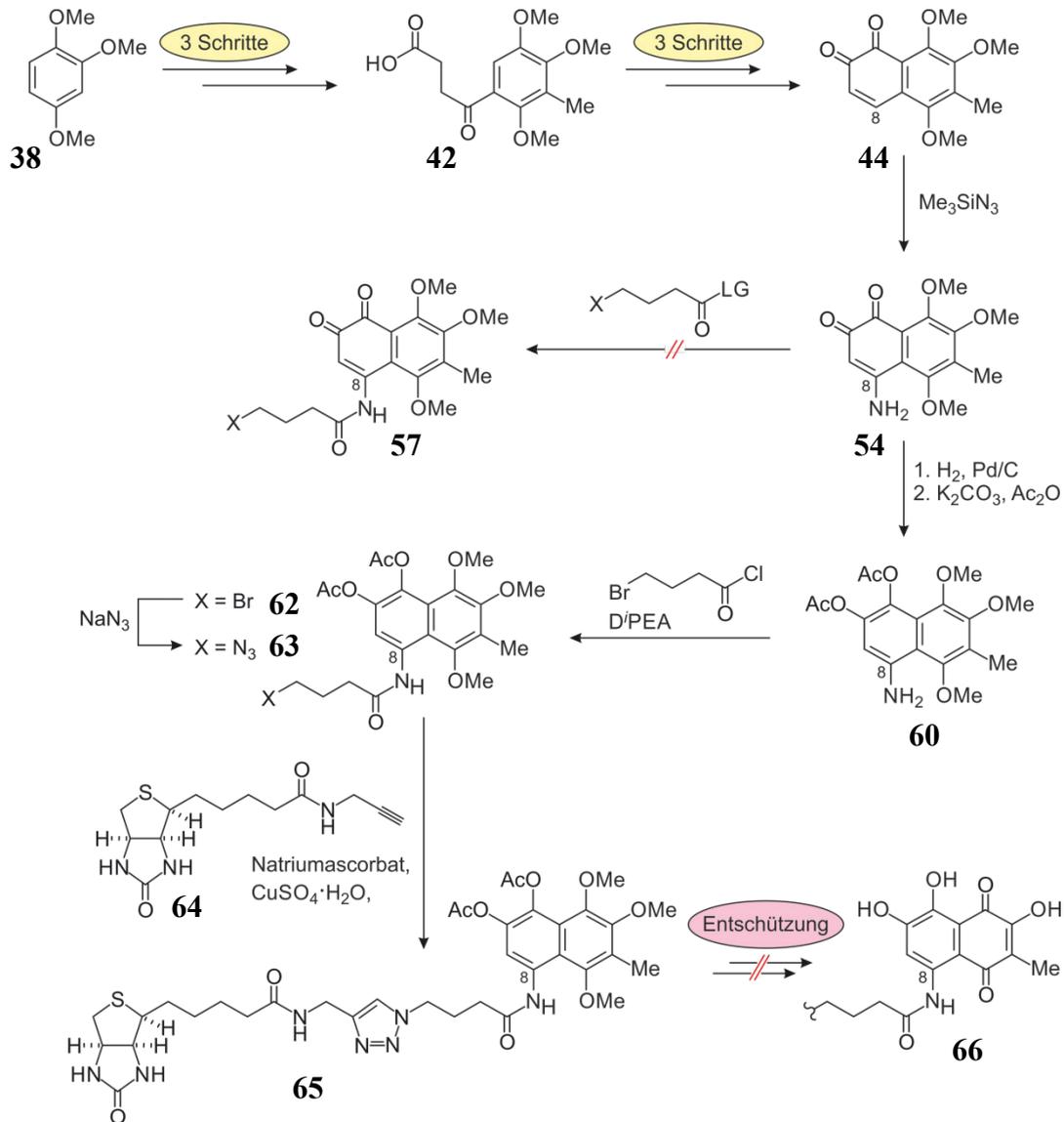
Die Naturstoffklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide ist neben ihrer strukturellen Vielfalt vor allem wegen ihrer Aktivitäten gegen eine Vielzahl an Erregern von Infektionskrankheiten, wie z.B. der Malaria, der Afrikanischen Schlafkrankheit oder der Leishmaniose interessant.<sup>[11,12,17,68,69,104]</sup> Strukturell sind Naphthylisochinolin-Alkaloide unter anderem durch eine meist rotationsgehinderte Biaryl-Achse gekennzeichnet.<sup>[11]</sup> Der synthetische Aufbau dieser Verbindungsachse zwischen Naphthalin- und Isochinolin-Baustein war in der Literatur bereits ausführlich behandelt worden.<sup>[108-123]</sup> Da die Darstellung eines 7,8'-verknüpften Naphthyldihydroisochinolin-Alkaloids allerdings noch nie beschrieben worden war, war das Ziel dieser Arbeit die erste Totalsynthese eines Naturstoffs dieses Typs.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

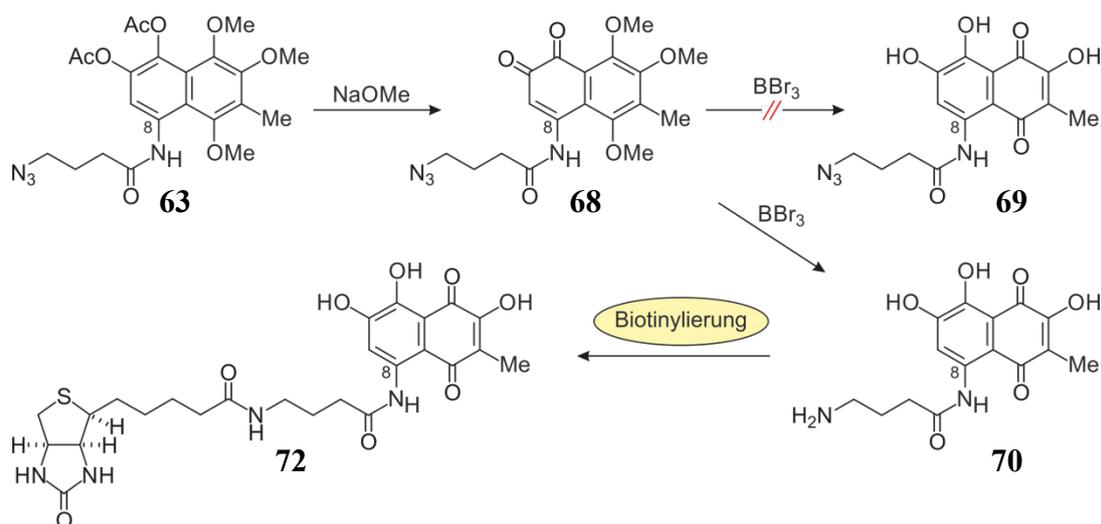
- Es wurde gezeigt, dass das Naphthalin-Derivat **37**, welches durch Entschützung der Methoxygruppen Dioncochinon B (**4**) ergeben sollte, keinerlei Reaktivität an C-7 und C-8 aufweist, obwohl dieses Ring-System auf den ersten Blick sehr elektronenreich wirkt. Dennoch lieferten weder Versuche zu Friedel-Crafts-Alkylierungen noch zu Friedel-Crafts-Acylierungen unter Verwendung unterschiedlich starker Lewis-Säuren entsprechende Funktionalisierungen. Auch eine Metallierung an C-7 oder C-8 mit Organolithium-Verbindungen und anschließende Funktionalisierung blieb erfolglos. Von Dr. T. Bruhn durchgeführte computergestützte Berechnungen des HOMOs **A** und der "average local ionization energies" (ALIEs, **B**) von **37** zeigten, dass **37** für eine Biotinylierung ungeeignet war, und bestätigten somit die erhaltenen Ergebnisse.



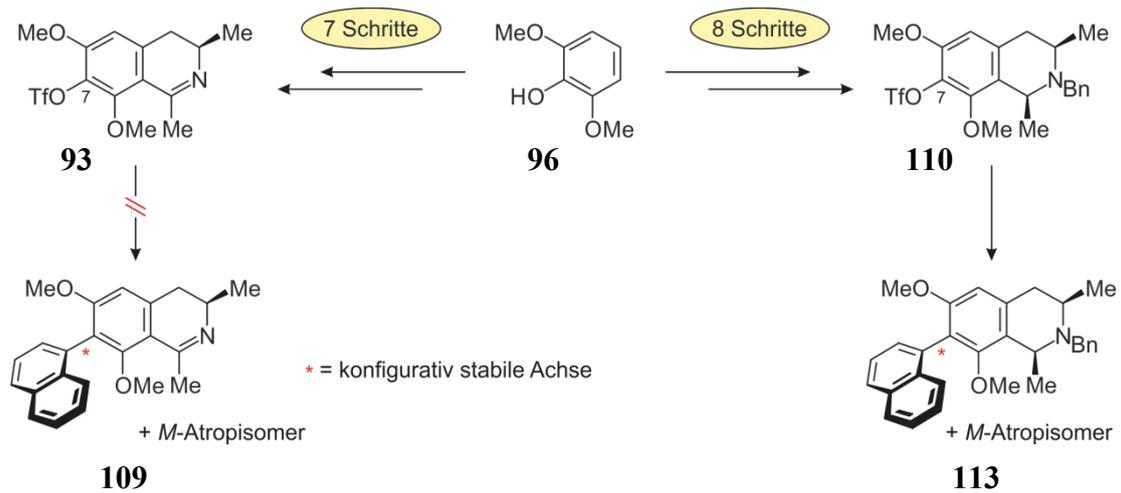
- Des Weiteren wurde gefunden, dass eine Biotinylierung von Dioncochinon B (**4**) durch Click-Chemie nicht möglich war, wenn im letzten Schritt eine Entschützung von Methoxygruppen stattfinden sollte. Hierbei wurde zunächst eine Funktionalität in Form eines Amins an der 8-Position angebracht. Da die anschließende Einführung einer Seitenkette über das vinyloge Amin **54** scheiterte, wurde der Umweg über das vollständig geschützte und viel elektronenreichere Naphthalin-Derivat **60** gegangen. Nach Einführung des Linkers und Substitution des Bromids durch ein Azid wurde die Biotinylierung durch eine Kupfer(I)-katalysierte Huisgen-Reaktion ermöglicht. Die finale Entschützung von **65** zum gewünschten Zielmolekül **66**, einem biotinylierten Dioncochinon-B-Derivat, scheiterte jedoch trotz unterschiedlichster Reaktionsbedingungen. So musste dieser Zugang, nur einen Reaktionsschritt vom Zielmolekül entfernt, aufgegeben werden.



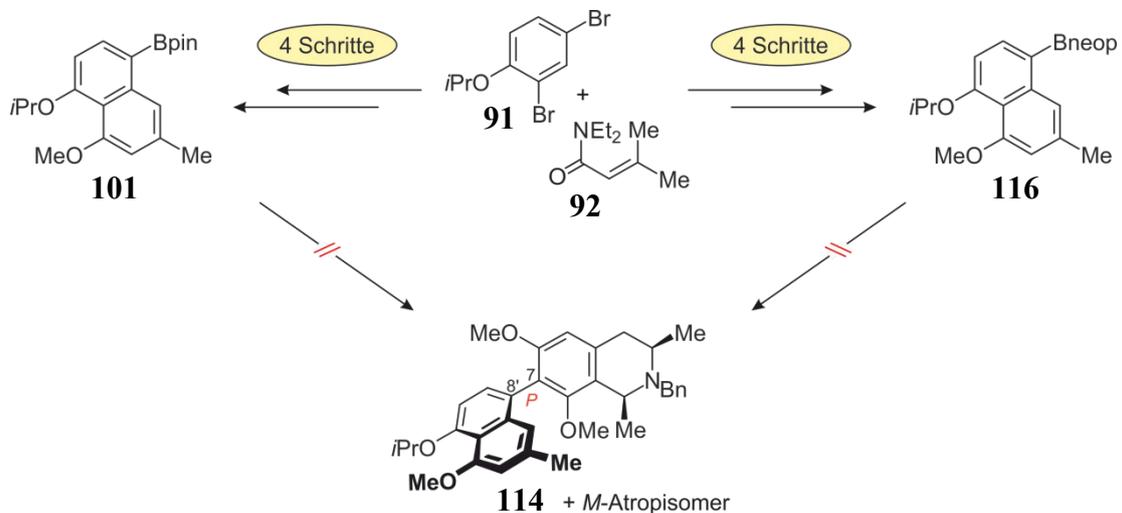
- Dennoch gelang es durch eine weitere Syntheseroute, Dioncochinon B (**4**) erfolgreich zu biotinylieren. Man ging von dem vollständig geschützten Naphthalin **63** aus und spaltete zunächst die beiden Acetoxygruppen ab. Bei der anschließenden *O*-Demethylierung erhielt man jedoch nicht das zu erwartende Azid **69**, sondern ausschließlich das freie Amin **70**. Dieses konnte in das gewünschte Zielmolekül **72** überführt werden.



- Nach der ersten erfolgreichen Synthese eines an C-8 biotinylierten Dioncochinon-B-Derivats wurden zusätzlich Wirkstoff-Target-Untersuchungen durch *nano*LC-MS/MS-Analysen durchgeführt. Diese lieferten leider keine Ergebnisse, was darauf schließen lässt, dass die Biotinylierung an falscher Position vorgenommen wurde, die Interaktion zwischen Wirkstoff und Target nicht stark genug war oder der Linker falsch konstituiert war und dadurch bei entscheidenden Wechselwirkungen störte. All diese Faktoren ließen sich jedoch nicht vorhersagen.
- Neben den Arbeiten zu Dioncochinon B (**4**) wurden außerdem einige weitere Ergebnisse im Bereich der Naphthylisochinolin-Synthese erzielt. So wurde erstmals über sieben Stufen erfolgreich das Dihydroisochinolin **93** und über acht Reaktionsschritte das Tetrahydroisochinolin **110** synthetisiert. Beide Verbindungen besitzen mit dem Trifluorsulfonyloxy-Substituenten an C-7 eine hervorragende Abgangsgruppe. Eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung ließ sich allerdings ausschließlich mit **110** durchführen, da bei **93** vermutlich der freie Stickstoff störte. Bei der Synthese des Naphthylisochinolins **113** handelt es sich um die erste Suzuki-Kupplung mit TfO-Substituenten als Abgangsgruppe an einem Isochinolin-Baustein, der in den *ortho*-Positionen von zwei Methoxygruppen flankiert wird. Damit wurde gezeigt, dass **110** grundsätzlich für die Synthese natürlicher Naphthylisochinolin-Alkaloide geeignet sein sollte.

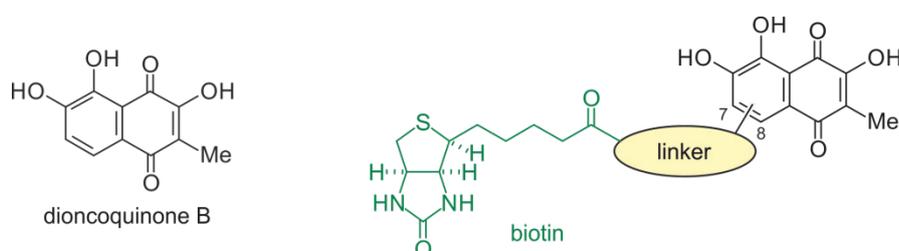


- Zusätzlich wurden erstmals die beiden Boronsäureester **101** und **116** dargestellt. Diese zwei Naphthalin-Bausteine sollten zur Synthese von 7,8'-gekuppelten Naphthylisochinolin-Derivaten verwendet werden. Eine entsprechende Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit dem Isochinolin-Baustein **110**, scheiterte allerdings mit beiden Boronsäureestern auch unter unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen. Für eine erfolgreiche Synthese eines 7,8'-gekuppelten Naphthylisochinolins wie **114** durch Suzuki-Kupplung sollten in Zukunft weitere Katalysatoren untersucht werden.



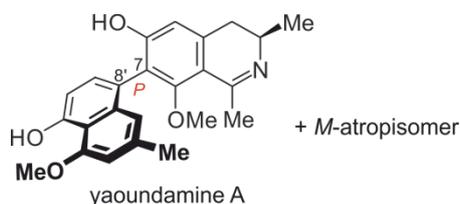
## 6 Summary

In Germany, nearly 6 000 people died as a result of the disease multiple myeloma in 2016.<sup>[3]</sup> During the past 16 years, the number of deaths of this type of cancer has risen by about 20%.<sup>[3]</sup> Since multiple myeloma, with an average age of 73 years at first diagnosis, is one of the diseases of older age, the increase in incidence and mortality is most likely due to an enhanced life expectancy of the people through comprehensive medical care.<sup>[36,160]</sup> Multiple myeloma treatment options have also been improved continuously over the past two decades and offer the chance for prolonging the symptom-free disease phase in the form of drug therapies for all patients and bone marrow transplants especially for patients under the age of 70 years.<sup>[38,46,160]</sup> However, multiple myeloma continues to be deadly, so the research and development of new potent drugs is essential for the improvement of prognosis or complete recovery.<sup>[38]</sup>



The aim of this current work was the biotinylation of dioncoquinone B, a naturally occurring naphthoquinone, first isolated from callus cultures of *T. peltatum*, which exhibits a good activity against cells of multiple myeloma ( $IC_{50} = 11 \mu M$ ).<sup>[27,34]</sup> The affinity tag biotin was planned to be attached to the 7- or 8-position of the natural product using a short linker. Following the establishment of an appropriate synthetic route, subsequent *nano*LC-MS/MS-analysis should yield possible drug-target interactions.

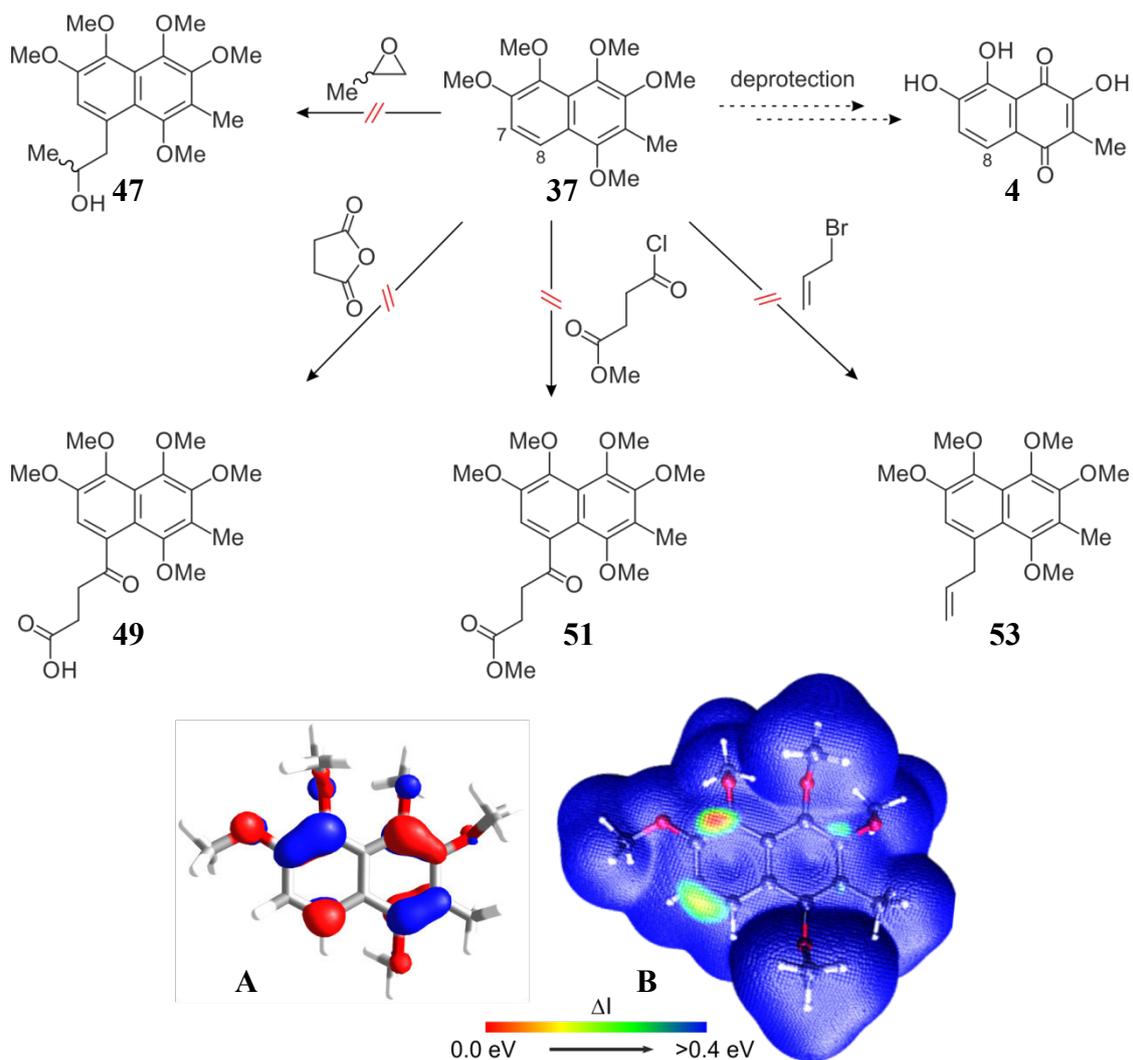
Furthermore, the synthesis of 7,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids in general and of yaoundamine A and its *M*-atropisomer in particular was investigated.



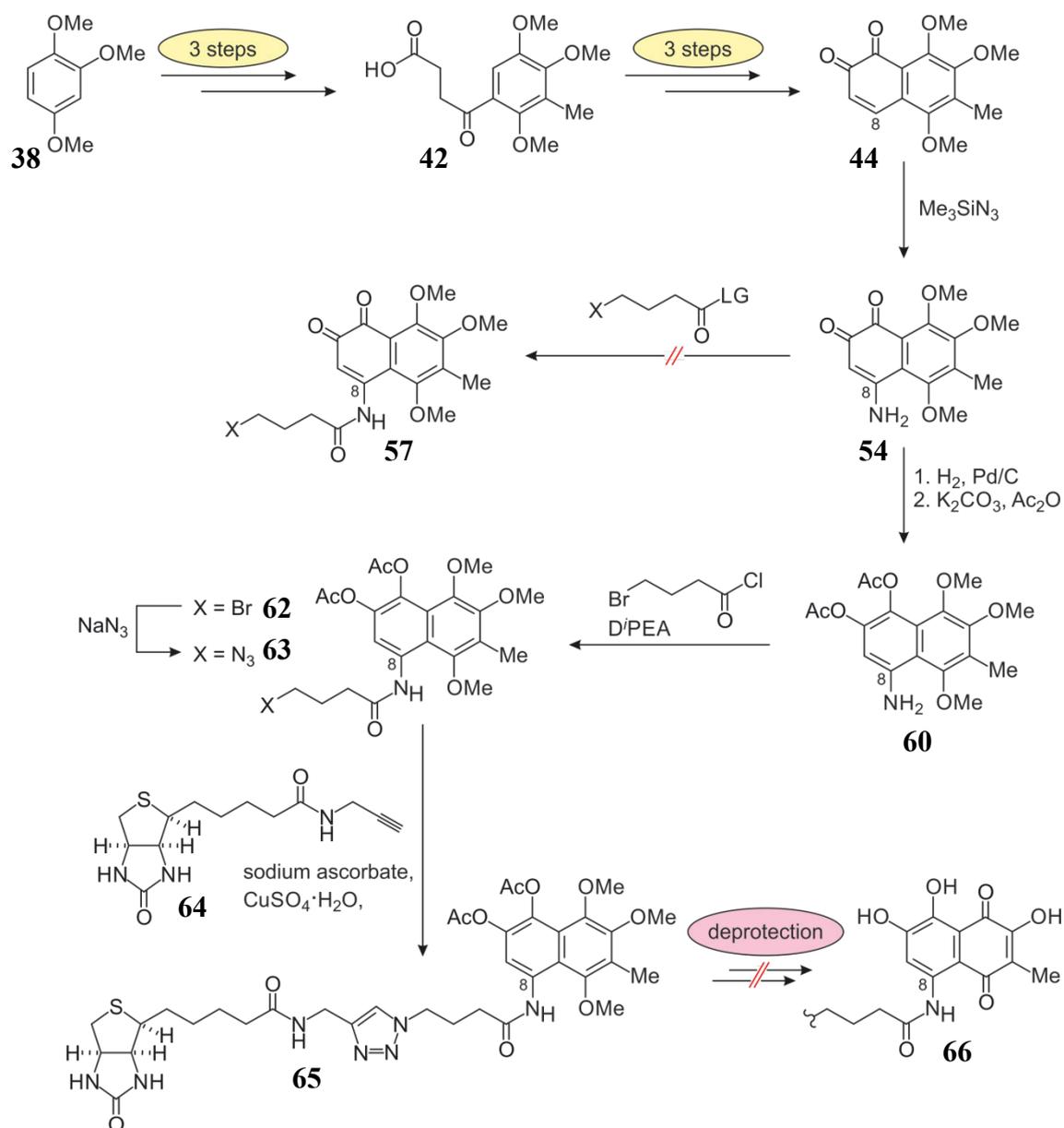
Besides its structural variety this class of natural products of naphthylisoquinoline alkaloids is especially known for its activities against a broad range of pathogens of infectious diseases, like e.g. malaria, African sleeping sickness or leishmaniosis.<sup>[11,12,17,68,69,104]</sup> Among others, naphthylisoquinoline alkaloids are structurally characterized by a biaryl axis, which is often rotationally hindered.<sup>[11]</sup> In the literature the synthetic approach to this axis between the naphthalene-portion and the isoquinoline moiety has already been dealt with extensively.<sup>[108-123]</sup> However, since the synthesis of a 7,8'-coupled naphthylidihydroisoquinoline alkaloid had never been described before, the defined goal of this work was the first total synthesis of a natural product of this type.

In detail, the following results were achieved:

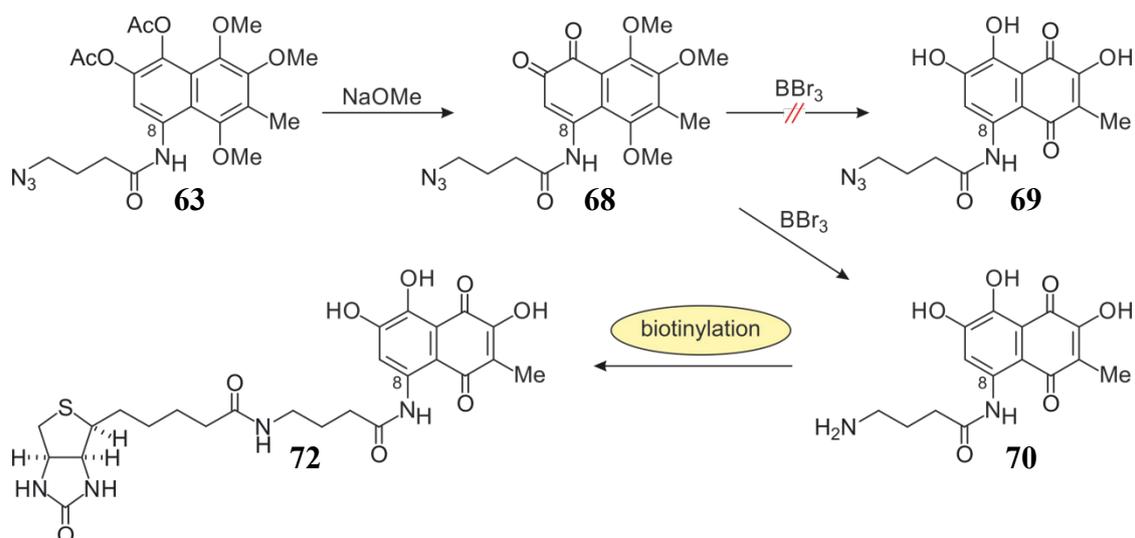
- It was shown that the naphthalene derivative **37**, which should result in dioncoquinone B (**4**) by deprotection of the methoxy groups, did not exhibit any reactivity at C-7 and C-8, although this ring system seems to be very electron-rich at first glance. However, neither attempted Friedel-Crafts alkylations nor Friedel-Crafts acylations using different Lewis acids provided appropriate functionalizations. Also metalation at C-7 or C-8 with organolithium reagents and subsequent functionalization failed. Computational-based calculations of the HOMO **A** and the "average local ionization energies" (ALIEs, **B**) of **37**, done by Dr. T. Bruhn, showed that **37** is inadequate for biotinylation and thus supported the results obtained.



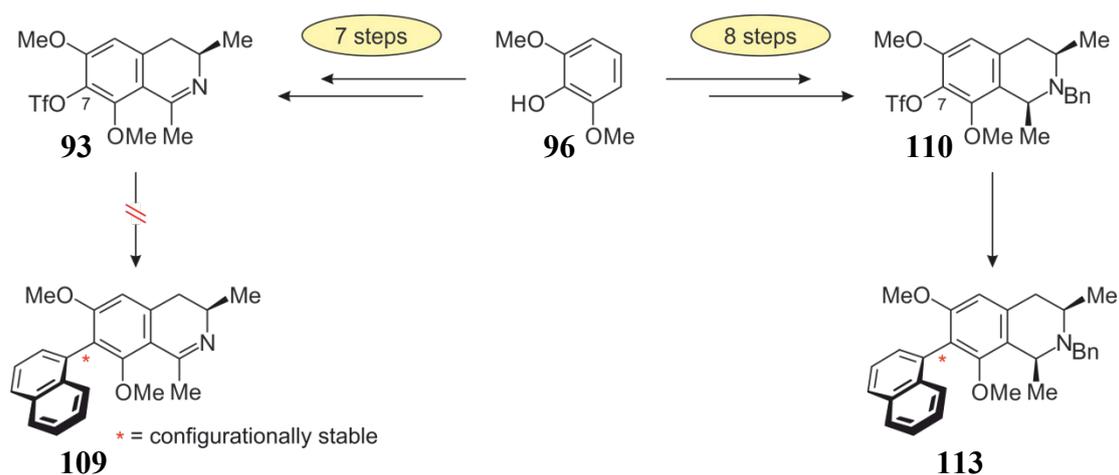
- Furthermore, it was shown that biotinylation of dioncoquinone B (**4**) using click chemistry is not possible if there has to be a deprotection of methoxy groups in the last step. Therefore, an amination at position 8 was performed, giving **54**. Since subsequent introduction of a side chain failed due to the vinylogous amine **54**, a route via the fully protected and more electron rich naphthalene derivative **60** was chosen. After attachment of the linker and substitution of the bromide by an azide, biotinylation was achieved by copper(I)-catalyzed Huisgen reaction. Final deprotection of **65** to the desired target molecule **66**, a biotinylated dioncoquinone B derivative, failed however, despite the use of different reaction conditions. Unfortunately as a result, this approach had to be discarded just one step ahead of the target molecule.



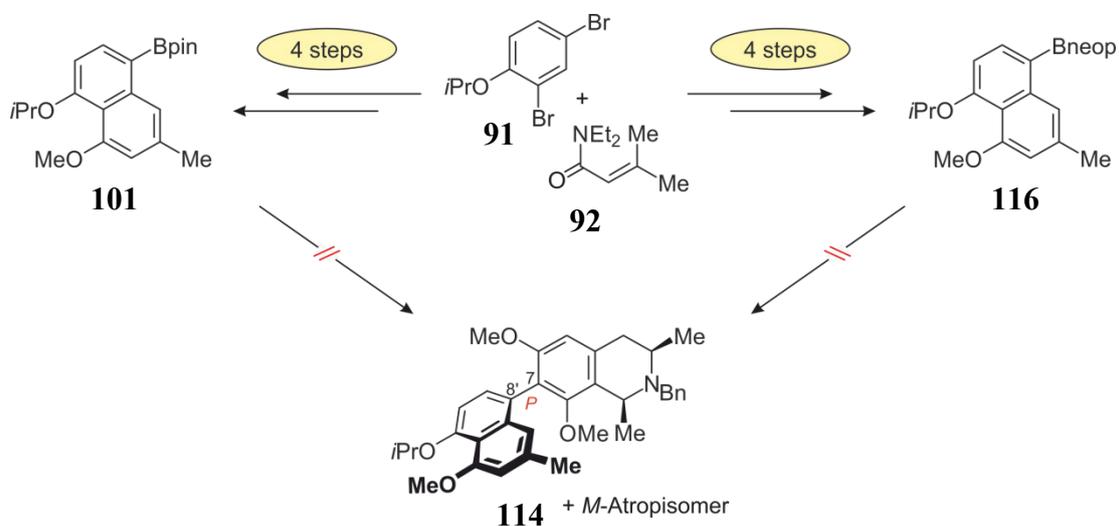
- Nevertheless, within a further attempt, dioncoquinone B (**4**) was biotinylated successfully. Starting with the fully protected naphthalene **63**, cleavage of the acetoxy groups was performed first. However, subsequent *O*-demethylation did not supply the expected azide **69** but surprisingly the free amine **70**, exclusively. This molecule was finally transformed into the target molecule **72**.



- After the first successful synthesis of a C-8 biotinylated dioncoquinone B derivative, additional drug-target investigations by *nano*LC-MS/MS-analysis were performed. Unfortunately these studies did not deliver any results. Consequently one can conclude that biotin and linker were attached to the wrong position, the interaction between drug and target was not strong enough or the constitution of the linker hampered decisive interactions between drug and target. All these issues had not been predictable.
- Besides the studies of dioncoquinone B (**4**) some further results in the fields of naphthylisoquinolines were achieved. Thus, for the first time the dihydroisoquinoline **93** and the tetrahydroisoquinoline **110** were successfully synthesized over seven and eight reaction steps, respectively. Both compounds carry a trifluoro sulfonyl oxy substituent at C-7 which represents an excellent leaving group. However, a palladium-catalyzed cross-coupling was only achieved with **110**, since the nitrogen of **93** probably inhibited a reaction. The synthesis of the naphthylisoquinoline **113** was the first Suzuki coupling with a TfO-substituent as a leaving group at an isoquinoline moiety, flanked by two methoxy groups in the *ortho*-positions. Thus it was shown that **111** should be suitable for the synthesis of natural naphthylisoquinoline alkaloids, in general.



- In addition, the two boronic esters **101** and **116** were synthesized for the first time. These two naphthalene-moieties were planned to be used in the synthesis of a 7,8'-coupled naphthylisoquinoline derivative. However, an appropriate palladium-catalyzed cross-coupling with the isoquinoline moiety **110** failed using the two boronic esters even under different reaction conditions. To succeed in the synthesis of a 7,8'-coupled naphthylisoquinoline like **114** by Suzuki-coupling, further catalysts should be investigated in the future.







## EXPERIMENTELLER TEIL

### 1 Allgemeine Methoden

#### 1.1 Verwendete Messgeräte

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

*Infrarotspektroskopie (IR):* Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit den Spektrometern FT/IR-410 oder FT/IR-4600 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. Alle IR-Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen. Der Analyt wurde dabei in Reinform (Öl, Feststoff) mit Hilfe eines ATR-Aufsatzes vermessen.

*Kernresonanzspektroskopie ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ):* Die Kernresonanzspektren wurden an dem Spektrometer Avance 400 der Fa. *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen (400 MHz für Protonenspektren und 100 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Spektren). Zur Auswertung der Spektren wurde die Topspin-Software der Fa. *Bruker* verwendet. 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  $\delta(\text{TMS}) = 0$ . Zur Kalibrierung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nutzte man die Resonanzsignale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel als internen Standard [ $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ,  $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 2.50$ ]. Die Eichung der  $^{13}\text{C}$ -Spektren erfolgte über das  $^{13}\text{C}$ -Signal der Lösungsmittel [ $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.00$ ,  $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39.52$ ]. Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, Triplett = t, Quartett = q, Septett = sep, Dublett von Dublett = dd, Quartett von Quartett = qq, Multiplett = m, breit = br. 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):* Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren (EI) wurde das Gerät MAT90 der Fa. *Finnigan* mit einem Ionisationspotenzial von 70 eV verwendet. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensitäten der Signale in Prozent relativ zum Basispeak ( $I = 100\%$ ) an. Die Matrix unterstützten Massenspektren (MALDI) wurden mit dem Gerät Autoflex II LRF der Fa. *Bruker Daltonics* aufgenommen. Als Matrix wurde DHB (Dihydroxybenzoesäure, Fa. *Bruker*) verwendet. Zur Messung von Elektronenspray-Massenspektren (ESI), wurde das Spektrometer micOTOF-focus der Fa. *Bruker Daltonics*

genutzt. Gemessen wurden die Spektren bei einer Kapillartemperatur von 210 °C und einer Spannung von 3.5 kV mit N<sub>2</sub> als Trägergas.

## 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, Eigenfluoreszenz bei 365 nm, Anfärben mit Molybdätdiphosphorsäure-Reagenz oder Ninhydrin-Lösung. Die Startflecken wurden mit reinem MeOH angeschärft.

*Säulenchromatographie:* Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel der Fa. Merck (Korngröße: 0.063 mm und 0.2 mm) verwendet. Alle Säulen wurden stets nass befüllt. Die Desaktivierung des Kieselgels erfolgte durch Zugabe von 1% NEt<sub>3</sub> zum Laufmittel. Die Angaben über die Fließmittelzusammensetzung beziehen sich immer auf Volumenprozent.

*HPLC (analytisch):* Die analytische HPLC mit UV-Detektion wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Fa. Jasco durchgeführt (Pumpe PU-1580, Mischer LG980-02S, Entgaser DG-2080-53, Probenwechsler AS-2055Plus, UV-Detektor MD-2010Plus). Für die HPLC-Läufe wurde eine Symmetry-C<sub>18</sub>-Säule (4.6 × 250 mm) verwendet mit folgendem Lösungsmittelgradienten: H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA (A), MeCN + 0.05 TFA (B), Fluss 0.8 mL/Min; 0 Min 90% A, 25 Min 30% A, 27 Min 0% A, 30 Min 0% A, 31 Min 90% A, 34 Min 90% A.

## 1.3 Quantenchemische Rechnungen

Die in der Arbeit beschriebene quantenchemische Berechnung wurden in unserer Arbeitsgruppe von Dr. T. Bruhn mit dem Programm-Paket Gaussian09<sup>[161]</sup> mit B3LYP/6-31G\* durchgeführt. Zur Berechnung der ALIE wurde Multiwfn<sup>[162]</sup> benutzt und die Daten anschließend mit VMD<sup>[163]</sup> und POV-Ray visualisiert.

## 1.4 Allgemeine Versuchsbedingungen

*Lösungsmittel:* In allen Experimenten verwendete man destillierte oder absolutierte Lösungsmittel. Deren Reinigung und Trocknung erfolgte nach Standardverfahren und unter

Schutzgas.<sup>[164]</sup> Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über  $\text{CaH}_2$ , unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Die Lagerung der absolutierten Lösungsmittel erfolgte über Molekularsieb  $3 \text{ \AA}$  und unter Stickstoffatmosphäre. Versuche mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre und unter Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

*Weitere Chemikalien:* Alle käuflich erworbenen Substanzen (Fa. Aldrich, Fa. Fluka, Fa. Lancaster, Fa. ABCR, Fa. Alfa Aesar, Fa. Merck) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

## 2 Synthese eines biotinylierten Dioncochinon-B-Derivats

### 2.1 Verknüpfung durch Click-Chemie

#### 1,2,4-Trimethoxy-3-methylbenzol (**39**)

Eine 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (41.0 mL, 66.0 mmol) wurde vorgelegt und mit THF (12.0 mL) verdünnt. Anschließend wurde innerhalb von 1 h eine Lösung aus 1,2,4-Trimethoxybenzol (**38**) (10.0 g, 59.5 mmol) in THF (48 mL) zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf -78 °C gebracht, Methyljodid (33.8 g, 14.8 mL, 237 mmol) innerhalb von 20 Min zugegeben und dann das Kältebad entfernt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) gegeben und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, anschließend die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 5/1) gereinigt. Man erhielt **39** als gelben öligen Feststoff.

Ausbeute: 10.4 g (57.1 mmol, 96%); Lit.<sup>[80]</sup> 95%.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2952 (w), 2832 (w), 2361 (w), 1739 (w), 1593 (w), 1485 (m), 1468 (w), 1438 (w), 1419 (w), 1253 (s), 1223 (s), 1163 (w), 1107 (s), 1078 (s), 1024 (m), 1000 (m), 942 (w), 857 (w), 784 (s), 757 (w), 715 (s), 686 (w), 627 (w) cm<sup>-1</sup>.

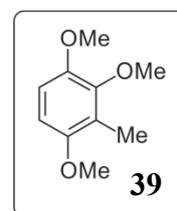
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.54 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 6.70 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H, ArH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 183/182 [M]<sup>+</sup> (10/100), 167 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (82), 152 (19), 149 (35), 139 (56), 124 (32), 109 (14), 107 (12), 91 (12), 65 (13), 57 (10), 53 (13), 39(12), 15 (29).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[80]</sup> überein.

#### 4-Oxo-4-(2',4',5'-trimethoxy-3'-methylphenyl)methylbutanoat (**41**)

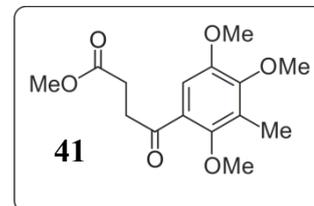
1,2,4-Trimethoxy-3-methylbenzol (**39**) (9.30 g, 51.0 mmol) und 3-Methoxycarbonylpropansäurechlorid (**40**) (15.4 g, 12.6 mL, 102 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mL) vorgelegt und auf 0 °C gebracht. Anschließend wurde Aluminiumchlorid (16.3 g, 122 mmol) zugegeben und die Reaktion nach 20 Min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h wurde die Reaktion



auf Eiswasser (250 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 5/1) gereinigt. Man erhielt **41** als farbloses kristallines Pulver.

Ausbeute: 13.5 g (45.6 mmol, 89%).

Smp.: 59 °C (PE/EtOAc).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3004$  (w), 2941 (w), 1738 (m), 1661 (m), 1583 (w), 1476 (m), 1438 (w), 1417 (w), 1398 (m), 1335 (m), 1299 (m), 1246 (m), 1213 (w), 1167 (m), 1132 (m), 1082 (s), 1006 (m), 984 (m), 950 (m), 891 (m), 804 (m), 739 (m), 688 (w), 654 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.23$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.11 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 110.0 ( $\text{Ar-CH}$ ), 126.2 ( $\text{Ar-C}$ ), 127.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 149.2 ( $\text{Ar-C}$ ), 151.7 ( $\text{Ar-C}$ ), 153.0 ( $\text{Ar-C}$ ), 173.5 ( $\text{CO}$ ), 199.7 ( $\text{COOCH}_3$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 297/296  $[\text{M}]^+$  (4/23), 210 (12), 209 (100), 166 (7), 151 (7), 149 (10), 123 (6), 91 (6), 59 (15), 55 (10), 15 (19).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  319.1152; gefunden 319.1152.

#### 4-Oxo-4-(2',4',5'-trimethoxy-3'-methylphenyl)butansäure (**42**)

4-Oxo-4-(2',4',5'-trimethoxy-3'-methylphenyl)methylbutanoat (**41**) (2.25 g, 7.59 mmol) wurde in MeOH (24 mL) gelöst und eine Lösung aus KOH (2.34 g, 41.8 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL) zugegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit 20%iger HCl angesäuert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Final wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und man erhielt **42** als leicht gelbliches kristallines Pulver.

Leicht gelbliches kristallines Pulver.

Ausbeute: 2.08 g (7.37 mmol, 97%); Lit.<sup>[81]</sup> 92%.

Smp.: 98 °C (PE/EtOAc); Lit.<sup>[81]</sup> 84-85 °C.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2935 (w), 1698 (m), 1656 (m), 1588 (w), 1477 (w), 1458 (w), 1401 (m), 1362 (w), 1337 (m), 1308 (m), 1278 (w), 1250 (m), 1226 (w), 1209 (w), 1187 (m), 1140 (s), 1087 (s), 999 (s), 952 (m), 912 (w), 865 (m), 816 (w), 800 (w), 767 (w), 737 (w), 691 (w), 645 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.76 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.12 (s, 1H, ArH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 283/282 [M]<sup>+</sup> (4/26), 210 (12), 209 (100), 166 (7), 151 (7), 149 (6), 92 (8), 55 (6).

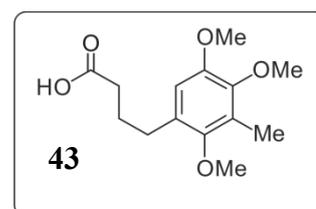
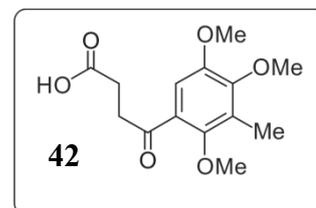
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[81]</sup> überein.

#### 4-(2',4',5'-Trimethoxy-3'-methylphenyl)butansäure (**43**)

4-Oxo-4-(2',4',5'-trimethoxy-3'-methylphenyl)butansäure (**42**) (3.14 g, 11.1 mmol) wurde in Trifluoressigsäure (10 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend gab man Triethylsilan (3.88 g, 5.32 mL, 33.4 mmol) zu und erhitze unter starkem Rühren für 2 h auf 50 °C. Anschließend gab man die Reaktion auf Eiswasser (100 mL) und extrahierte die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit 10%iger NaOH-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit halbkonz. HCl angesäuert und erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man **43** als gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 2.95 g (11.0 mmol, 99%); Lit.<sup>[81]</sup> 85%.



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2936 (w), 1737 (m), 1705 (s), 1593 (w), 1486 (m), 1456 (m), 1413 (m), 1373 (w), 1338 (w), 1268 (m), 1227(s), 1119 (s), 1085 (s), 1046 (m), 1012 (m), 956 (w), 826 (m), 784 (w), 735 (s), 702 (m) 634 (w), 608 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.90-2.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.41 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.56 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 269/268  $[\text{M}]^+$  (11/73), 195 (42), 167 (17), 165 (12), 150 (10), 149 (39), 71 (10), 61 (13), 57 (16), 45 (14), 43 (21), 43 (100), 41 (15), 29 (21), 27 (15), 18 (26), 15 (20).

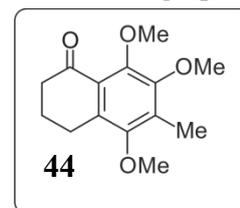
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[81]</sup> überein.

#### *1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5-tetralon (44)*

4-(2',4',5'-Trimethoxy-3'-methylphenyl)butansäure (**43**) (1.98 g, 7.38 mmol) wurde vorgelegt, mit Polyphosphorsäure (19.8 g) versetzt und auf 65 °C erhitzt. Nach 3 h wurde die Reaktion auf Eiswasser (80 mL) gegeben und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 8/2) gereinigt. Man erhielt **44** als hellgelbes Pulver.

Ausbeute: 1.56 g (6.23 mmol, 84%); Lit.<sup>[81]</sup> 81%.

Smp.: 49 °C (PE/EtOAc).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 2942 (w), 2828 (w), 1686 (m), 1578 (w), 1452 (w), 1400 (m), 1348 (w), 1337 (w), 1313 (m), 1281 (m), 1252 (m), 1187 (w), 1163 (w), 1117 (m), 1073 (m), 1050 (m), 1007 (s), 964 (m), 937 (w), 918 (w), 862 (w), 826 (w), 805 (w) 724 (w), 710 (w), 677 (w), 614 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.99-2.08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.60 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 251/250  $[M]^+$  (16/95), 235  $[M-CH_3]^+$  (32), 221 (35), 217 (12), 207 (48), 179 (15), 167 (30), 165 (17), 150 (13), 149 (100), 147 (11), 105 (10), 104 (10), 91 (18), 77 (16), 71 (16), 70 (15), 65 (12), 57 (29), 55 (12), 55 (10), 43 (18), 41 (20), 18 (12), 15 (15).

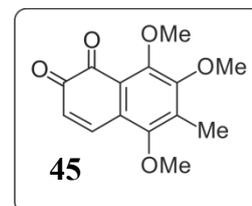
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[81]</sup> überein.

#### *1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (45)*

1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5-tetralon (**44**) (278 mg, 1.11 mmol) wurde in AcOH (6 mL) gelöst und mit Selendioxid (246 mg, 2.22 mmol) versetzt. Nach 4 h bei 60 °C wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  aufgenommen. Man gab Kieselgel hinzu und entfernte das Lösungsmittel erneut. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 3/2) gereinigt und man erhielt **45** als dunkelrotes Pulver.

Ausbeute: 223 mg (850  $\mu$ mol, 77%); Lit.<sup>[81]</sup> 73%.

Smp.: 128 °C (PE/EtOAc); Lit.<sup>[81]</sup> 109-110 °C.



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2978 (w), 2943 (w), 2843 (w), 1686 (w), 1656 (s), 1606 (w), 1553 (w), 1458 (m), 1407 (w), 1383 (m), 1328 (s), 1277 (s), 1239 (m), 1200 (w), 1151 (w), 1118 (m), 1057 (s), 1004 (s), 985 (s), 899 (m), 846 (m), 814 (m), 770 (w), 753 (m), 715 (w), 655 (w), 634 (w), 610 (w)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.27 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.35 (d,  $^3J$  = 10.3 Hz, 1H, ArH), 7.77 (d,  $^3J$  = 10.3 Hz, 1H, ArH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 264  $[M+2H]^+$  (15), 262  $[M]^+$  (4), 249 (25), 235 (15), 234 (100), 221 (11), 219 (50), 205 (15), 204 (11), 191 (33), 176 (17), 175 (11), 163 (12), 161 (22), 149 (23), 148 (12), 133 (10), 118 (12), 89 (14), 77 (18), 63 (11), 57 (10), 15 (30).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $C_{14}H_{14}NaO_5$   $[M + Na]^+$  285.0733; gefunden 285.0733.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[81]</sup> überein.

*1,3,4,5,6-Penamethoxy-2-methylnaphthalin (37)*

1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (**45**) (750 mg, 2.86 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) vorgelegt und 10 Min im Stickstoffstrom entgast. Eine zweite Lösung aus Benzyltributylammoniumchlorid (104 mg, 333 μmol) und Natriumdithionit (2.99 g, 17.2 mmol) in H<sub>2</sub>O (3 mL) wurde ebenfalls für 10 Min entgast und daraufhin zur Reaktion gegeben. Nach 20 Min bei Raumtemperatur gab man eine weitere Lösung aus KOH (3.69 g, 65.7 mmol) in H<sub>2</sub>O (3 mL), die zuvor gleichfalls entgast wurde, zur Reaktion, tropfte daraufhin Dimethylsulfat (7.58 g, 5.72 mL, 60.3 mmol) zu und rührte für 3 h. Anschließend wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 5/1) gereinigt. Man erhielt **37** als beige-farbenes Pulver.

Beige-farbenes Pulver.

Ausbeute: 506 mg (1.73 mmol, 61%).<sup>[79]</sup>

Smp.: 91 °C (PE/EtOAc).

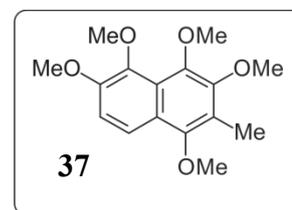
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2996 (w), 2930 (w), 2836 (w), 1615 (w), 1596 (w), 1500 (w), 1460 (w), 1440 (w), 1389 (w), 1361 (w), 1350 (w), 1334 (m), 1266 (m), 1226 (w), 1195 (w), 1172 (w), 1129 (w), 1115 (w), 1066 (s), 1044 (m), 1008 (s), 983 (m), 944 (w), 872 (w), 819 (w), 805 (m), 787 (w), 747 (m), 718 (w), 665 (w), 631 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.21 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.7 (CH<sub>3</sub>), 56.8 (OCH<sub>3</sub>), 60.8 (OCH<sub>3</sub>), 61.3 (OCH<sub>3</sub>), 61.8 (OCH<sub>3</sub>), 61.9 (OCH<sub>3</sub>), 113.4 (Ar-CH), 118.6 (Ar-CH), 121.0 (Ar-C), 122.8 (Ar-C), 123.6 (Ar-C), 143.0 (Ar-C), 143.4 (Ar-C), 149.9 (Ar-C), 150.3 (Ar-C), 150.6 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 293/292 [M]<sup>+</sup> (17/100), 278/277 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (10/60), 262 [M-2CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (15), 249 (31), 247 (21), 245 (14), 219 (23), 149 (16), 131 (14), 15 (26).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 315.1203; gefunden 315.1203.



*8-Amino-1,3,4-trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (54)*

1,3,4-Trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (**45**) (500 mg, 1.91 mmol) wurde in DMF (19 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend gab man Trimethylsilylazid (308 mg, 353  $\mu$ L, 2.67 mmol) zu und entfernte das Eisbad. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf Eiswasser und gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 20 mL) gegeben und anschließend die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (EtOAc/MeOH = 9/1, 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt. Man erhielt **54** als tiefrotes Pulver.

Rotes Pulver.

Ausbeute: 395 mg (1.42 mmol, 75%).

Smp.: 179 °C (EtOAc).

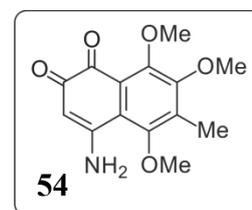
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3399 (w), 2942 (w), 1691 (w), 1605 (m), 1557 (w), 1509 (m), 1446 (m), 1389 (m), 1347 (w), 1310 (s), 1291 (m), 1262 (s), 1195 (w), 1094 (m), 1040 (m), 982 (s), 943 (m), 865 (w), 841 (m), 826 (w), 785 (w), 741 (w), 717 (w), 671 (w), 603 (m), 580 (m), 552 (w), 521 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.4 (CH<sub>3</sub>), 61.1 (OCH<sub>3</sub>), 61.6 (OCH<sub>3</sub>), 61.9 (OCH<sub>3</sub>), 101.7 (CH), 118.1 (Ar-C), 124.3 (Ar-C), 133.8 (Ar-C), 153.1 (Ar-C), 153.7 (Ar-C), 156.7 (Ar-C), 159.9 (CNH<sub>2</sub>), 176.1 (CO), 182.1 (CO) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 278/277 [M]<sup>+</sup> (17/15), 263/262 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (12/17), 259 (13), 250 (22), 249 (100), 248 (24), 244 (27), 235 (15), 234 (97), 232 (13), 230 (13), 220 (22), 219 (15), 218 (15), 216 (18), 204 (25), 203 (23), 202 (27), 191 (23), 190 (15), 176 (19), 174 (16), 160 (12), 149 (10), 77 (11), 68 (13), 15 (14).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> 278.1023; gefunden 278.1023.



*5,6-Diacetoxy-8-amino-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (60)*

8-Amino-1,3,4-trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (**54**) (25.0 mg, 90.2  $\mu\text{mol}$ ) wurde in DMF (10 mL) vorgelegt und Palladium/Aktivkohle (10% Pd) (4 mg) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion mittels eines Wasserstoffballons unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre gebracht und kräftig gerührt. Nach 30 Min war die rote Färbung verschwunden und man erhielt eine farblose Suspension. Diese wurde anschließend unter eine  $\text{N}_2$ -Atmosphäre gebracht und gemörseretes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (49.8 mg, 361  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben. Nach weiteren 5 Min wurde Essigsäureanhydrid (18.4 mg, 17.0  $\mu\text{L}$ , 180  $\mu\text{mol}$ ) zur Reaktion gegeben und diese bei Raumtemperatur für 30 Min gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion auf  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) gegeben und über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurde danach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE/EtOAc = 7/3, 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt. Man erhielt **60** als farblosen Feststoff.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 29.4 mg (80.9  $\mu\text{mol}$ , 90%).

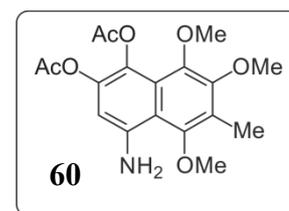
Smp.: 57.5 °C (EtOAc).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3491 (w), 3376 (w), 2935 (w), 1763 (m), 1591 (m), 1507 (w), 1440 (w), 1386 (m), 1368 (m), 1343 (m), 1261 (w), 1218 (s), 1195 (s), 1172 (s), 1099 (m), 1044 (m), 1011 (m), 955 (m), 890 (m), 844 (w), 819 (w), 794 (w), 730 (w), 654 (w), 585 (w), 570 (m), 520 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.30 (s, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 60.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 103.5 (Ar-CH), 114.7 (Ar-C), 122.7 (Ar-C), 123.5 (Ar-C), 126.8 (Ar-C), 140.7 (Ar-C), 143.1 (Ar-C), 143.8 (Ar-C), 151.1 (Ar-C), 152.0 (Ar-C), 168.9 (CO), 169.7 (CO) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 364/363  $[\text{M}]^+$  (10/45), 322 (14), 321 (74), 280 (12), 279 (76), 278 (57), 265 (15), 264 (100), 250 (17), 249 (16), 248 (12), 220 (11), 167 (15), 149 (46), 57 (11), 43 (24).



HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $C_{18}H_{22}NO_7$   $[M + H]^+$  364.1391; gefunden 364.1391.

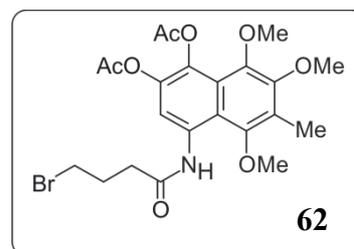
*5,6-Diacetoxy-8-(4-brom-1-oxobutylamino)-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (62)*

5,6-Diacetoxy-8-amino-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (**60**) (2.15 g, 5.92 mmol) wurde in DMF (40 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend gab man nacheinander Diisopropylethylamin (1.68 g, 2.21 mL, 13.0 mmol) und 4-Brombutyrylchlorid (**61**) (1.98 g, 1.23 mL, 10.7 mmol) zu. Nach 2 h gab man die Reaktion auf H<sub>2</sub>O (100 mL) und extrahierte die wässrige Phase mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 7/3) gereinigt. Durch Umkristallisation aus EtOAc/PE konnte letztlich **62** als hellgelber kristalliner Feststoff erhalten werden.

Hellgelber kristalliner Feststoff.

Ausbeute: 2.15 mg (4.20 mmol, 71%).

Smp.: 135 °C (EtOAc/PE).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3318 (w), 2937 (w), 2840 (w), 1765 (m), 1682 (w), 1625 (w), 1600 (w), 1533 (m), 1487 (w), 1445 (w), 1414 (w), 1372 (s), 1336 (m), 1191 (s), 1172 (s), 1128 (m), 1092 (s), 1049 (m), 1012 (s), 988 (m), 949 (s), 893 (m), 879 (m), 840 (m), 817 (m), 791 (w), 765 (m), 740 (m), 722 (m), 683 (w), 656 (w), 612 (w), 592 (w), 569 (m), 517 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Rotamer I:**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.19-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 6H, OCOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), 2.64 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 8.53 (s, 1H, ArH), 10.96 (s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.0 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (OCH<sub>3</sub>), 61.6 (OCH<sub>3</sub>), 62.1 (OCH<sub>3</sub>), 111.4 (Ar-CH), 115.6 (Ar-C), 123.1 (Ar-C), 125.1 (Ar-C), 132.0 (Ar-C), 132.9 (Ar-C), 140.1 (Ar-C), 144.3 (Ar-C), 150.2 (Ar-C), 150.9 (Ar-C), 168.7 (CO), 169.1 (CO), 169.8 (CO) ppm.

**Rotamer II:**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.27\text{-}2.34$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.34 (s, 6H,  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (t,  $^3J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 8.58 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 10.87 (s, 1H,  $\text{NH}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.4 ( $\text{Ar-CH}$ ), 115.6 ( $\text{Ar-C}$ ), 123.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 125.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 132.0 ( $\text{Ar-C}$ ), 132.9 ( $\text{Ar-C}$ ), 140.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 144.3 ( $\text{Ar-C}$ ), 150.2 ( $\text{Ar-C}$ ), 150.9 ( $\text{Ar-C}$ ), 168.7 ( $\text{CO}$ ), 169.1 ( $\text{CO}$ ), 169.8 ( $\text{CO}$ ) ppm.

Rotamer I / Rotamer II = 1/9.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 513/511  $[\text{M}]^+$  (4/4), 431 (33), 429 (19), 427 (23), 389 (56), 383 (22), 347 (75), 346 (29), 332 (64), 279 (16), 278 (37), 264 (61), 167 (26), 149 (88), 71 (18), 70 (18), 69 (25), 57 (35), 55 (15), 43 (24), 43 (100), 41 (59), 18 (16).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrNO}_8$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  512.0915; gefunden 512.0915.

**8-(4-Azido-1-oxobutylamino)-5,6-diacetoxy-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (63)**

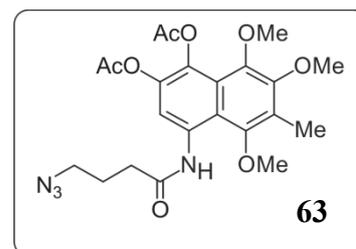
5,6-Diacetoxy-8-(4-brom-1-oxobutylamino)-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (**62**) (662 mg, 1.29 mmol) wurde in DMF (32 mL) vorgelegt und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend gab man Natriumazid (210 mg, 3.23 mmol) zu und brachte die Reaktion auf Raumtemperatur. Nach 24 h wurde die Reaktion auf  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 8/2) gereinigt. Man erhielt **63** als farbloses Pulver.

Farbloses Pulver.

Ausbeute: 515 mg (1.09 mmol, 84%).

Smp.:  $121^\circ\text{C}$  (EtOAc/PE).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3363$  (w), 2923 (m), 2851 (w), 2089 (w), 1760 (m), 1689 (w), 1626 (w), 1600 (w), 1531 (m), 1486 (w), 1444 (m), 1369 (m), 1337 (m), 1270 (w), 1249 (w), 1228 (w), 1186



(s), 1174 (s), 1156 (s), 1109 (m), 1094 (m), 1065 (m), 1045 (m), 1011 (s), 984 (s), 901 (m), 846 (m), 822 (m), 796 (w), 762 (w), 734 (w), 666 (m), 570 (m), 533 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.99\text{-}2.08$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.54 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.44 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 8.58 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 10.86 (s, 1H,  $\text{NH}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.3 ( $\text{Ar-CH}$ ), 115.6 ( $\text{Ar-C}$ ), 123.0 ( $\text{Ar-C}$ ), 125.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 132.0 ( $\text{Ar-C}$ ), 132.9 ( $\text{Ar-C}$ ), 140.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 144.3 ( $\text{Ar-C}$ ), 150.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 150.9 ( $\text{Ar-C}$ ), 168.7 ( $\text{CO}$ ), 169.1 ( $\text{CO}$ ), 169.9 ( $\text{CO}$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 475/474  $[\text{M}]^+$  (8/31), 433 (19), 432 (77), 391 (21), 390 (100), 389 (26), 347 (25), 332 (13), 315 (11), 279 (22), 278 (54), 265 (15), 264 (97), 250 (16), 249 (18), 248 (13), 97 (13), 85 (11), 83 (12), 71 (15), 69 (16), 57 (22), 56 (14), 55 (14), 43 (37), 42 (10), 41 (15).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_8$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  497.1643; gefunden 497.1643.

*5,6-Diacetoxy-8-{4-[4-((biotinamido)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-1-oxobutylamino}-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (65)*

8-(4-Azido-1-oxobutylamino)-5,6-diacetoxy-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (**63**) (193 mg, 407  $\mu\text{mol}$ ) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) und zuvor 10 Min im Stickstoffstrom entgastes  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gelöst. Danach wurde 3-Biotinamido-1-propin (**64**) (131 mg, 466  $\mu\text{mol}$ ), Natriumascorbat (96.7 mg, 488  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  (122 mg, 488  $\mu\text{mol}$ ) zur Reaktion gegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) gegeben und nacheinander mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ ) gereinigt. Man erhielt **65** als hellgelben Feststoff.

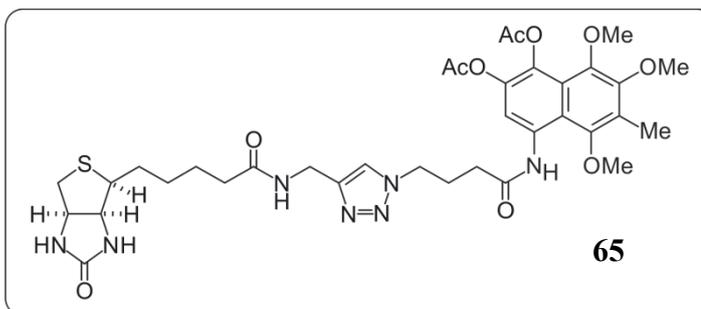
Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 163 mg (216  $\mu\text{mol}$ , 53%).

Smp.: 89 °C (MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3276 (w), 2931 (w),  
1766 (w), 1690 (m), 1533 (m), 1445

(w), 1368 (m), 1338 (m), 1192 (s), 1095 (m), 1046 (m), 1012 (m), 988 (m), 951 (w), 894 (w),  
821 (w), 793 (w), 763 (w), 729 (m), 661 (m), 570 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.33-1.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58-1.77 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2.14-2.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.46 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.71 (d,  $^2J = 12.8$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.87 (dd,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.05-3.13 (m, 1H,  $\text{SCH}$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.27-4.33 (m, 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.37 (dd,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CONHCH}_2$ ), 4.45 (t,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.47-4.50 (m, 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.51 (dd,  $^2J = 15.1$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CONHCH}_2$ ), 6.13-6.24 (m, 1H,  $\text{NCONH}$ ), 6.90-7.00 (m, 1H,  $\text{NCONH}$ ), 7.62-7.70 (m, 1H,  $\text{CONHCH}_2$ ), 7.65 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.52 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 10.81 (s, 1H,  $\text{ArNH}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{NHCH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 ( $\text{SCH}_2$ ), 49.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.8 ( $\text{SCH}$ ), 60.3 ( $\text{NHCH}$ ), 60.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.8 ( $\text{NHCH}$ ), 62.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 111.4 ( $\text{Ar-CH}$ ), 115.6 ( $\text{Ar-C}$ ), 122.8 ( $\text{Ar-CH}$ ), 123.0 ( $\text{Ar-C}$ ), 125.2 ( $\text{Ar-C}$ ), 132.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 132.7 ( $\text{Ar-C}$ ), 140.0 ( $\text{Ar-C}$ ), 144.3 ( $\text{Ar-C}$ ), 145.4 ( $\text{Ar-C}$ ), 150.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 150.9 ( $\text{Ar-C}$ ), 164.6 ( $\text{NCON}$ ), 168.8 ( $\text{CO}$ ), 169.1 ( $\text{CO}$ ), 169.5 ( $\text{CONH}$ ), 173.6 ( $\text{CONH}$ ) ppm.

MS (MALDI, positiv): 756.583  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_7\text{NaO}_{10}\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  778.2841; gefunden 778.2841.

## 2.2 Verknüpfung durch Peptid-Bindung

8-(4-Azido-1-oxobutylamino)-1,3,4-trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (**68**)

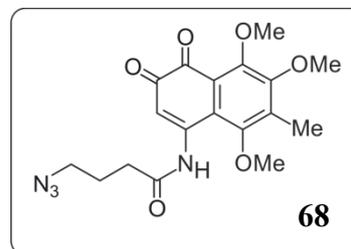
8-(4-Azido-1-oxobutylamino)-5,6-diacetoxy-1,3,4-trimethoxy-2-methylnaphthalin (**63**) (272 mg, 573  $\mu\text{mol}$ ) wurde in THF (27 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine frisch hergestellte, auf 0 °C gekühlte 0.5 M Natriummethanolat-Lösung (2.47 mL,

1.23 mmol) zugetropft. Nach 50 Min wurde die Reaktion auf H<sub>2</sub>O (40 mL) gegeben und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der wässrige Rückstand wurde anschließend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc = 6/4) gereinigt und man erhielt **68** als roten Feststoff.

Rote Nadeln.

Ausbeute: 125 mg (322 μmol, 56%).

Smp.: 155 °C (EtOAc/PE).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3289 (w), 2924 (w), 2853 (w), 2087 (m), 1738 (w), 1694 (m), 1633 (s), 1603 (m), 1514 (m), 1452 (m), 1415 (m), 1387 (m), 1344 (w), 1312 (s), 1293 (m), 1253 (s), 1214 (s), 1187 (m), 1149 (m), 1099 (m), 1072 (m), 1038 (s), 994 (m), 975 (s), 938 (m), 899 (w), 868 (m), 822 (w), 791 (m), 762 (m), 735 (m), 688 (m), 581 (w), 558 (w), 527 (w), 509 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.97-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.54 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.74 (s, 1H, ArH), 10.80 (s, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.5 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (OCH<sub>3</sub>), 61.7 (OCH<sub>3</sub>), 62.5 (OCH<sub>3</sub>), 111.2 (CH), 119.1 (Ar-C), 123.8 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 148.1 (CNH), 152.0 (Ar-C), 154.3 (Ar-C), 156.1 (Ar-C), 171.3 (CO), 179.4 (CO) 181.2 (CO) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 391/390 [M + 2H]<sup>+</sup> (22/100), 389 [M + H]<sup>+</sup> (5), 360 (14), 317 (13), 278 (21), 276 (28), 265 (16), 264 (100), 250 (24), 249 (42), 248 (21), 236 (11), 234 (45), 232 (12), 220 (12), 218 (11), 206 (10), 204 (12), 203 (11), 202 (10), 84 (13), 56 (19), 55 (11), 42 (19), 41 (11), 28 (19).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 411.1275; gefunden 411.1275.

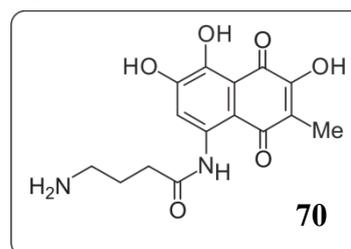
*8-(4-Amino-1-oxobutylamino)-3,5,6-trihydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (70)*

8-(4-Azido-1-oxobutylamino)-1,3,4-trimethoxy-2-methyl-5,6-naphthochinon (**68**) (55.0 mg, 142 μmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt.

Anschließend tropfte man eine 1 M Lösung aus Bortrichlorid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (566  $\mu\text{L}$ , 566  $\mu\text{mol}$ ) zu. Nach 2.5 h wurde das Kältebad entfernt und die Reaktion für weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion erneut auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gebracht,  $\text{H}_2\text{O}$  (254  $\mu\text{L}$ ) zugegeben und nach 10 Min das Kältebad entfernt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde erneut  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) zugegeben und daraufhin die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Anschließend wurde der wässrigen Phase 5% Methanol (2.5 mL) zugegeben und dann über  $\text{C}_{18}$ -Material filtriert. Nach Elution mit Methanol und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man **70** als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung für Folgereaktionen genutzt wurde.

Roter Feststoff.

Ausbeute: 181 mg (566  $\mu\text{mol}$ , quant).



HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  321.1081; gefunden 321.1081.

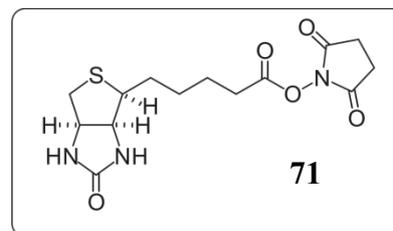
#### (+)-*N*-Hydroxysuccinimidbiotinester (**71**)

D-Biotin (1.00 g, 4.09 mmol) wurde in DMF (40 mL) vorgelegt und anschließend nacheinander *N*-Hydroxysuccinimid (470 mg, 4.09 mmol) und Dicyclohexylcarbodiimid (1.10 g, 5.32 mmol) zugegeben. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 mL) aufgenommen und für 2 h gerührt. Anschließend wurde erneut abfiltriert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt **71** als farbloses Pulver.

Farbloses Pulver.

Ausbeute: 984 mg (2.88 mmol, 70%); Lit.<sup>[165]</sup> 93%.

Smp.:  $199\text{ }^\circ\text{C}$  (*i*PrOH); Lit.<sup>[166]</sup>  $201\text{-}202\text{ }^\circ\text{C}$  (*i*PrOH).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3224 (w), 2940 (w), 2850 (w), 1821 (w), 1789 (w), 1743 (m), 1727 (s), 1727 (s), 1699 (s), 1465 (m), 1436 (w), 1370 (m), 1308 (w), 1276 (w), 1208 (s), 1169 (m), 1109 (m), 1070 (s), 994 (w), 916 (w), 886 (w), 858 (m), 835 (w), 814 (m), 738 (m), 701 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 1.36-1.56 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.58-1.70 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 2.58 (d,  $^2J$  = 12.4 Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.67 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (dd,

$^2J = 12.4$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 3.07-3.13 (m, 1H, SCH), 4.11-4.17 (m, 1H, NCH), 4.30 (dd,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H, NCH), 6.37 (s, 1H, NH), 6.43 (s, 1H, NH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 341 [M]<sup>+</sup> (1), 227 (15), 149 (21), 115 (100), 99 (22), 87 (53), 70 (13), 59 (16), 55 (70), 42 (21), 28 (57).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[165,166]</sup> überein.

*8-(4-Biotinamido-1-oxobutylamino)-3,5,6-trihydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (72)*

8-(4-Amino-1-oxobutylamino)-3,5,6-trihydroxy-2-methyl-1,4-naphthochinon (70) (59.1 mg, 185 μmol) wurde in DMF (15 mL) vorgelegt. Anschließend wurde der Biotin-Aktivester 71 (63.0 mg, 185 μmol) sowie Diisopropylethylamin (23.8 mg, 32.2 μL, 185 μmol) zugegeben und die Reaktion für 19 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 72 als dunkelroten Feststoff.

Dunkelroter Feststoff.

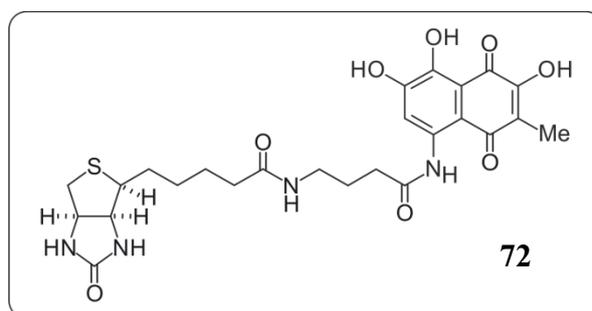
Ausbeute: 17.4 mg (32.8 μmol, 17%).

Smp.: 165 °C (MeOH).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3286$  (w), 2924 (w), 2852 (w), 2255 (w), 2128 (w), 1687 (m), 1636 (m), 1597 (m), 1515 (w), 1430 (m), 1351 (m), 1320 (m), 1266 (m), 1199 (m), 1135 (m), 1046 (m), 1022 (s), 991 (s), 886 (w), 823 (m), 762 (m), 592 (s), 550 (s) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 1.22$ -1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.44 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.51-2.60 (m, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.76-2.82 (m, 1H, SCH<sub>2</sub>), 3.04-3.15 (m, 3H, SCH, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.16 (m, 1H, NCH), 4.25-4.33 (m, 1H, NCH), 6.36 (s, 1H, NCONH), 6.43 (s, 1H, NCONH), 7.79-7.91 (m, 1H, CONH), 8.49 (s, 1H, ArH), 12.55 (s, 1H, ArNH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.9$  (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (SCH<sub>2</sub>), 55.4 (SCH), 59.2 (NCH), 61.0



(NCH), 105.4 (Ar-C), 111.7 (Ar-CH), 112.4 (Ar-C), 122.2 (Ar-C), 137.0 (Ar-CNH), 149.2 (Ar-COH), 153.3 (Ar-COH), 154.8 (Ar-COH), 162.7 (NCON), 171.9 (CONH), 172.0 (CONH), 184.8 (CO), 186.1 (CO) ppm.

MS (MALDI, positiv): 569.325 [M + Na]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> 569.1677; gefunden 569.1677.

### 3 Aktivitätsbestimmung des biotinylierten Dioncochinon-B-Derivats

*Zellkulturen:* Dr. Martin Gramatzki (Kiel, Deutschland) stellte freundlicherweise die menschlichen Multiple-Myelom-Zellen des Typs INA-6 für die Aktivitätsbestimmungen bereit. Diese Zellen wurden in einem befeuchteten Inkubator bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> kultiviert. Als Medium verwendete man ein RPMI-1640 Medium (Fa. *Sigma-Aldrich*), zu dem zusätzlich 2 ng/mL Interleukin-6, 10% Fetales Kälberserum (FBS, Fa. *PAA Laboratories*), 100 U/mL Penicillin, 100 µg/mL Streptomycin (Fa. *Sigma-Aldrich*), 1 mM Natriumpyruvat (Fa. *Sigma-Aldrich*) und 2 mM L-Glutamin (Fa. *Sigma-Aldrich*) hinzugefügt wurde.

*Bestimmung der Zellviabilität:* Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde durch die literaturbekannte Methode der Anfärbung mittels Propidiumiodid (PI) und Fluoresceinisothiocyanat-markierten Annexin V (FITC) bestimmt.<sup>[167]</sup> Hierfür wurden knapp 8 000 INA-6-Zellen ausgesät und mit unterschiedlichen Konzentrationen des biotinylierten Dioncochinon-B-Derivats **72** behandelt. Nach drei Tagen wurden die Zellen mit PBS-Puffer gewaschen und in einen Bindepuffer (10 mM HEPES/NaOH, pH 7.4, 140 mM NaCl, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>) mit 2.5 mL Annexin V-FITC und 1 mg/mL PI überführt. Anschließend wurden die Zellen *via* Durchflusszytometrie (FACSCalibur/CELLQuest, Fa. *Becton Dickinson*) analysiert. Nach der Vorschrift von Martin *et al.* wurde dabei Annexin V an FITC (Fa. *Sigma-Aldrich*) gekuppelt.<sup>[168]</sup> Frühe Stadien der Apoptose können ausschließlich durch die Bindung von Annexin V an verlagerte Phosphatidylserin-Reste der äußeren Zellmembran detektiert werden, während späte Stadien der Apoptose, bei der die Zellmembran nicht mehr intakt ist, auch durch die Interaktion von PI mit der DNA visualisiert werden können. Fallen beide Tests negativ aus, kann davon ausgegangen werden, dass die Zellviabilität intakt ist.

## 4 Drug-Target-Untersuchungen *via* nanoLC-MS/MS-Analyse

*Preparation der magnetischen Streptavidin-Matrix:* Für die Präparation der einzelnen Proben wurde jeweils 50 µL Pierce™ Streptavidin Magnetic Beads (Fa. *Thermo Fisher*) mit 500 µL 50 mM Boratpuffer (pH 8.5) gewaschen. Anschließend wurde eine 500 nM Lösung des biotinylierten Inhibitors in einem 1:1 Gemisch aus 200 µL DMSO und 200 µL 50 mM Boratpuffer (pH 8.5) hinzugegeben und die Beads unter Rotation für 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. Eine Kontrollprobe wurde ohne Inhibitor unter entsprechenden Bedingungen vorbereitet. Der Überstand wurde verworfen und die Beads zwei Mal mit jeweils 1 mL 50%iger DMSO-Lösung gewaschen. Nach dem zweiten Waschgang wurde die Streptavidin-Matrix in ein neues Mikroreaktionsgefäß überführt und weitere zwei Mal mit 500 µL Pierce™ IP Lysis Buffer (Fa. *Thermo Fisher*) gewaschen.

*Zellyse:* Die Zellyse der Zellen des Typs INA-6 ( $5 \times 10^7$ ) wurde bei 0 °C innerhalb von 10 Min bei periodischer Durchmischung durchgeführt und erfolgte mit 2 mL des Pierce™ IP Lysis Buffer (Fa. *Thermo Fisher*) und zusätzlich 20 µL des Halt™ Protease Inhibitor Cocktails (Fa. *Thermo Fisher*). Danach wurde das Zellysats durch Zentrifugierung bei 16 000 g und 4 °C für 5 Min gesäubert und anschließend die Proteinkonzentration mittels BCA Protein Assay (Fa. *Thermo Fisher*) bestimmt.

*Drug-Target-Anreicherung:* Die Streptavidin-Matrix mit biotinyliertem Inhibitor sowie die Kontrollbeads wurden mit dem Lysat der INA-6-Zellen für 3 h bei 4 °C unter Rotation inkubiert. Anschließend wurden die Beads vier Mal mit jeweils 1 mL 20 mM HEPES-Puffer (pH 7.5, 115 mM NaCl, 1.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.4 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.5% NP-40) gewaschen. Danach wurden die Proteine mit 360 µL 1 × Lithiumdodecylsulfat (LDS) Sample Buffer (Invitrogen™, Fa. *Thermo Fisher*) eluiert und mit 40 µL 500 mM Dithiothreitol (DTT) bei 10 Min und 70 °C reduziert. Anschließend wurden die Proben mit 120 mM 2-Iodacetamid bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss alkyliert. Mit Hilfe eines Magneten wurden die Beads abgetrennt und danach die Proteine durch die Zugabe des vierfachen Volumens an Aceton gefällt. Die Fällung wurde über Nacht bei -20 °C vervollständigt und der entstandene Niederschlag drei Mal mit 1 mL Aceton gewaschen.

*Verdauung:* 0.5% Natriumdeoxycholat (SDC, Fa. *Sigma-Aldrich*) in 100 mM Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung wurde verwendet, um die ausgefallenen Proteine zu lösen. Die Verdauung wurde anschließend mit Trypsin (Verhältnis Trypsin:Protein = 1:200) bei 37 °C über Nacht durchgeführt. SDC wurde durch Extraktion mit Essigsäureethylester

entfernt.<sup>[169]</sup> Reste des organischen Lösungsmittels wurden in einem Vakuumkondensator (Kondensator 5301, Fa. *Eppendorf*) entfernt und dabei die gewonnenen Peptide getrocknet. Zur Entsalzung der Peptide verwendete man C18 stage tips.<sup>[170]</sup> Für jedes stage tip wurden 200 µL Pipettenspitzen mit drei C18 Empore SPE Scheiben (3 M) verwendet. Die Peptide wurden mit einem Gemisch aus 80%igem Acetonitril und 0.1%iger Ameisensäure eluiert, in einem Vakuumkondensator getrocknet und bei -20 °C gelagert. Für die *nano*LC-MS/MS-Analyse wurden die Peptide in einem Gemisch aus 2%igem Acetonitril und 0.1%iger Ameisensäure gelöst.

*nano*LC-MS/MS-Analyse: Für die *nano*LC-MS/MS-Analyse wurde eine Orbitrap Fusion Ionenfalle (Fa. *Thermo Fisher*) verwendet, die mit einer EASY-Spray Ionenquelle ausgestattet und an einen EASY-nLC 1000 Chromatograph (Fa. *Thermo Fisher*) gekoppelt ist. Die Peptide wurden auf eine Einfangsäule (2 cm × 75 µm ID, PepMap C18, 3 µm Partikel, Porengröße 100 Å) geladen und auf einer analytischen EASY-Spray Säule (75 µm ID, PepMap C18, 2 µm Partikel, Porengröße 100 Å, Reverse Phase Material) getrennt. Der Fluss betrug dabei 200 nL/Min bei einem linearen Gradienten von 3% Acetonitril + 1% Ameisensäure zu 32% Acetonitril + 1% Ameisensäure. Die Verdauung in Lösung wurde mit einer analytischen Säule (50 cm) analysiert. Hierbei verwendete man einen 180 minütigen Gradienten (MS Scanauflösung 60 000, MS/MS Scanauflösung 7 500, HCD Fragmentierung und Topspeed-Methode mit einer Zykluszeit von maximal 3 Sekunden). Einfach geladene Vorstufen wurden nicht berücksichtigt und in einer dynamischen Ausschlussliste vermerkt. Zur internen Kalibrierung aller Läufe wurde EASY-IC verwendet.

*MS Datenanalyse:* Die Software MaxQuant (Version 1.5.3.30) wurde zur Prozessierung der MS Rohdaten, zur Durchsuchung von Datenbanken und zur Quantifizierung verwendet.[Lit] Zum einen wurde die Proteom Vergleichsdatenbank des *H. sapiens* (UniProt) durchleuchtet und zum anderen eine Datenbank gängiger Verunreinigungen. Es wurde nach Trypsin-spezifischen Spaltungen gesucht, mit maximal drei Fehlern. Die Identifizierung der Proteine wurde durch die False Discovery Rate kontrolliert (<1% FDR bei Proteinen und Peptiden). Neben den Standardbedingungen für die Durchsuchung von Datenbanken von MaxQuant, wurde zusätzlich nach folgenden variablen Modifizierungen gesucht: *N*-terminal acetylierte Proteine, *N*-terminale Glutamin zu Pyroglutamat-Umwandlungen und Oxidationen (Met). Mit Hilfe der Intensität markierungsfreier massenspektrometrischer Quantifizierung (LFQ) konnten die Proteine quantifiziert werden.<sup>[171]</sup> Proteingruppen mit weniger als zwei identifizierten Peptidfragmenten (razor peptides), die spezifisch für diese Proteine sind,

wurden verworfen. Fehlende LFQ Intensitäten in der Blindprobe wurden durch Werte nahe der Basislinie ersetzt, beispielsweise mit Standardwerten der Normalverteilung mit einem Mittel der  $\log_{10}$ -transformierten LFQ Intensitäten (des Inhibitors und der entsprechenden Blindprobe) von durchschnittlich 1% und einer Standardabweichung von 0.05. Charakteristisch angereicherte Proteine wurden mithilfe stabiler Statistiken identifiziert, deren Intensitäten von Boxplots (mindestens 200 Proteine) zugrunde liegen. Proteine die außerhalb des 1.5- oder 3-fachen Interquartilsabstand (IQR) der Verteilung liegen, wurden als signifikante (1) oder extrem signifikante (2) Ausreißer klassifiziert.

## 5 Synthesen zum Kapitel der Naphthylisochinolin-Alkaloide

### 5.1 Synthese der Isochinolin-Bausteine

#### 4-Brom-2,6-dimethoxyphenol (**97**)

2,6-Dimethoxyphenol (**96**) (19.4 g, 126 mmol) wurde in Chloroform (160 mL) vorgelegt und Methanol (1.26 g, 1.60 mL, 39.5 mmol) sowie Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) (50.4 mg, 1.26 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, *N*-Bromsuccinimid (22.2 g, 125 mmol) portionsweise zugegeben und 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowie weitere 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc = 8.5/1.5). Man erhielt **97** als gelben Feststoff.

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 27.6 g (118 mmol, 94%); Lit.<sup>[144]</sup> 62%.

Smp.: 106 °C (PE/EtOAc).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3395 (m), 3003 (w), 2935 (w), 2834 (w), 1606 (m), 1503 (m), 1453 (m), 1438 (m), 1417 (m), 1359 (m), 1303 (m), 1237 (m), 1210 (s), 1150 (w), 1104 (s), 1021 (m), 909 (w), 876 (w), 851 (m), 824 (s), 769 (s), 722 (w), 644 (w) cm<sup>-1</sup>.

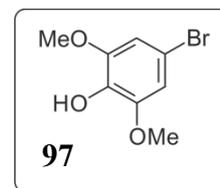
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.88 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 5.44 (br, 1H, OH), 6.72 (s, 2H, ArH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 235/233 [M]<sup>+</sup> (1/1), 234/232 [M-H]<sup>+</sup> (13/13), 140 (20), 100 (28), 83 (61), 72 (26), 58 (13), 55 (20), 44 (39), 29 (13), 28 (16), 18 (100), 17 (20).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[144,172,173]</sup> überein.

#### 1-Brom-3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzol (**95**)

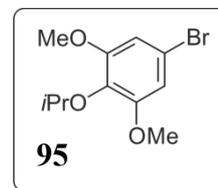
4-Brom-2,6-dimethoxyphenol (**97**) (13.8 g, 59.2 mmol) wurde in Aceton vorgelegt und 2-Iodpropanol (18.1 g, 10.6 mL, 107 mmol) sowie Kaliumcarbonat (24.6 g, 178 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde für 72 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend filtriert.



Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EtOAc = 9/1). Man erhielt **95** als gelbes Öl.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 15.5 g (56.3 mmol, 95%).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2973$  (w), 2934 (w), 2834 (w), 1583 (m), 1490 (m), 1459 (m), 1441 (m), 1402 (m), 1379 (m), 1343 (w), 1303 (w), 1224 (s), 1185 (w), 1123 (s), 1104 (s), 1016 (w), 930 (m), 878 (w), 862 (w), 820 (s), 781 (m), 736 (w), 647 (w), 616 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 6H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.81 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.32 (sep,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.71 (s, 2H, ArH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 277/275 $[\text{M}]^+$  (1/1), 276/274  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (11/11), 234/232  $[\text{M}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]^+$  (100/96), 219 (40), 217 (32), 154 (17), 140 (25), 139 (13), 126 (8), 43 (9).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[174]</sup> überein.

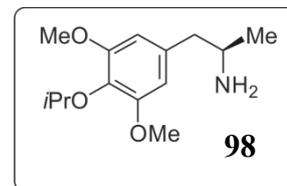
#### *(R)*-2-Amino-1-(4-isopropoxy-3,5-dimethoxyphenyl)propan (**98**)

Mit Iod aktivierte Magnesiumspäne (2.32 g, 95.4 mmol) wurde mit THF überschichtet und eine Lösung aus 1-Brom-3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzol (**95**) (12.6 g, 45.8 mmol) in THF (65 mL) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion für 90 Min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion auf 0 °C gebracht und Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex (1.57 g, 1.14 mmol) zugegeben. Nach 15 Min bei 0 °C wurde eine Lösung aus *(R)*-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylaziridin (**85**) (6.00 g, 38.2 mmol) in THF (25 mL) zugetropft und das Eisbad entfernt. Nach 20 Min bei Raumtemperatur wurde erneut auf 0 °C gekühlt und eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (90 mL) zugetropft. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, anschließend die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde daraufhin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) gelöst und Trifluoressigsäure (149 g, 100 mL, 1.30 mol) zugegeben. Die Reaktion wurde für 72 h bei Raumtemperatur gerührt und

anschließend mit H<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Kaliumhydroxid basisch gemacht und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub>, Abfiltrieren und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, erhielt man **98** als ein braunes Öl.

Braunes Öl.

Ausbeute: 5.46 g (21.6 mmol, 56%).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2971 (w), 2935 (w), 2840 (w), 1737 (w), 1685 (w), 1586 (m), 1502 (m), 1458 (m), 1421 (m), 1371 (m), 1331 (m), 1230 (m), 1201 (m), 1179 (m), 1120 (s), 1107 (s), 1042 (w), 977 (w), 929 (m), 849 (m), 826 (m), 796 (m), 719 (m), 677 (m), 646 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.18 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.27 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 6H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.52 (dd, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (dd, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.18-3.29 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (sep, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.40 (s, 2H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.6 (CHCH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CHCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 75.4 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 106.2 (Ar-CH), 134.2 (Ar-C), 134.7 (Ar-C), 153.9 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 253 [M]<sup>+</sup> (1), 210 [M-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (26), 168 (59), 167 (19), 44 (100).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 254.1751; gefunden 254.1751.

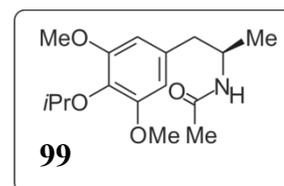
*(R)*-N-(1-(4-Isopropoxy-3,5-dimethoxyphenyl)propan-2-yl)acetamid (**99**)

*(R)*-2-Amino-1-(4-isopropoxy-3,5-dimethoxyphenyl)propan (**98**) (5.46 g, 21.5 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL) gelöst und anschließend bei 0 °C nacheinander Acetylchlorid (1.86 g, 1.67 mL, 23.7 mmol) sowie Triethylamin (6.53 g, 9.00 mL, 64.5 mmol) langsam zugegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde H<sub>2</sub>O (250 mL) zur Reaktion gegeben und die wässrige Phase anschließend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub>, Abfiltrieren und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (Et<sub>2</sub>O, 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt. Man erhielt **99** als braunen Feststoff.

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 5.78 g (19.6 mmol, 91%).

Smp.: 92 °C (Et<sub>2</sub>O).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3309 (w), 2963 (w), 2930 (w), 2837 (w), 1633 (m), 1589 (m), 1551 (m), 1507 (m), 1461 (m), 1422 (m), 1368 (m), 1322 (m), 1297 (w), 1285 (w), 1250 (m), 1234 (m), 1210 (w), 1185 (w), 1131 (s), 1105 (s), 1045 (m), 986 (w), 965 (w), 939 (m), 887 (w), 851 (w), 822 (m), 796 (m), 741 (m), 722 (m), 676 (m), 619 (m), 607 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.12 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.28 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 6H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.94 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.61 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.18-4.29 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.31 (sep, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.29 (br, 1H, NH), 6.37 (s, 2H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.2 (CHCH<sub>3</sub>), 22.6 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.7 (COCH<sub>3</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CHCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 75.3 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 106.4 (Ar-CH), 133.3 (Ar-C), 134.8 (Ar-C), 153.8 (Ar-C), 169.4 (COCH<sub>3</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 295 [M]<sup>+</sup> (13), 236 [M-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (12), 195 (13), 194 (100), 168 (14), 167 (32), 86 (13), 44 (39).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 318.1676; gefunden 318.1676.

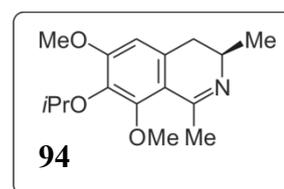
*(R)*-7-Isopropoxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**94**)

(*R*)-*N*-(1-(4-Isopropoxy-3,5-dimethoxyphenyl)propan-2-yl)acetamid (**99**) (5.99 g, 20.3 mmol) wurde in Acetonitril (90 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Phosphoroxychlorid (9.34 g, 5.70 mL, 60.9 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Eiswasser (250 mL) gegeben. Anschließend wurde zur Reaktion festes Natriumcarbonat gegeben, bis diese basisch reagierte. Daraufhin wurde das Acetonitril unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc = 7/3, 1% NEt<sub>3</sub>). Man erhielt **94** als hellbraunen Feststoff.

Hellbrauner Feststoff.

Ausbeute: 3.94 g (14.2 mmol, 70%).

Smp.: 82 °C (PE/EtOAc).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2975 (w), 2932 (w), 2869 (w), 1613 (m), 1592 (m), 1558 (w), 1483 (w), 1471 (w), 1456 (m), 1421 (w), 1404 (m), 1373 (m), 1348 (w), 1326 (s), 1310 (m), 1287 (m), 1255 (m), 1223 (m), 1189 (m), 1160 (m), 1142 (w), 1118 (s), 1094 (s), 1076 (m), 1051 (m), 1008 (w), 992 (m), 945 (m), 930 (m), 902 (w), 879 (w), 865 (m), 831 (m), 809 (w), 777 (w), 667 (w), 639 (w), 616 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 3H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.31 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 3H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.37 (d,  $^3J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.30 (dd,  $^2J$  = 15.4 Hz,  $^3J$  = 13.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (d,  $^5J$  = 1.9 Hz, 3H,  $\text{NCCH}_3$ ), 2.55 (dd,  $^2J$  = 15.4 Hz,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.26-3.38 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36 (qq,  $^3J$  = 6.2 Hz,  $^3J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.48 (s, 1H, ArH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 22.6 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.7 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.2 ( $\text{NCCH}_3$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 75.8 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 106.3 (Ar-CH), 117.1 (Ar-C), 135.4 (Ar-C), 139.0 (Ar-C), 153.3 (Ar-C), 155.8 (Ar-C), 162.9 ( $\text{NCCH}_3$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 278  $[\text{M}]^+$  (14), 277  $[\text{M}]^+$  (74), 236 (11), 235 (74), 234 (40), 221 (14), 220 (100), 205 (12), 189 (16), 18 (24).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  278.1751; gefunden 278.1751.

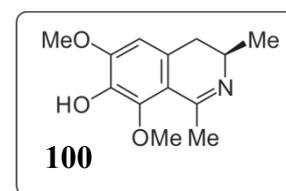
*(R)*-7-Hydroxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**100**)

*(R)*-7-Isopropoxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**94**) (304 mg, 1.10 mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) vorgelegt und auf -78 °C gebracht. Anschließend gab man eine 1 M Bortrichlorid-Lösung (6.60 mL, 6.60 mmol) zu. Nach 30 Min wurde das Kältebad entfernt und nach weiteren 3 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf Methanol (50 mL) gegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen, mit  $\text{NEt}_3$  versetzt bis die Reaktion basisch reagierte und anschließend auf Kieselgel aufrotiert. Durch säulenchromatographische

Reinigung an desaktiviertem Kieselgel (PE/EtOAc = 6/4, 1%NEt<sub>3</sub>) erhielt man **100** als hellgelbes kristallines Pulver.

Hellgelbes kristallines Pulver.

Ausbeute: 223 mg (948 μmol, 86%).



Smp.: 177 °C (PE/EtOAc).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2962 (w), 2928 (w), 2871 (w), 2652 (w), 1599 (m), 1556 (m), 1496 (m), 1454 (m), 1420 (m), 1378 (m), 1348 (m), 1312 (s), 1297 (s), 1270 (m), 1241 (m), 1187 (m), 1165 (s), 1138 (w), 1109 (s), 1097 (s), 1078 (s), 1051 (m), 1034 (m), 1019 (m), 997 (m), 927 (m), 904 (m), 891 (m), 870 (m), 852 (m), 825 (s), 763 (w), 713 (w), 668 (w), 631 (m), 595 (m), 580 (m), 568 (m), 556 (w), 530 (w), 514 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.35 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.29 (dd, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J = 13.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (d, <sup>5</sup>J = 2.0 Hz, 3H, NCCH<sub>3</sub>), 2.54 (dd, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.27-3.40 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.48 (s, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.9 (CHCH<sub>3</sub>), 26.6 (NCCH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CHCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.3 (OCH<sub>3</sub>), 105.6 (Ar-CH), 116.9 (Ar-C), 131.0 (Ar-C), 137.7 (Ar-C), 146.1 (Ar-C), 149.3 (Ar-C), 162.9 (NCCH<sub>3</sub>) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 236 [M]<sup>+</sup> (11), 235 [M]<sup>+</sup> (78), 234 [M]<sup>+</sup> (22), 220 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (63), 192 (9), 77 (8), 44 (33), 28 (12), 18 (100).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 236.1281; gefunden 239.1281.

*(R)*-7-Trifluormethylsulfonyloxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**93**)

*(R)*-7-Hydroxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**100**) (258 mg, 1.10 mmol) und Pyridin (174 mg, 178 μL, 2.20 mmol) wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gebracht. Daraufhin wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (372 mg, 222 μL, 1.32 mmol) langsam zugetropft und anschließend das Eisbad entfernt. Nach 5 Min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf Eiswasser (25 mL) gegeben und anschließend mit EtOAc (25 mL) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und anschließend je einmal mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-

Lösung gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$ , Abfiltrieren und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde das erhaltene Rohprodukt an desaktiviertem Kieselgel säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 6/4, 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt. Man erhielt **93** als gelboranger Feststoff.

Gelboranger Feststoff.

Ausbeute: 299 mg (814  $\mu\text{mol}$ , 74%).

Smp.: 79 °C (PE/EtOAc).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2927 (w), 1681 (w), 1601 (m), 1487 (w), 1468 (w), 1454 (w), 1414 (m), 1378 (w), 1352 (w), 1330 (m), 1309 (w), 1290 (w), 1261 (w), 1244 (w), 1226 (m), 1201 (s), 1119 (s), 1045 (w), 985 (w), 942 (m), 898 (s), 865 (w), 847 (m), 801 (m), 764 (w), 685 (w), 657 (w), 624 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.40 (d,  $^3J$  = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.38 (dd,  $^2J$  = 15.4 Hz,  $^3J$  = 13.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.50 (d,  $^5J$  = 1.4 Hz, 3H,  $\text{NCCH}_3$ ), 2.66 (dd,  $^2J$  = 15.4 Hz,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36-3.48 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.62 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ) ppm.

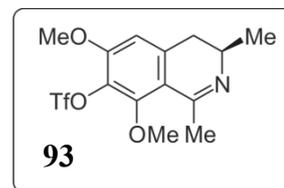
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.3 ( $\text{NCCH}_3$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.5 ( $\text{CHCH}_3$ ), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 107.3 ( $\text{Ar-CH}$ ), 117.2 ( $\text{Ar-C}$ ), 118.7 (q,  $^{\text{C-F}}J$  = 320.4 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 131.3 ( $\text{Ar-C}$ ), 141.1 ( $\text{Ar-C}$ ), 151.9 ( $\text{Ar-C}$ ), 153.6 ( $\text{Ar-C}$ ), 161.5 ( $\text{NCCH}_3$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 368  $[\text{M}]^+$  (16), 367  $[\text{M}]^+$  (86), 235  $[\text{M-SO}_2\text{CF}_3]^+$  (18), 234  $[\text{M-SO}_2\text{CF}_3]^+$  (100), 219 (11), 206 (11), 205 (21), 204 (12), 191 (15), 190 (10), 176 (18), 174 (13), 173 (14), 133 (11), 77 (13), 69 (18).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  368.0774; gefunden 368.0774.

*(1S,3R)-N-Benzyl-7-isopropoxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin*  
(**111**)

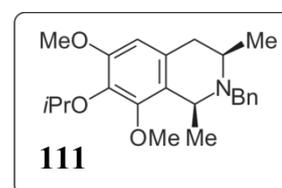
(*R*)-7-Isopropoxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinolin (**94**) (2.00 g, 7.21 mmol) wurde in Methanol (80 mL) vorgelegt und bei 0 °C Natriumborhydrid (1.64 g, 43.4 mmol) zugegeben. Nach 90 Min wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und auf  $\text{H}_2\text{O}$  (125 mL) und gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (125 mL) gegeben.



Anschließend wurde die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Aceton (180 mL) aufgenommen und anschließend Cäsiumcarbonat (5.64 g, 17.3 mmol) sowie Benzylbromid (1.73 g, 1.20 mL, 10.1 mmol) zugegeben. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension abfiltriert, das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wurde die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE, 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt. Man erhielt **111** als hellgraues Öl.

Hellgraues Öl.

Ausbeute: 2.58 g (6.98 mmol, 97%).



IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3060$  (w), 3026 (w), 2968 (w), 2928 (w), 2834 (w), 1600 (w), 1488 (m), 1452 (m), 1413 (m), 1369 (m), 1335 (m), 1284 (w), 1267 (w), 1237 (w), 1192 (w), 1107 (s), 1087 (s), 1025 (m), 991 (w), 929 (s), 876 (w), 826 (m), 792 (w), 728 (m), 697 (s), 618 (w), 530 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $^1\text{CHCH}_3$ ), 1.23 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H,  $^3\text{CHCH}_3$ ), 1.29 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30 (d,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.60 (dd,  $^2J = 15.2$  Hz,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69 (dd,  $^2J = 15.2$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77-2.88 (m, 1H,  $^3\text{CHCH}_3$ ), 3.70 (d,  $^2J = 14.4$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (d,  $^2J = 14.4$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.08 (q,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H,  $^1\text{CHCH}_3$ ), 4.34 (qq,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.43 (s, 1H, ArH), 7.20-7.25 (m, 1H, PhH), 7.28-7.34 (m, 2H, PhH), 7.38-7.43 (m, 2H, PhH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.6$  ( $^3\text{CHCH}_3$ ), 22.7 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.7 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.4 ( $^1\text{CHCH}_3$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $^1\text{CHCH}_3$ ), 53.7 ( $^3\text{CHCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.4 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 75.5 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 106.7 (Ar-CH), 126.3 (Ar-C), 126.7 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 131.0 (Ar-C), 138.1 (Ar-C), 141.2 (Ar-C), 151.0 (Ar-C), 152.3 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 355  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (23), 354  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (100), 312 (12), 91 (28).

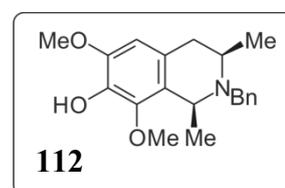
HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  370.2377; gefunden 370.2377.

*(1S,3R)-N-Benzyl-7-hydroxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (112)*

(1*S*,3*R*)-*N*-Benzyl-7-isopropoxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**111**) (398 mg, 1.08 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) vorgelegt und auf -78 °C gebracht. Anschließend gab man eine 1 M Bortrichlorid-Lösung (6.46 mL, 6.46 mmol) zu und entfernte das Kältebad. Nach 2.5 h bei Raumtemperatur wurde Methanol (5 mL) zur Reaktion gegeben und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit NEt<sub>3</sub> versetzt bis die Reaktion basisch reagierte und anschließend auf Kieselgel aufrotiert. Durch säulenchromatographische Reinigung an desaktiviertem Kieselgel (PE/EtOAc = 9.5/0.5, 1% NEt<sub>3</sub>) erhielt man **112** als rötlichen Schaum.

Rötlicher Schaum.

Ausbeute: 251 mg (767 μmol, 71%).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3025 (w), 2967 (m), 2930 (w), 2831 (w), 1611 (w), 1496 (m), 1450 (m), 1344 (w), 1298 (s), 1279 (m), 1231 (m), 1192 (m), 1144 (m), 1120 (s), 1108 (m), 1095 (s), 1081 (s), 1039 (m), 1019 (m), 1001 (m), 930 (m), 906 (w), 871 (m), 826 (m), 800 (m), 768 (w), 733 (s), 697 (s), 617 (m), 567 (w), 551 (m), 523 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.30 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H, <sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 1.33 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, <sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 2.50-2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.26 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.48-3.58 (m, 1H, <sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 3.70 (d, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (d, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (q, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, <sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 6.41 (s, 1H, ArH), 7.21-7.27 (m, 1H, PhH), 7.29-7.34 (m, 2H, PhH), 7.36-7.40 (m, 2H, PhH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.8 (<sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 21.1 (<sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 45.9 (<sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 49.8 (NCH<sub>2</sub>Ph), 51.3 (<sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 60.3 (OCH<sub>3</sub>), 106.4 (Ar-CH), 125.1 (Ar-C), 125.6 (Ar-C), 126.6 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 136.5 (Ar-C), 141.0 (Ar-C), 144.9 (Ar-C), 146.1 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 313 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (22), 312 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 91 (38), 86 (58), 58 (15), 30 (17), 29 (11).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 328.1907; gefunden 328.1907.

*(1S,3R)-2-Benzyl-7-trifluormethylsulfonyloxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (110)*

(1*S,3R*)-*N*-Benzyl-7-hydroxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**112**) (2.12 g, 6.47 mmol) und Pyridin (1.02 g, 1.05 mL, 12.9 mmol) wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) vorgelegt und auf 0 °C gebracht. Daraufhin wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (3.11 g, 1.85 mL, 11.0 mmol) langsam zugetropft und anschließend das Eisbad entfernt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf Eiswasser (160 mL) gegeben und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Abfiltrieren und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (PE/EtOAc = 9/1, 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt. Man erhielt **110** als hellgelben Feststoff.

Hellgelber Feststoff.

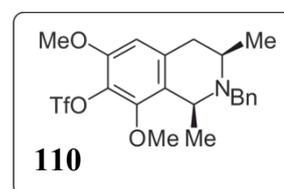
Ausbeute: 1.93 g (4.20 mmol, 65%).

Smp.: 56 °C (PE/EtOAc).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2971 (w), 2930 (w), 2844 (w), 2804 (w), 1608 (w), 1590 (w), 1486 (w), 1464 (w), 1449 (w), 1415 (s), 1384 (w), 1369 (w), 1359 (w), 1340 (w), 1313 (w), 1284 (w), 1248 (w), 1233 (w), 1207 (s), 1142 (s), 1114 (s), 1057 (w), 1021 (w), 990 (w), 951 (w), 934 (w), 903 (m), 893 (s), 839 (m), 817 (m), 778 (w), 752 (m), 735 (m), 707 (m), 694 (m), 666 (w), 647 (w), 618 (m), 603 (m), 594 (m), 567 (m), 537 (m), 511 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.23 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 3H, <sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 1.25 (d, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 3H, <sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 2.64 (dd, <sup>2</sup>*J* = 15.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (dd, <sup>2</sup>*J* = 15.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.78-2.87 (m, 1H, <sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 3.66 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (d, <sup>2</sup>*J* = 14.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 1H, <sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 6.56 (s, 1H, ArH), 7.22-7.27 (m, 1H, PhH), 7.29-7.34 (m, 2H, PhH), 7.36-7.41 (m, 2H, PhH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.7 (<sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 24.2 (<sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 52.0 (<sup>1</sup>CHCH<sub>3</sub>), 53.7 (<sup>3</sup>CHCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 59.4 (NCH<sub>2</sub>Ph), 61.7 (OCH<sub>3</sub>), 107.8 (Ar-CH), 118.8 (q, <sup>C-F</sup>*J* = 320.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 127.0 (Ar-CH), 127.1 (Ar-C), 128.3 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 130.7 (Ar-C), 137.2 (Ar-C), 140.7 (Ar-C), 149.6 (Ar-C), 150.4 (Ar-C) ppm.



MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 445  $[M-CH_3]^{++}$  (25), 444  $[M-CH_3]^{++}$  (100), 354 (37), 312 (23), 311 (50), 310 (18), 296 (11), 293 (19), 220 (11), 193 (12), 91 (95).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $C_{21}H_{25}F_3NO_5S$   $[M + H]^+$  460.1400; gefunden 460.1400.

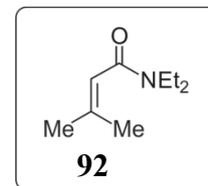
## 5.2 Synthese der Naphthalin-Bausteine

### *N,N*-Diethyl-3-methylbut-2-ensäureamid (**92**)

3,3-Dimethylacrylsäure (**103**) (7.10 g, 70.9 mmol) wurde in  $CH_2Cl_2$  (160 mL) vorgelegt und auf 0 °C gebracht. Anschließend tropfte man innerhalb von 5 Min Oxalylchlorid (18.0 g, 12.2 mL, 142 mmol) zu und gab danach 4-(Dimethylamino)-pyridin (86.6 mg, 709  $\mu$ mol) zur Reaktion. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und weitere 1.5 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in THF (185 mL) aufgenommen, auf 0 °C gebracht und langsam Diethylamin (10.9 g, 15.6 mL, 149 mmol) zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in  $H_2O/CH_2Cl_2$  aufgenommen. Die wässrige Phase wurde daraufhin mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand final fraktionierend destilliert. Man erhielt **92** als farblose Flüssigkeit.

Farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 8.81 g (56.8 mmol, 80%).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2973 (w), 2933 (w), 2843 (w), 1652 (m), 1619 (s), 1455 (m), 1424 (m), 1378 (m), 1362 (m), 1308 (w), 1265 (m), 1220 (m), 1137 (m), 1096 (w), 1070 (m), 951 (w), 875 (w), 815 (m), 783 (w), 684 (w), 624 (w)  $cm^{-1}$ .

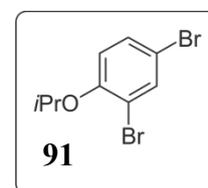
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.14 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 6H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ), 1.83 (d,  $^4J$  = 1.4 Hz, 3H,  $CCH_3$ ), 1.92 (d,  $^4J$  = 1.3 Hz, 3H,  $CCH_3$ ), 3.33 (q,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ), 3.44 (q,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ), 5.79-5.80 (qq,  $^4J$  = 1.4 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, 1H, CCH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 156/155  $[M]^+$  (5/19), 140  $[M-CH_3]^+$  (37), 83  $[M-NEt_2]^+$  (100), 72 (9), 58 (16), 55 (25), 29 (13).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[34]</sup> überein.

#### 2,4-Dibromisopropoxybenzol (**91**)

2,4-Dibromphenol (**102**) (5.00 g, 19.9 mmol) wurde in Aceton (200 mL) vorgelegt und anschließend gemörstertes Kaliumcarbonat (8.23 g, 59.6 mmol) sowie 2-Iodpropan (4.93 g, 2.90 mL, 29.8 mmol) zugegeben. Nachdem die Reaktion 18 h unter Rückfluss erhitzt wurde, filtrierte man ab und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, die organische Phase drei Mal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt **91** als farblose Flüssigkeit.



Farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 5.64 g (19.2 mmol, 97%).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2978 (w), 2932 (w), 1703 (w), 1577 (w), 1468 (s), 1385 (m), 1373 (m), 1334 (w), 1281 (s), 1260 (s), 1244 (s), 1177 (w), 1139 (m), 1107 (s), 1081 (m), 1041 (s), 949 (m), 868 (m), 802 (m), 690 (m), 637 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.37 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.51 (sep, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.78 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.1 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 72.7 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 113.1 (Ar-CBr), 114.7 (Ar-CBr), 116.9 (Ar-CH), 131.2 (Ar-CH), 135.7 (Ar-CH), 154.0 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 295/293/291 [M]<sup>+</sup> (5/10/5), 253/251/249 [M-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (47/100/51), 63 (18), 43 (15), 41 (10).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>NaO [M + Na]<sup>+</sup> 314.8991; gefunden 314.8986.

#### 8-Brom-4-hydroxy-5-isopropoxy-3-methylnaphthalin (**90**)

Eine 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (14.8 mL, 23.8 mmol) wurde vorgelegt, auf 0 °C abgekühlt und *N*-Isopropylcyclohexylamin (3.35 g, 3.99 mL, 23.8 mmol) zugegeben.

Anschließend wurde das Kältebad entfernt und die Reaktion für 2 h bei Raumtemperatur gerührt bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in THF aufgenommen, auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gebracht, **92** (1.06 g, 6.80 mmol) langsam zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde 2,4-Dibromisopropoxybenzol (**91**) (4.00 g, 13.6 mmol) zugegeben und die Reaktion für 18 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach gab man gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 mL) zur Reaktion, sowie 10%ige HCl bis diese sauer reagierte. Nach weiteren 30 Min wurde THF unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 8.5/0.5) gereinigt. Man erhielt **90** als farblosen Feststoff.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 358 mg (1.21 mmol, 18%).

Smp.:  $118\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).

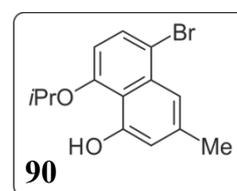
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.50 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 6H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.82 (sep,  $^3J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.60 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.78 (d,  $^4J$  = 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.45-7.47 (m, 1H, ArH), 7.56 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H, ArH), 9.78 (s, 1H, OH) ppm.

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  317.0148; gefunden 317.0148.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[139]</sup> überein.

#### *8-Brom-5-isopropoxy-4-methoxy-2-methylnaphthalin (89)*

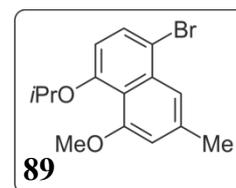
8-Brom-4-hydroxy-5-isopropoxy-3-methylnaphthalin (**90**) (2.41 g, 8.15 mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) vorgelegt. Daraufhin wurde Dimethylsulfat (3.08 g, 2.32 mL, 24.5 mmol), Benzyltributylammoniumchlorid (3.81 g, 12.2 mmol) und eine Lösung aus Natriumhydroxid (6.52 g, 163 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (10.5 mL) zugegeben. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion auf  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das



Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O = 100:2) gereinigt. Man erhielt **89** als farblosen Feststoff.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 1.81 g (5.84 mmol, 72%).



Smp.: 71 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2973 (w), 2923 (w), 1736 (w), 1619 (w), 1588 (m), 1572 (m), 1464 (m), 1366 (s), 1315 (m), 1276 (s), 1239 (m), 1175 (m), 1151 (m), 1134 (m), 1107 (s), 1066 (s), 1012 (m), 963 (m), 916 (m), 832 (s), 808 (s), 781 (w), 744 (m), 660 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.38 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 6H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.51 (sep, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.71 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, ArH), 6.72-6.73 (m, 1H, ArH), 7.60-7.61 (m, 1H, ArH), 7.61 (d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.2 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>), 56.6 (OCH<sub>3</sub>), 73.4 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.6 (Ar-CH), 112.5 (Ar-CH), 114.0 (Ar-CBr), 119.1 (Ar-C), 119.6 (Ar-CH), 130.5 (Ar-CH), 135.2 (Ar-C), 137.8 (Ar-C), 155.1 (Ar-C), 157.2 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 310/308 [M]<sup>+</sup> (32/32), 269 (13), 268 (98), 267 (15), 266 (100), 253 (39), 225 (22), 223 (22), 128 (20), 115 (14), 18 (64).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrNaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 331.0304; gefunden 331.0304.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[137,138]</sup> überein.

#### *5-Isopropoxy-4-methoxy-2-methyl-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-naphthalin (101)*

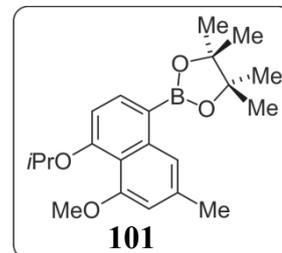
8-Brom-5-isopropoxy-4-methoxy-2-methylnaphthalin (**89**) (639 mg, 2.07 mmol) wurde in DMF (36 mL) vorgelegt und Kaliumacetat (1.21 g, 12.4 mmol) sowie Bis(pinacolato)diboran (787 mg, 3.10 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion für 20 Min im Ultraschallbad entgast. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (239 mg, 207  $\mu$ mol) wurde für weitere 10 Min entgast und dann die Reaktion für 23 h auf 110 °C erhitzt. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt, der Rückstand in H<sub>2</sub>O/EtOAc aufgenommen und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abfiltriert. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/Et<sub>2</sub>O = 9/1) erhielt man **101** als farblosen Feststoff.

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 555 mg (1.56 mmol, 75%).

Smp.: 69 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2976 (w), 2929 (w), 1740 (w), 1623 (w), 1577 (s), 1507 (w), 1457 (w), 1371 (w), 1346 (m), 1320 (s), 1283 (s), 1273 (s), 1239 (m), 1215 (w), 1185 (w), 1137 (s), 1107 (s), 1068 (m), 1025 (m), 962 (m), 919 (w), 871 (m), 850 (m), 835 (m), 796 (w), 741 (w), 711 (w), 696 (m), 675 (w), 634 (w) 605 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.40 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 6H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.62 (sep, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.67 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.82 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.12-8.15 (m, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.2 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.4 (Ar-CH<sub>3</sub>), 25.1 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.7 (OCH<sub>3</sub>), 72.2 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.5 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 109.2 (Ar-CH), 109.9 (Ar-CH), 117.4 (Ar-C), 120.8 (Ar-CH), 136.5 (Ar-C), 137.1 (Ar-CH), 141.7 (Ar-C), 157.3 (Ar-C), 158.2 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 357/356/355 [M]<sup>+</sup> (9/40/10), 315 (20), 314 (100), 313 (24), 241 (18), 214 (15).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BNaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 379.2051; gefunden 379.2051.

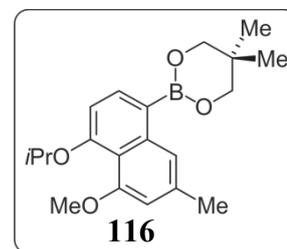
#### 5-Isopropoxy-4-methoxy-2-methyl-8-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-naphthalin (**116**)

8-Brom-5-isopropoxy-4-methoxy-2-methylnaphthalin (**89**) (528 mg, 1.71 mmol) wurde in DMF (30 mL) vorgelegt und Kaliumacetat (1.00 g, 10.2 mmol) sowie Bis(neopentylglycolato)diboran (579 mg, 2.56 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion für 20 Min im Ultraschallbad entgast. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (197 mg, 171  $\mu$ mol) wurde für weitere 10 Min

entgast und dann die Reaktion für 3 h auf 80 °C erhitzt. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel (PE/EtOAc = 8.5/1.5, 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt. Man erhielt **116** als hellbraunes Öl.

Hellbraunes Öl.

Ausbeute: 278 mg (812 μmol, 48%).



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3407 (w), 2962 (w), 2929 (w), 1621 (w), 1603 (w), 1577 (m), 1507 (w), 1474 (w), 1453 (w), 1403 (w), 1370 (m), 1342 (w), 1294 (m), 1268 (s), 1236 (s), 1177 (m), 1148 (m), 1133 (m), 1108 (s), 1061 (m), 1024 (m), 961 (m), 916 (m), 859 (w), 828 (m), 812 (m), 794 (w), 732 (w), 709 (w), 693 (m), 665 (m), 626 (w), 605 (w), 573 (w), 550 (w), 526 (w) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 6H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.60 (sep, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.66 (d, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 8.11 (br, 1H, ArH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.2 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.4 (Ar-CH<sub>3</sub>), 31.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.8 (OCH<sub>3</sub>), 72.3 (OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 72.6 (CH<sub>2</sub>), 109.1 (Ar-CH), 110.5 (Ar-CH), 117.6 (Ar-C), 120.7 (Ar-CH), 135.7 (Ar-CH), 136.1 (Ar-C), 141.4 (Ar-C), 157.2 (Ar-C), 157.4 (Ar-C) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 343/342/341 [M]<sup>+</sup> (6/33/8), 301 (18), 300 (100), 299 (23), 257 (17), 171 (8), 41 (6).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BNaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 365.1895; gefunden 365.1895.

### 5.3 Suzuki-Kupplungen

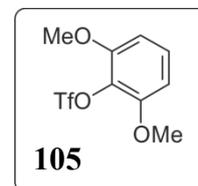
#### 1-Trifluormethylsulfonyloxy-2,6-dimethoxybenzol (**105**)

2,6-Dimethoxyphenol (**96**) (1.06 g, 6.88 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (95 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde zunächst Pyridin (1.09 g, 1.11 mL, 13.8 mmol) zugegeben und danach langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (3.30 g, 1.97 mL, 11.7 mmol) zugetropft. Nach 2 h wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und für

weitere 2 h gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion auf H<sub>2</sub>O gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 8/2) gereinigt. Man erhielt **105** als farbloses Öl.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 1.90 g (6.64 mmol, 96%); Lit.<sup>[149]</sup> 98%.



IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3015 (w), 2948 (w), 2846 (w), 1612 (w), 1584 (w), 1485 (m), 1463 (w), 1439 (w), 1415 (m), 1308 (w), 1265 (m), 1246 (w), 1199 (s), 1135 (s), 1110 (s), 1082 (m), 1031 (w), 880 (s), 772 (m), 751 (s), 723 (m), 694 (w), 629 (m), 601 (m), 579 (m), 564 (m), 553 (w), 512 (m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.89 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.22 (t, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, ArH) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 288/287/286 [M]<sup>+</sup> (2/5/24), 154 (14), 154 (14), 153 (92), 153 (100), 125 (26), 110 (20), 95 (24), 39 (13).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> 309.0015; gefunden 309.0015.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[175]</sup> überein.

### *1-(2,6-Dimethoxyphenyl)naphthalin (107)*

1-Trifluormethylsulfonyloxy-2,6-dimethoxybenzol (**105**) (31.0 mg, 108  $\mu$ mol) und 1-Naphthylboronsäure (**104**) (18.6 mg, 108  $\mu$ mol) wurde in Toluol (7 mL) vorgelegt, Kaliumphosphat (91.9 mg, 433  $\mu$ mol) sowie ein Ligand (43.3  $\mu$ mol) zugegeben und für 15 Min entgast. Anschließend wurde Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> zugegeben und für weitere 5 Min entgast, bevor die Reaktion für 24 h auf 100 °C erhitzt wurde. Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt war, gab man H<sub>2</sub>O (20 mL) hinzu und extrahierte daraufhin die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc = 9/1) gereinigt und man erhielt **107** als farblosen Feststoff.

Farbloser Feststoff.

### Methode A

Ligand: 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos)

(17.8 mg, 43.3  $\mu\text{mol}$ )

Ausbeute: 19.3 mg (73.0  $\mu\text{mol}$ , 68%).

### Methode B

Ligand: 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) (20.7 mg, 43.3  $\mu\text{mol}$ )

Ausbeute: 23.6 mg (89.3  $\mu\text{mol}$ , 82%).

Smp.: 144 °C (PE/EtOAc).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3055 (w), 2960 (w), 2936 (w), 2837 (w), 1584 (m), 1506 (w), 1468 (s), 1428 (m), 1390 (w), 1337 (w), 1301 (w), 1281 (w), 1247 (s), 1171 (w), 1104 (s), 1051 (w), 1029 (m), 1014 (m), 961 (m), 864 (w), 847 (w), 800 (m), 776 (s), 739 (m), 726 (m), 672 (w), 659 (m), 599 (m), 571 (w), 554 (w), 518 (w), 501 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.64 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.72 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.31-7.41 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 7.41-7.49 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.39 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.83-7.89 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ) ppm.

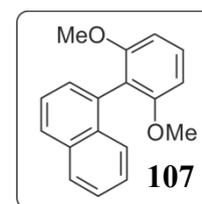
MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 265/264  $[\text{M}]^+$  (20/100), 249 (19), 234 (19), 189 (14), 91 (11).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  287.1043; gefunden 287.1043.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur<sup>[176]</sup> überein.

### (1*S*,3*R*)-2-Benzyl-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-7-(1-naphthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (113)

(1*S*,3*R*)-2-Benzyl-7-trifluormethylsulfonyloxy-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (**110**) (13.1 mg, 28.5  $\mu\text{mol}$ ) und 1-Naphthylboronsäure (**104**) (4.90 mg, 28.5  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Toluol (4 mL) vorgelegt, Kaliumphosphat (24.2 mg, 114  $\mu\text{mol}$ ) sowie ein Ligand (11.4  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und für 15 Min entgast. Anschließend wurde  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  zugegeben und für weitere 5 Min entgast, bevor die Reaktion für 24 h auf 100 °C erhitzt wurde. Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt war, gab man  $\text{H}_2\text{O}$  hinzu und



extrahierte daraufhin die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abfiltriert und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an desaktiviertem Kieselgel ( $\text{PE}/\text{EtOAc} = 19/1$ , 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt und man erhielt **113** als farblosen Feststoff.

Farbloser Feststoff.

### Methode A

Ligand: 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos) (4.68 mg, 11.4  $\mu\text{mol}$ )

Ausbeute: 8.80 mg (20.1  $\mu\text{mol}$ , 71%).

### Methode B

Ligand: 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (XPhos) (5.44 mg, 11.4  $\mu\text{mol}$ )

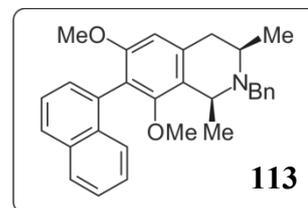
Ausbeute: 3.46 mg (7.90  $\mu\text{mol}$ , 28%).

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2958$  (w), 2925 (w), 1717 (w), 1601 (m), 1492 (w), 1452 (w), 1408 (w), 1388 (w), 1367 (w), 1264 (m), 1194 (m), 1146 (m), 1102 (s), 1051 (m), 1024 (m), 930 (w), 828 (w), 801 (m), 777 (s), 726 (s), 697 (s), 617 (w), 593 (w), 554 (w), 535 (w), 520 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$ -1.35 (m, 12H,  $2 \times {}^1\text{CHCH}_3$ ,  $2 \times {}^3\text{CHCH}_3$ ), 2.70-2.97 (m, 6H,  $2 \times \text{CH}_2$ ,  $2 \times {}^3\text{CHCH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69-3.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.86-2.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.05-4.21 (m, 2H,  $2 \times {}^1\text{CHCH}_3$ ), 6.60 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.61 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.20-7.25 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 7.27-7.33 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ), 7.34-7.39 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.39-7.47 (m, 9H,  $\text{ArH}$ ), 7.55-7.61 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.84-7.90 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ) ppm.

MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 424/423/422  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (5/30/100), 406 (3), 331 (3), 316 (3), 211 (2), 91 (20).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  438.2428; gefunden 438.2428.







**LITERATUR UND ANMERKUNGEN**

- [1] WHO; Global health estimates 2016: life expectancy, 2000-2016. World Health Organization, Geneva, **2018** ([http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/en/), aufgerufen am 01.02.2018).
- [2] WHO; Health in 2015: from MDGs, Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals, **2015**.
- [3] WHO; Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. World Health Organization, Geneva, **2018**.
- [4] WHO; Global health estimates 2016: number of people living with HIV. World Health Organization, Geneva, **2018** (<http://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en>, aufgerufen, am 01.02.2018).
- [5] WHO; Status report on artemisinin and artemisinin-based combination therapy resistance, **2017**.
- [6] A. M. Dondorp, F. Nosten, P. Yi, D. Das, A. P. Phy, J. Tarning, K. M. Lwin, F. Ariey, W. Hanpithakpong, S. J. Lee, P. Ringwald, K. Silamut, M. Imwong, K. Chotivanich, P. Lim, T. Herdman, S. S. An, S. Yeung, P. Singhasivanon, N. P. J. Day, N. Lindegardh, D. Socheat, N. J. White; Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria; *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 455-467.
- [7] E. A. Ashley, M. Dhorda, R. M. Fairhurst, C. Amaratunga, P. Lim, S. Suon, S. Sreng, J. M. Anderson, S. Mao, B. Sam, C. Sopha, C. M. Chuor, C. Nguon, S. Sovannarothe, S. Pukrittayakamee, P. Jittamala, K. Chotivanich, K. Chutasmit, C. Suchatsoonthorn, R. Runchaen, T. T. Hien, N. T. Thuy-Nhien, N. V. Thanh, N. H. Phu, Y. Htut, K.-T. Han, K. H. Aye, O. A. Mokuolu, R. R. Olaosebikan, O. O. Folaranmi, M. Mayxay, M. Khanthavong, B. Hongvanthong, P. N. Newton, M. A. Onyamboko, C. I. Fanello, A. K. Tshefu, N. Mishra, N. Valecha, A. P. Phy, F. Nosten, P. Yi, R. Tripura, S. Borrmann, M. Bashraheil, J. Peshu, M. A. Faiz, A. Ghose, M. A. Hossain, R. Samad, M. R. Rahman, M. M. Hasan, A. Islam, O. Miotto, R. Amato, B. MacInnis, J. Stalker, D. P. Kwiatkowski, Z. Bozdech, A. Jeeyapant, P. Y. Cheah, T. Sakulthaew, J. Chalk, B. Intharabut, K. Silamut, S. J. Lee, B. Vihokhern, C. Kunasol, M. Imwong, J. Tarning, W. J. Taylor, S. Yeung, C. J. Woodrow, J. A. Flegg, D. Das, J. Smith, M. Venkatesan, C. V. Plowe, K. Stepniewska, P. J. Guerin, A. M. Dondorp, N. P. Day, N.

- J. White; Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria; *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 411-423.
- [8] F. Lu, R. Culleton, M. Zhang, A. Ramaprasad, L. von Seidlein, H. Zhou, G. Zhu, J. Tang, Y. Liu, W. Wang, Y. Cao, S. Xu, Y. Gu, J. Li, C. Zhang, Q. Gao, D. Menard, A. Pain, H. Yang, Q. Zhang, J. Cao; Emergence of indigenous artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Africa; *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 991-993.
- [9] J.-M. Liu, M.-Y. Ni, J.-F. Fan, Y.-Y. Tu, Z.-H. Wu, Y.-L. Wu, W.-S. Zhou; Structure and reaction of arteannuin; *Acta Chim. Sinica* **1979**, *37*, 129-143.
- [10] D. L. Klayman, A. J. Lin, N. Acton, J. P. Scovill, J. M. Hoch, W. K. Milhous, A. D. Theoharides, A. S. Dobek; Isolation of artemisinin (qinghaosu) from *Artemisia annua* growing in the United States; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 715-717.
- [11] G. Bringmann, F. Pokorny; The naphthylisoquinoline alkaloids; in *The Alkaloids* (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1995**, S. 127-271.
- [12] S. R. M. Ibrahim, G. A. Mohamed; Naphthylisoquinoline alkaloids potential drug leads; *Fitoterapia* **2015**, *106*, 194-225.
- [13] J. Schlauer; "New" data relating to the evolution and phylogeny of some carnivorous plant families; *Carniv. Plant Newsl.* **1997**, *26*, 34-38.
- [14] N. Ruangrunsi, V. Wongpanich, P. Tantivatana, H. J. Cowe, P. J. Cox, S. Funayama, G. A. Cordell; Traditional medicinal plants of Thailand, V. Ancistroretorine, a new naphthalene-isoquinoline alkaloid from *Ancistrocladus tectorius*; *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 529-535.
- [15] G. Bringmann, M. Rübenacker, J. R. Jansen, D. Scheutzow, L. Aké Assi; On the structure of the Dioncophyllaceae alkaloids dioncophylline A ("triphyphylline") and "O-methyl-triphyphylline"; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 639-642.
- [16] 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.
- [17] G. François, G. Timperman, W. Eling, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline alkaloids against malaria: evaluation of the curative potentials of dioncophylline C and dioncopeltine A against *Plasmodium berghei* in vivo; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2533-2539.

- [18] G. Bringmann, M. Rübenacker, R. Weirich, L. Aké Assi; Dioncophylline C from the roots of *Triphyophyllum peltatum*, the first 5,1'-coupled Dioncophyllaceae alkaloid; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 4019-4024.
- [19] Y. F. Hallock, J. H. Cardellina, 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.
- [20] G. François, G. Timperman, J. Holenz, L. Aké Assi, T. Geuder, L. Maes, J. Dubois, M. Hanocq, G. Bringmann; Naphthylisoquinoline alkaloids exhibit strong growth-inhibiting activities against *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* *in vitro* - Structure-activity relationships of dioncophylline C; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1996**, *90*, 115-123.
- [21] S. K. Bischof; QSAR-geleitete Synthese von strukturell vereinfachten antiplasmodialen Naphthylisochinolininen und Synthese von antiprotozoischen Arylchinolinium-Salzen; Dissertation, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2013**.
- [22] G. Bringmann, D. Koppler, B. Wiesen, G. François, A. S. Sankara Narayanan, M. R. Almeida, H. Schneider, U. Zimmermann; Ancistroheynine A, the first 7,8'-coupled naphthylisoquinoline alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1405-1410.
- [23] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Grüne, J. Schlauer; A new biosynthetic pathway to alkaloids in plants: acetogenic isoquinolines; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1464-1466; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525.
- [24] G. Bringmann, D. Feineis; Stress-related polyketide metabolism of Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae; *J. Exp. Bot.* **2001**, *52*, 2015-2022.
- [25] G. Bringmann, H. Rischer, M. Wohlfarth, J. Schlauer, L. Aké Assi; Droserone from cell cultures of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae) and its biosynthetic origin; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 339-343.
- [26] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Rückert, J. Schlauer; The polyketide folding mode in the biogenesis of isoshinanolone and plumbagin from *Ancistrocladus heyneanus* (Ancistrocladaceae); *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8445-8448.
- [27] G. Bringmann, S. Rüdener, A. Irmer, T. Bruhn, R. Brun, T. Heimberger, T. Stühmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Antitumoral and antileishmanial dioncoquinones and ancistroquinones from cell cultures of *Triphyophyllum peltatum*

- (Dioncophyllaceae) and *Ancistrocladus abbreviatus* (Ancistrocladaceae); *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2501-2509.
- [28] L. Wang, J. Y. Dong, H.-C. Song, K. Z. Shen, L. M. Wang, R. Sun, C. R. Wang, Y. X. Gao, G. H. Li, L. Li, K. Q. Zhang; Three new naphthoquinone pigments isolated from the freshwater fungus, *Astrosphaeriella papuana*; *Planta Med.* **2009**, *75*, 1339-1343.
- [29] J.-R. Ioset, A. Marston, M. P. Gupta, K. Hostettmann; Antifungal and larvicidal cordiaquinones from the roots of *Cordia curassavica*; *Phytochemistry* **2000**, *53*, 613-617.
- [30] K. O. Eyong, G. N. Folefoc, V. Kuete, V. P. Beng, K. Krohn, H. Hussain, A. E. Nkengfack, M. Saefel, S. R. Sarite, A. Hoerauf; Newbouldiaquinone A: a naphthoquinone-anthraquinone ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from *Newbouldia laevis*; *Phytochemistry* **2006**, *67*, 605-609.
- [31] S. N. Fedorov, L. K. Shubina, A. S. Kuzmich, S. G. Polonik; Antileukemic properties and structure-activity relationships of *O*- and *S*-glycosylated derivatives of juglone and related 1,4-naphthoquinones; *Open Glycoscience* **2011**, *4*, 1-5.
- [32] N. Sakunrangsit, N. Kalpongkul, T. Pisitkun, W. Ketchart; Plumbagin enhances tamoxifen sensitivity and inhibits tumor invasion in endocrine resistant breast cancer through EMT regulation; *Phytother. Res.* **2016**, *30*, 1968-1977.
- [33] N. Huu Tung, G.-J. Du, C.-Z. Wang, C.-S. Yuan, Y. Shoyama; Naphthoquinone components from *Alkanna tinctoria* (L.) Tausch show significant antiproliferative effects on human colorectal cancer cells; *Phytother. Res.* **2013**, *27*, 66-70.
- [34] G. Bringmann, G. Zhang, A. Hager, M. Moos, A. Irmer, R. Bargou, M. Chatterjee; Anti-tumoral activities of dioncoquinones B and C and related naphthoquinones gained from total synthesis or isolation from plants; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5778-5789.
- [35] J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, F. Bray; GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet], Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, **2013**, S. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 05.01.2018.
- [36] Zentrum für Krebsregisterdaten - Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe, Robert-Koch-Institut, Berlin, **2017**.
- [37] WHO; Action plan for implementation of the European strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases 2012–2016, **2012**.

- [38] P. Moreau, J. F. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, M. A. Dimopoulos, H. Ludwig, H. Einsele, S. Zweegman, T. Facon, M. Cavo, E. Terpos, H. Goldschmidt, M. Attal, C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann. Oncol.* **2017**, *28*, iv52-iv61.
- [39] S. Ziegler, V. Pries, C. Hedberg, H. Waldmann; Target identification for small bioactive molecules: finding the needle in the haystack; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2744-2792; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2808-2859.
- [40] B. J. Leslie, P. J. Hergenrother; Identification of the cellular targets of bioactive small organic molecules using affinity reagents; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1347-1360.
- [41] G. C. Terstappen, C. Schlüpen, R. Raggiaschi, G. Gaviraghi; Target deconvolution strategies in drug discovery; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 891-903.
- [42] R. A. Kyle, T. M. Therneau, S. V. Rajkumar, D. R. Larson, M. F. Plevak, J. R. Offord, A. Dispenzieri, J. A. Katzmann, L. J. Melton; Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance; *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 1362-1369.
- [43] S. V. Rajkumar, O. Landgren, M.-V. Mateos; Smoldering multiple myeloma; *Blood* **2015**, *125*, 3069-3075.
- [44] O. Landgren, R. A. Kyle, R. M. Pfeiffer, J. A. Katzmann, N. E. Caporaso, R. B. Hayes, A. Dispenzieri, S. Kumar, R. J. Clark, D. Baris, R. Hoover, S. V. Rajkumar; Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study; *Blood* **2009**, *113*, 5412-5417.
- [45] S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M.-V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, O. Landgren, B. Paiva, A. Dispenzieri, B. Weiss, X. LeLeu, S. Zweegman, S. Lonial, L. Rosinol, E. Zamagni, S. Jagannath, O. Sezer, S. Y. Kristinsson, J. Caers, S. Z. Usmani, J. J. Lahuerta, H. E. Johnsen, M. Beksac, M. Cavo, H. Goldschmidt, E. Terpos, R. A. Kyle, K. C. Anderson, B. G. M. Durie, J. F. San Miguel; International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma; *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, e538-e548.
- [46] S. V. Rajkumar; Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma; *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2016**, *35*, e418-e423.
- [47] E. Terpos, M. Kleber, M. Engelhardt, S. Zweegman, F. Gay, E. Kastritis, N. W. C. J. van de Donk, B. Bruno, O. Sezer, A. Broijl, S. Brinthen, M. Beksac, A. Larocca, R. Hajek, P. Musto, H. E. Johnsen, F. Morabito, H. Ludwig, M. Cavo, H. Einsele, P.

- Sonneveld, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo; European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications; *Haematologica* **2015**, *100*, 1254-1266.
- [48] P. R. Greipp, J. F. San Miguel, B. G. M. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Bladé, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau, R. A. Kyle, J. J. Lahuerta, H. Ludwig, G. Morgan, R. Powles, K. Shimizu, C. Shustik, P. Sonneveld, P. Tosi, I. Turesson, J. Westin; International staging system for multiple myeloma; *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 3412-3420.
- [49] K. C. Anderson, M. Alsina, D. Atanackovic, J. S. Biermann, J. C. Chandler, C. Costello, B. Djulbegovic, H. C. Fung, C. Gasparetto, K. Godby, C. Hofmeister, L. Holmberg, S. Holstein, C. A. Huff, A. Kassim, A. Y. Krishnan, S. K. Kumar, M. Liedtke, M. Lunning, N. Raje, S. Singhal, C. Smith, G. Somlo, K. Stockerl-Goldstein, S. P. Treon, D. Weber, J. Yahalom, D. A. Shead, R. Kumar; Multiple myeloma, version 2.2016; *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **2015**, *13*, 1398-1435.
- [50] R. A. Kyle; High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: an overview; *Semin. Oncol.* **1999**, *26*, 74-83.
- [51] A. Palumbo, S. Bringhen, H. Ludwig, M. A. Dimopoulos, J. Bladé, M. V. Mateos, L. Rosiñol, M. Boccadoro, M. Cavo, H. Lokhorst, S. Zweegman, E. Terpos, F. Davies, C. Driessen, P. Gimsing, M. Gramatzki, R. Hájek, H. E. Johnsen, F. Leal Da Costa, O. Sezer, A. Spencer, M. Beksac, G. Morgan, H. Einsele, J. F. San Miguel, P. Sonneveld; Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN); *Blood* **2011**, *118*, 4519-4529.
- [52] M. Attal, J.-L. Harousseau, A.-M. Stoppa, J.-J. Sotto, J.-G. Fuzibet, J.-F. Rossi, P. Casassus, H. Maisonneuve, T. Facon, N. Ifrah, C. Payen, R. Bataille; A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma; *N. Engl. J. Med.* **1996**, *335*, 91-97.
- [53] D. Pulte, F. A. Castro, L. Jansen, S. Luttmann, B. Holleccek, A. Nennecke, M. Rensing, A. Katalinic, H. Brenner; Trends in survival of chronic lymphocytic leukemia patients in Germany and the USA in the first decade of the twenty-first century; *J. Hematol. Oncol.* **2016**, *9*, 28.
- [54] L. G. Hernández, J. van Benthem, G. E. Johnson; A mode-of-action approach for the identification of genotoxic carcinogens; *PLoS One* **2013**, *8*, e64532.
- [55] J. J. Curtis; Cyclophosphamide; in *Immunotherapy in Transplantation: Principles and Practice*, (Eds.: B. Kaplan, G. J. Burckart, F. G. Lakkis), Wiley-Blackwell, **2012**.

- [56] R. A. Kyle, S. V. Rajkumar; Multiple myeloma; *Blood* **2008**, *111*, 2962-2972.
- [57] T. Paravar, D. J. Lee; Thalidomide: mechanisms of action; *Int. Rev. Immunol.* **2008**, *27*, 111-135.
- [58] S. Tseng, G. Pak, K. Washenik, M. Keltz Pomeranz, J. L. Shupack; Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses; *J. Am. Acad. Dermatol.* **1996**, *35*, 969-979.
- [59] P. Moreau, M. Attal, T. Facon; Frontline therapy of multiple myeloma; *Blood* **2015**, *125*, 3076-3084.
- [60] J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, M.-V. Mateos, K. C. Anderson, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. van de Velde, P. G. Richardson; Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma; *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 906-917.
- [61] L. Benboubker, M. A. Dimopoulos, A. Dispenzieri, J. Catalano, A. R. Belch, M. Cavo, A. Pinto, K. Weisel, H. Ludwig, N. Bahlis, A. Banos, M. Tiab, M. Delforge, J. Cavenagh, C. Geraldès, J.-J. Lee, C. Chen, A. Oriol, J. de la Rubia, L. Qiu, D. J. White, D. Binder, K. Anderson, J.-P. Fermand, P. Moreau, M. Attal, R. Knight, G. Chen, J. Van Oostendorp, C. Jacques, A. Ervin-Haynes, H. Avet-Loiseau, C. Hulin, T. Facon; Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma; *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 906-917.
- [62] P. M. Fayers, A. Palumbo, C. Hulin, A. Waage, P. Wijermans, M. Beksaç, S. Bringhen, J.-Y. Mary, P. Gimsing, F. Termorshuizen, R. Haznedar, T. Caravita, P. Moreau, I. Turesson, P. Musto, L. Benboubker, M. Schaafsma, P. Sonneveld, T. Facon; Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials; *Blood* **2011**, *118*, 1239-1247.
- [63] J. Laubach, L. Garderet, A. Mahindra, G. Gahrton, J. Caers, O. Sezer, P. Voorhees, X. Leleu, H. E. Johnsen, M. Streetly, A. Jurczyszyn, H. Ludwig, U.-H. Mellqvist, W.-J. Chng, L. Pilarski, H. Einsele, J. Hou, I. Turesson, E. Zamagni, C. S. Chim, A. Mazumder, J. Westin, J. Lu, T. Reiman, S. Kristinsson, D. Joshua, M. Roussel, P. O'Gorman, E. Terpos, P. McCarthy, M. Dimopoulos, P. Moreau, R. Z. Orlowski, J. F. San Miguel, K. C. Anderson, A. Palumbo, S. Kumar, V. Rajkumar, B. Durie, P. G.

- Richardson; Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group; *Leukemia* **2015**, *30*, 1005-1017.
- [64] S. Lonial, M. Dimopoulos, A. Palumbo, D. White, S. Grosicki, I. Spicka, A. Walter-Croneck, P. Moreau, M.-V. Mateos, H. Magen, A. Belch, D. Reece, M. Beksac, A. Spencer, H. Oakervee, R. Z. Orlowski, M. Taniwaki, C. Röllig, H. Einsele, K. L. Wu, A. Singhal, J. F. San Miguel, M. Matsumoto, J. Katz, E. Bleickardt, V. Poulart, K. C. Anderson, P. Richardson; Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma; *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 621-631.
- [65] A. Palumbo, A. Chanan-Khan, K. Weisel, A. K. Nooka, T. Masszi, M. Beksac, I. Spicka, V. Hungria, M. Munder, M. V. Mateos, T. M. Mark, M. Qi, J. Schecter, H. Amin, X. Qin, W. Deraedt, T. Ahmadi, A. Spencer, P. Sonneveld; Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma; *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 754-766.
- [66] M. A. Dimopoulos, A. Oriol, H. Nahi, J. F. San Miguel, N. J. Bahlis, S. Z. Usmani, N. Rabin, R. Z. Orlowski, M. Komarnicki, K. Suzuki, T. Plesner, S.-S. Yoon, D. Ben Yehuda, P. G. Richardson, H. Goldschmidt, D. Reece, S. Lisby, N. Z. Khokhar, L. O'Rourke, C. Chiu, X. Qin, M. Guckert, T. Ahmadi, P. Moreau; Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma; *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 1319-1331.
- [67] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The alkaloids of *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Chimia* **1998**, *52*, 18-28.
- [68] E. Izumi, T. Ueda-Nakamura, B. P. Dias Filho, V. F. Veiga Júnior, C. V. Nakamura; Natural products and Chagas' disease: a review of plant compounds studied for activity against *Trypanosoma cruzi*; *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 809-823.
- [69] 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.
- [70] L. Han, X. Huang, H.-M. Dahse, U. Moellmann, H. Fu, S. Grabley, I. Sattler, W. Lin; Unusual naphthoquinone derivatives from the twigs of *Avicennia marina*; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 923-927.
- [71] S. Um, D.-H. Bach, B. Shin, C.-H. Ahn, S.-H. Kim, H.-S. Bang, K.-B. Oh, S. K. Lee, J. Shin, D.-C. Oh; Naphthoquinone-Oxindole alkaloids, coprisidins A and B, from a gut-associated bacterium in the dung beetle, *Copris tripartitus*; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5792-5795.

- [72] C. Padumadasa, Y.-M. Xu, E. M. K. Wijeratne, P. Espinosa-Artiles, J. M. U'Ren, A. E. Arnold, A. A. L. Gunatilaka; Cytotoxic and noncytotoxic metabolites from *Teratosphaeria* sp. FL2137, a fungus associated with *Pinus clausa*; *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 616-624.
- [73] G. Bringmann, C. Kehr, U. Dauer, K.-P. Gulden, R. D. Haller, S. Bär, M. A. Isahakia, S. A. Robertson, K. Peters; *Ancistrocladus robertsoniorum* "produces" pure crystalline droserone when wounded; *Planta Med.* **1993**, *59*, A622-A623.
- [74] K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, G. Bringmann, C. Kehr, R. D. Haller, S. Bär, M. A. Isahakia, S. A. Robertson; Crystal structure of droserone in "biogenic crystals" found under the stem bark of *Ancistrocladus robertsoniorum*; *Z. Kristallogr.* **1995**, *210*, 290-291.
- [75] A. Nguyen Hoang, H. Ripperger, A. Porzel, S. Tran Van, G. Adam; Tetralones from *Ancistrocladus cochinchinensis*; *Phytochemistry* **1997**, *44*, 549-551.
- [76] V. Snieckus; Directed *ortho* metalation. Tertiary amide and *O*-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [77] P. C. Trippier; Synthetic strategies for the biotinylation of bioactive small molecules; *ChemMedChem* **2013**, *8*, 190-203.
- [78] X. Cheng, G. Zhang, R. Seupel, D. Feineis, D. Brännert, M. Chatterjee, A. Schlosser, G. Bringmann; Epoxides related to dioncoquinone B: Synthesis, activity against multiple myeloma cells, and search for the target protein; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5102-5112.
- [79] J. Maier; Synthese Biotin-markierter Dioncochinon-B-Derivate zur Aufklärung des Wirkmechanismus; Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2013**.
- [80] M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano; *ortho*-Directed metallation in the regiocontrolled synthesis of enantiopure 2- and/or 3-substituted (S)*S*-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-benzoquinones; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 913-921.
- [81] K.-L. Wu, E. P. M. T. Cohen, Y. Huang, T. R. R. Pettus; First total synthesis of malvone A and formal syntheses of boryquinone and hybocarpone using a concise strategy for construction of unsymmetrical naphthoquinones; *Synlett* **2009**, *8*, 1273-1276.
- [82] G. A. Olah, S. Kobayashi, M. Tashiro; Aromatic substitution. XXX. Friedel-Crafts benzylation of benzene and toluene with benzyl and substituted benzyl halides; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7448-7461.

- [83] G. W. Wheland; A quantum mechanical investigation of the orientation of substituents in aromatic molecules; *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 900-908.
- [84] R. Taylor; *Electrophilic Aromatic Substitution*, John Wiley, New York, **1990**.
- [85] J. J. Brown, S. L. Cockroft; Aromatic reactivity revealed: beyond resonance theory and frontier orbitals; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1772-1780.
- [86] T. Bruhn, C. Brückner; Origin of the regioselective reduction of chlorins; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4861-4868.
- [87] R. Li, M. Zeller, T. Bruhn, C. Brückner; Surprising outcomes of classic ring-expansion conditions applied to octaethyloxochlorin, 3. Schmidt-reaction conditions; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1835-1842.
- [88] W. R. Roush, D. J. Madar, D. S. Coffey; Synthesis of highly functionalized naphthoate precursors to damavaricin D - Observation of kinetically stable benzocyclohexadienones in the bromination reactions of highly functionalized  $\beta$ -naphthol derivatives; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1711-1726.
- [89] Q. Dai, C. Ran, R. G. Harvey; Synthesis of adducts of *o*-quinone metabolites of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons with 2'-deoxyribonucleosides; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 999-1002.
- [90] B. Husu, S. Kafka, Z. Kadunc, M. Tišler; Amination of naphthoquinones with azidotrimethylsilane; *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 215-222.
- [91] E. A. Couladouros, Z. F. Plyta, S. A. Haroutounian, V. P. Papageorgiou; Efficient synthesis of aminonaphthoquinones and azidobenzohydroquinones: mechanistic considerations of the reaction of hydrazoic acid with quinones. An overview; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6-10.
- [92] J. Sheehan, P. Cruickshank, G. Boshart; Notes - A convenient synthesis of water-soluble carbodiimides; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2528.
- [93] E. Valeur, M. Bradley; Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
- [94] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen; New coupling reagents in peptide chemistry; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930.
- [95] K. Wolfgang, G. Rolf; Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazolen; *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- [96] J. Hachmann, M. Lebl; Search for optimal coupling reagent in multiple peptide synthesizer; *J. Pept. Sci.* **2006**, *84*, 340-347.

- [97] J. J. Li; Buchwald-Hartwig amination; in *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications Fifth Edition*, Springer, Cham, **2014**, S. 91-94.
- [98] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless; Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.
- [99] G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani; Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes; *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.
- [100] H. C. Kolb, K. B. Sharpless; The growing impact of click chemistry on drug discovery; *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
- [101] J. E. Moses, A. D. Moorhouse; The growing applications of click chemistry; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249-1262.
- [102] B. He, S. Velaparthy, G. Pieffet, C. Pennington, A. Mahesh, D. L. Holzle, M. Brunsteiner, R. van Breemen, S. Y. Blond, P. A. Petukhov; Binding ensemble profiling with photoaffinity labeling (BEProFL) approach: mapping the binding poses of HDAC8 inhibitors; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7003-7013.
- [103] M. Bach, A. Lehmann, D. Brännert, J. T. Vanselow, A. Hartung, R. C. Bargou, U. Holzgrabe, A. Schlosser, M. Chatterjee; Ugi reaction-derived  $\alpha$ -acyl aminocarboxamides bind to phosphatidylinositol 3-kinase-related kinases, inhibit HSF1-dependent heat shock response, and induce apoptosis in multiple myeloma cells; *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4147-4160.
- [104] C. M. Taylor, R. E. Gereau, G. M. Walters; Revision of *Ancistrocladus* Wall. (Ancistrocladaceae); *Ann. Missouri Bot. Gard.* **2005**, *92*, 360-399.
- [105] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, G. Bringmann, M. Schäffer; Anti-HIV michellamines from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- [106] C. Jiang, Z.-L. Li, P. Gong, S.-L. Kang, M.-S. Liu, Y.-H. Pei, Y.-K. Jing, H.-M. Hua; Five novel naphthylisoquinoline alkaloids with growth inhibitory activities against human leukemia cells HL-60, K562 and U937 from stems and leaves of *Ancistrocladus tectorius*; *Fitoterapia* **2013**, *91*, 305-312.
- [107] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yoganathan, J. P. Sarnaik, A. J. Godbole, D. D. Soejarto, A. D. Buss, M. S. Butler; Ancisheyne, a novel naphthylisoquinolinium alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5827-5829.

- [108] G. Bringmann, J. R. Jansen, H.-P. Rink; Regioselective and atropisomeric-selective aryl coupling to give naphthylisoquinoline alkaloids: the first total synthesis of (-)-ancistrocladine; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 913-915; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 917-919.
- [109] G. Bringmann, H. Reuscher; Aryl-coupling *via* "axially prostereogenic" lactones: first total synthesis of (+)-ancistrocladisine and (optionally) its atropisomer; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5249-5252.
- [110] G. Bringmann, H. Reuscher; Atropdiastereoselective ring opening of bridged, "axial-prostereogenic" biaryls: directed synthesis of (+)-ancistrocladisine; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1672-1673; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1725-1726.
- [111] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler; The lactone concept: an efficient pathway to axially chiral natural products and useful reagents; *Synthesis* **1999**, *1999*, 525-558.
- [112] G. Bringmann, M. Breuning, R.-M. Pfeifer, W. A. Schenk, K. Kamikawa, M. Uemura; The lactone concept – a novel approach to the metal-assisted atroposelective construction of axially chiral biaryl systems; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 31-47.
- [113] 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.
- [114] T. R. Hoye, M. Chen; Total synthesis of (*ent*)-korupensamine D; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3099-3100.
- [115] T. R. Hoye, L. Mi; Total syntheses of korupensamine C and ancistrobrevine B; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3097-3098.
- [116] 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.
- [117] B. H. Lipshutz, J. M. Keith; A stereospecific, intermolecular biaryl-coupling approach to korupensamine A en route to the michellamines; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3530-3533; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3743-3746.
- [118] S. Huang, T. B. Petersen, B. H. Lipshutz; Total synthesis of (+)-korupensamine B *via* an atropselective intermolecular biaryl coupling; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14021-14023.
- [119] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut; Atroposelective biaryl coupling with chiral catalysts: total synthesis of the antileishmanial naphthylisoquinoline alkaloids ancistrotanzanine B and ancistroealaine A; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805-2808.

- [120] G. Bringmann, S. Rüdener, T. Bruhn, L. Benson, R. Brun; Total synthesis of the antimalarial naphthylisoquinoline alkaloid 5-*epi*-4'-*O*-demethylancistrobertsonine C by asymmetric Suzuki cross-coupling; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5563-5568.
- [121] T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura; Stereoselective synthesis of korupensamine A and *ent*-korupensamine B utilizing an identical planar chiral arene chromium complex; *Synlett* **2000**, *2000*, 1141-1144.
- [122] T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura; Stereoselective synthesis of atropisomeric korupensamines A and B utilizing a planar chiral arene chromium complex; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4152-4158.
- [123] 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.
- [124] G. Bringmann, J. R. Jansen; Stereocontrolled ring opening of *axially prostereogenic* biaryl lactones with hydrogen nucleophiles: directed synthesis of a dioncophylline A precursor and (optionally) its atropdiastereomer; *Synthesis* **1991**, *1991*, 825-827.
- [125] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker; Directed joint total synthesis of the three naphthylisoquinoline alkaloids dioncolactone A, dioncopeltine A, and 5'-*O*-demethyldioncophylline A; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 423-432.
- [126] G. Bringmann, N. Manchala, T. Büttner, B. Hertlein-Amslinger, R. Seupel; First atroposelective total synthesis of enantiomerically pure ancistrocladidine and ancistrotectorine; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9792-9796.
- [127] C. J. Bungard, J. C. Morris; First total synthesis of the 7,3'-linked naphthylisoquinoline alkaloid ancistrocladidine; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 631-633.
- [128] C. J. Bungard, J. C. Morris; Total synthesis of the 7,3'-linked naphthylisoquinoline alkaloid ancistrocladidine; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7354-7363.
- [129] H. D. Toop, J. S. Brusnahan, J. C. Morris; Concise total synthesis of dioncophylline E through an *ortho*-arylation strategy; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8536-8538; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 8656-8658.
- [130] 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.
- [131] G. Bringmann, M. R. Boyd, M. Wenzel (U.S. Dept. of Health and Human Services); Monomeric and dimeric arylisoquinoline alkaloids and derivatives thereof; U.S. Patent Application No. 09/001,801 (31.12.1997).

- [132] G. Bringmann, M. Ochse; The atropo-divergent preparation of axially chiral biaryls through the 'lactone methodology': total synthesis of korupensamine B; *Synlett* **1998**, 1998, 1294-1296.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortman; 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**, 1993, 877-888.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] G. Bringmann, R. Götz, S. Harmsen, J. Holenz, R. Walter; Acetogenic isoquinoline alkaloids, LXXXII. Biomimetic total synthesis of michellamines A-C; *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1996, 2045-2058.
- [139] C. J. Bungard, J. C. Morris; A convenient preparation of functionalized 1,8-dioxygenated naphthalenes from 6-alkoxybenzocyclobutenones; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2361-2364.
- [140] X. Shen, A. M. Hyde, S. L. Buchwald; Palladium-catalyzed conversion of aryl and vinyl triflates to bromides and chlorides; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14076-14078.
- [141] J. Pan, X. Wang, Y. Zhang, S. L. Buchwald; An improved palladium-catalyzed conversion of aryl and vinyl triflates to bromides and chlorides; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4974-4976.
- [142] Y. Imazaki, E. Shirakawa, R. Ueno, T. Hayashi; Ruthenium-catalyzed transformation of aryl and alkenyl triflates to halides; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14760-14763.

- [143] J. Full; Synthese von Yaoundamin A und dessen *M*-Atropisomer; Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2016**.
- [144] M. E. Jung, P. Y. S. Lam, M. M. Mansuri, L. M. Speltz; Stereoselective synthesis of an analog of podophyllotoxin by an intramolecular Diels-Alder reaction; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1087-1105.
- [145] E. D. Gómez, H. Duddeck; Origin of  $^{13}\text{C}$  complexation shifts in the adduct formation of 2-butyl phenyl ethers with a dirhodium tetracarboxylate complex; *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 23-29.
- [146] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura; Palladium(0)-catalyzed cross-coupling reaction of alkoxydiboron with haloarenes: a direct procedure for arylboronic esters; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
- [147] R. Martin, S. L. Buchwald; Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [148] R. J. Lundgren, M. Stradiotto; Addressing challenges in palladium-catalyzed cross-coupling reactions through ligand design; *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9758-9769.
- [149] A. L. S. Thompson, G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. W. Huffman; The conversion of phenols to the corresponding aryl halides under mild conditions; *Synthesis* **2005**, *2005*, 547-550.
- [150] W. Shamburger; Synthesis of dioncophylline C analogs; Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, **2016**.
- [151] H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald; The first general palladium catalyst for the Suzuki-Miyaura and carbonyl enolate coupling of aryl arenesulfonates; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819.
- [152] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald; A rationally designed universal catalyst for Suzuki-Miyaura coupling processes; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907-1912.
- [153] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald; Catalysts for Suzuki-Miyaura coupling processes: scope and studies of the effect of ligand structure; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
- [154] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki; Synthesis of sterically hindered biaryls *via* the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of arylboronic acids or their esters with haloarenes; *Synlett* **1992**, *1992*, 207-210.

- [155] D. G. Hall; Structure, properties, and preparation of boronic acid derivatives. Overview of their reactions and applications; in *Boronic Acids*, (Ed.: D. G. Hall), John Wiley & Sons, **2006**.
- [156] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones; Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
- [157] N. Zhang, D. J. Hoffman, N. Gutsche, J. Gupta, V. Percec; Comparison of arylboron-based nucleophiles in Ni-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling with aryl mesylates and sulfamates; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5956-5964.
- [158] J. Zhou, J. H. J. Berthel, M. W. Kuntze-Fechner, A. Friedrich, T. B. Marder, U. Radius; NHC nickel-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of aryl boronate esters with perfluorobenzenes; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5789-5794.
- [159] J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald; A highly active Suzuki catalyst for the synthesis of sterically hindered biaryls: novel ligand coordination; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162-1163.
- [160] A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva, H. M. Lokhorst, H. Goldschmidt, L. Rosinol, P. Richardson, S. Caltagirone, J. J. Lahuerta, T. Facon, S. Bringhen, F. Gay, M. Attal, R. Passera, A. Spencer, M. Offidani, S. Kumar, P. Musto, S. Lonial, M. T. Petrucci, R. Z. Orłowski, E. Zamagni, G. Morgan, M. A. Dimopoulos, B. G. M. Durie, K. C. Anderson, P. Sonneveld, J. F. San Miguel, M. Cavo, S. V. Rajkumar, P. Moreau; Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group; *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 2863-2869.
- [161] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

- [162] T. Lu, F. Chen; Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer; *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580-592.
- [163] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten; VMD: Visual molecular dynamics; *J. Mol. Graphics* **1996**, *14*, 33-38.
- [164] Autorenkollektiv; *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**.
- [165] N. Charvet, P. Reiss, A. Roget, A. Dupuis, D. Grünwald, S. Carayon, F. Chandezon, T. Livache; Biotinylated CdSe/ZnSe nanocrystals for specific fluorescent labeling; *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 2638-2642.
- [166] A. M. Piggott, P. Karuso; Rapid identification of a protein binding partner for the marine natural product kahalalide F by using reverse chemical proteomics; *ChemBioChem* **2008**, *9*, 524-530.
- [167] T. Steinbrunn, M. Chatterjee, R. C. Bargou, T. Stühmer; Efficient transient transfection of human multiple myeloma cells by electroporation - An appraisal; *PLoS One* **2014**, *9*, e97443.
- [168] S. E. Logue, M. Elgendy, S. J. Martin; Expression, purification and use of recombinant annexin V for the detection of apoptotic cells; *Nat. Protoc.* **2009**, *4*, 1383-1395.
- [169] T. Masuda, M. Tomita, Y. Ishihama; Phase transfer surfactant-aided trypsin digestion for membrane proteome analysis; *J. Proteome Res.* **2008**, *7*, 731-740.
- [170] J. Rappsilber, Y. Ishihama, M. Mann; Stop and go extraction tips for matrix-assisted laser desorption/ionization, nanoelectrospray, and LC/MS sample pretreatment in proteomics; *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 663-670.
- [171] J. Cox, M. Y. Hein, C. A. Lubner, I. Paron, N. Nagaraj, M. Mann; Accurate proteome-wide label-free quantification by delayed normalization and maximal peptide ratio extraction, termed MaxLFQ; *Mol. Cell. Proteomics* **2014**, *13*, 2513-2526.
- [172] M. Kohn, L. Steiner; The reduction of bromo derivatives of catechol, resorcinol, and pyrogallol; *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 30-33.
- [173] B. R. Bhattarai, S. Shrestha, S. W. Ham, K. R. Kim, H. G. Cheon, K.-H. Lee, H. Cho; 2-O-Carboxymethylpyrogallol derivatives as PTP1B inhibitors with antihyperglycemic activity; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5357-5360.
- [174] J. C. T. Reddel, W. Wang, K. Koukounas, R. J. Thomson; Triflimide-catalyzed allylsilane annulations of benzylic alcohols for the divergent synthesis of indanes and tetralins; *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2156-2160.

- [175] J. M. Saa, M. Dopico, G. Martorell, A. Garcia-Raso; Deoxygenation of highly hindered phenols; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 991-995.
- [176] J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner; Synthesis of biaryls *via* decarboxylative Pd-catalyzed cross-coupling reaction; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783.





## DANKSAGUNG

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

Ein besonderer Dank geht an ...

- ... meine interdisziplinären Kooperationspartner, ohne die ein Großteil der Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein besonderer Dank geht dabei an die Partner der KFO 216 (Prof. R. C. Bargou, Prof. A. Schlosser, Dr. M. Chatterjee, Dr. D. Brännert).
- ... Herrn Dr. Matthias Grüne, Elfriede Ruckdeschel und Patricia Altenberger für die Hilfe bei den NMR-Messungen. Herrn Dr. Büchner, Frau Juliane Adelman und Antje Heckmann für die Massenspektren.
- ... Doris Feineis, nicht nur für die Chemikalienbestellungen, sondern vor allem für die unkomplizierte Hilfe während all der Jahre.
- ... Dr. Torsten Bruhn für die computergestützten Berechnungen im Rahmen dieser Arbeit. Vor allem aber auch für die tollen privaten Gespräche, die schönen Feiern, das gemeinsame Mittagessen und dafür, dass Du immer ein offenes Ohr hattest.
- ... Markus Braun für sämtliche Hilfestellung während der Doktorarbeit und des Umzugs.
- ... meine Laborantin Steffi für die Unterstützung im Labor und die wunderbare Zusammenarbeit. Ohne Dich wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen! Wenn ich mir eine Laborantin hätte malen können, wärst Du dabei raus gekommen. Du bist die Beste!
- ... meinen Bachelorstudenten Julian Full für die gute Zusammenarbeit und den Beitrag zu dieser Arbeit.
- ... meinen Azubi Marcel.
- ... die übrigen Laborantinnen Micha, Manuela und Patricia für die guten Gespräche und die tolle Atmosphäre während den letzten Jahren im Labor und im Kaffeeraum.
- ... die alten Hasen, die schon lange nicht mehr in unserer Arbeitsgruppe sind, mich allerdings in die Gruppe gebracht haben und mich bei meinen ersten Schritten im Forschungsbereich begleitet haben. Danke für die Hilfe, die Ratschläge und die

tollen Gespräche. Ein besonderer Dank geht an meine Freunde Dr. Christian Albert, Dr. Sebastian Bischof und Dr. Andreas Gehrold.

- ... Anni, die ich im ersten Semester kennen gelernt habe und mich über das komplette Studium und über die gesamte Promotion begleitet hat. Danke, dass Du immer da warst, ich dich als Freundin gewonnen habe und man mit Dir so viel Spaß haben kann. Ohne Dich wäre der Uni-Alltag, die Lernerei, die Praktika, die Mittagessen und die GNTM-Abende nicht so lustig gewesen. Ich freue mich noch auf viele Festivals, Konzerte, Wochenenden beim kalten Markt und weitere wilde Abende gemeinsam mit Dir.
- ... Tine, die in den vier Jahren nicht nur als Kollegin, sondern auch als Freundin das Labor mit mir geteilt hat und immer 'hinter mir stand'. Danke, dass Du immer da warst, immer ein offenes Ohr hattest und seit dem ersten Semester mit mir gelacht und geweint hast. Ich freue mich auf noch viele gemeinsame Abende mit Dir und bin mir sicher, dass wir noch oft über die letzten 12 Jahre lachen werden.
- ... Silvia, die mich unterstützt und mir immer den Rücken frei gehalten hat. Danke, dass Du meine Launen ertragen, mich aufgebaut und mir Mut zugesprochen hast. Danke für all die Korrekturen und dass Du immer für mich da bist.
- ... meiner Familie, ohne deren stete Unterstützung und Liebe ich diese Arbeit nie hätte schreiben können. Danke für alles.