

**NEUARTIGE WIRKSTOFFE GEGEN INFEKTIONSKRANKHEITEN:
N,C-GEKUPPELTE NAPHTHYLISOCHINOLIN-ALKALOIDE**

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

vorgelegt von
Tanja Gulder
aus Weißenburg i. Bay.

Würzburg 2008

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 März 2004 bis Februar 2008
am Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg angefertigt

Herrn Prof. Dr. G. Bringmann danke ich für
die ständige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit,
die gewährten wissenschaftlichen Freiräume
und die exzellenten Arbeitsbedingungen

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von
Publikationen^[35,36,115,119-121,207,208,220,273,291,299,301] sowie von Posterpräsentationen und Vorträgen.

FÜR TOBIAS

'Nichts ist unmöglich – für den der es nicht tun muss.'
(V. Snieckus, San Diego, Mai 2007)

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung	1
2 Vom Hit zur Leitstruktur – Unterschiedliche Methoden zur Entdeckung von Leitstrukturen	8
3 Eine neue Naturstoffklasse: <i>N,C</i>-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide	16
3.1 Synthese und stereochemische Untersuchungen von Ancisheynin (18)	19
3.2 Isolierung und Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Ancisheynin (18) aus Blättern von <i>Ancistrocladus heyneanus</i> Wall.	26
3.3 Isolierung und Charakterisierung eines Ancistrocladin-Derivats	28
3.4 Identifizierung weiterer Sekundärmetabolite aus Blättern von <i>A. heyneanus</i> Wall. mittels HPLC-UV und HPLC-micrOTOF	30
4 Enantioselektive Synthese <i>N,C</i>-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze	34
4.1 Retrosynthetische Überlegungen am Beispiel des <i>N,8'</i> -verknüpften Alkaloids Ancistrocladinium A (19)	34
4.2 Synthese von Ancistrocladinium A (19) durch Mitsunobu-Reaktion (Syntheseweg A)	35
4.3 Synthese von Ancistrocladinium A (19) durch Übergangsmetall-katalysierte <i>N</i> -Arylierung (Syntheseweg B)	40
4.3.1 Darstellung des primären Amins (<i>S</i>)- 70 durch regioselektive Aziridin-Öffnung	40
4.3.2 Studien zur <i>N</i> -Arylierung des primären Amins (<i>S</i>)- 70 mit 1-Naphthyl-Verbindungen	45
4.3.3 Darstellung von Ancistrocladinium A (19)	50
4.4 Synthese von Ancistrocladinium B (20)	58
4.5 Synthese der potenziellen Naturstoffe 21 und 22	61
5 Studien zur atropselektiven Totalsynthese <i>N,C</i>-gekuppelter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze	69
5.1 Atropselektive Cyclisierung durch chirale Lewis-Säuren	71
5.2 Gegenion-vermittelte asymmetrische Ringschlussreaktion	73
5.3 Atropselektive Bischler-Napieralski-Reaktion mit chiralen Chlorophosphiten zur Darstellung <i>N,C</i> -verknüpfter Naphthylisochinolinium-Salze	75
5.4 Studien zum mechanistischen Verlauf der atropselektiven Bischler-Napieralski-Cyclisierung unter Verwendung chiraler Chlorophosphite	83

6	Synthese und stereochemische Untersuchungen <i>N,C</i>-gekuppelter Tetrahydroisochinoline	90
7	Biologische Aktivität <i>N,C</i>-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide und strukturell vereinfachter, synthetischer Analoga gegen die Erreger von Infektionskrankheiten	100
7.1	Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung <i>N,C</i> -verknüpfter Arylisochinoline	101
7.1.1	Antileishmaniale Aktivität	104
7.1.2	Antitrypanosomale Aktivität	112
7.1.3	Antiplasmodiale Aktivität	113
7.1.4	Antibakterielle Aktivität	118
7.1.5	Weitere Untersuchungen zur Bioaktivität sowie zur Toxizität <i>N,C</i> -verknüpfter Arylisochinoline	120
7.2	Untersuchungen zur Rolle der Iminium-Struktureinheit der Arylisochinolinium-Salze	124
8	Zusammenfassung	128
9	Summary	134
	EXPERIMENTELLER TEIL	140
1	Allgemeines	140
1.1	Verwendete Apparaturen und Messgeräte	140
1.2	Chromatographische Methoden	142
1.2	Chemikalien	144
2	Eine neue Naturstoffklasse: <i>N,C</i>-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide	145
2.1	Synthese und stereochemische Untersuchungen von Ancisheynin (18)	145
2.2	Isolierung und Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Ancisheynin (18) aus Blättern von <i>Ancistrocladus heyneanus</i> Wall.	148
2.3	Isolierung und Charakterisierung eines Ancistrocladin-Derivats	149
2.4	Identifizierung weiterer Sekundärmetabolite aus Blättern von <i>A. heyneanus</i> Wall. mittels HPLC-UV und HPLC-micrOTOF	151
3	Enantioselektive Synthese <i>N,C</i>-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze	152
3.1	Darstellung von Ancistrocladinium A (19) durch Mitsunobu-Reaktion (Syntheseweg A)	152

3.2	Synthese von Ancistrocladinium A (19) durch Übergangsmetall-katalysierte <i>N</i> -Arylierung	157
3.2.1	Darstellung des primärenamins (<i>S</i>)- 70 durch regioselektive Aziridin-Öffnung	157
3.2.2	Darstellung der Ancistrocladinium-A-Modellsubstanz (96)	161
3.2.3	Synthese von Ancistrocladinium A (19)	166
3.2.4	Synthese von (<i>ent</i>)-Ancistrocladinium A [(<i>ent</i>)- 19]	177
3.3	Synthese von Ancistrocladinium B (20)	174
3.4	Synthese der potenziellen <i>N,C</i> -verknüpften Naturstoffe 21 und 22	178
4	Studien zur atropselektiven Totalsynthese <i>N,C</i>-gekuppelter Naphthyl-dihydroisochinolinium-Salze	186
4.1	Atropselektive Cyclisierung durch chirale Lewis-Säuren	186
4.2	Gegenion-vermittelte asymmetrische Ringschlussreaktion	187
4.3	Atropselektive Bischler-Napieralski-Reaktion mit chiralen Chlorophosphiten zur Darstellung <i>N,C</i> -verknüpfter Naphthylisochinolinium-Salze	188
4.4	Studien zum mechanistischen Verlauf der atropselektiven Bischler-Napieralski-Cyclisierung unter Verwendung chiraler Chlorophosphite	197
5	Synthese <i>N,C</i>-gekuppelter Naphthyltetrahydroisochinoline	202
6	Biologische Aktivität <i>N,C</i>-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide und deren synthetischer Analoga gegen die Erreger von Infektionskrankheiten	208
6.1	Darstellung strukturell vereinfachter Arylisochinoline	208
6.2	Bestimmung des Verteilungskoeffizienten $\log D$	272
6.3	Bestimmung der Inhibierung der β -Hämaturin-Bildung	272
6.4	Untersuchungen zur Komplexbildung <i>N,C</i> -gekuppelter Arylisochinoline mit Häm	273
	LITERATUR UND ANMERKUNGEN	274
	ANHANG	295
A	Aktivitäten der Arylisochinoline gegen protozoische Erreger, Bakterien und Hefen	295
B	Struktur- und Ortsparameter der Röntgenbeugungsanalyse des Arylisochinolinium-Salzes 199	319

ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

'Es ist Zeit, das Buch der Infektionskrankheiten zu schließen.'

(Oberstabsarzt W. H. Steward, 1969)

Als W. H. Steward 1969 vor dem US-Kongress diese Aussage traf, dachte man, dass der Feldzug gegen Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Malaria, Schlafkrankheit und Leishmaniose bereits gewonnen sei. Dies erwies sich allerdings als schwerer Irrtum. So sind Infektionskrankheiten heute immer noch weltweit die Todesursache Nummer eins. Vor allem in den Ländern der so genannten 'Dritten Welt' gehen ungefähr 45% der Todesfälle auf Infektionen zurück.^[1] Die Malaria ist dabei neben der Tuberkulose und HIV - den 'big three' Gesundheitsproblemen - die bedeutendste Parasitenerkrankung unserer Zeit. Allein Malaria verursacht weltweit pro Jahr mehr als 500 Mio. Neuerkrankungen und 1.3 Mio. Todesfälle;^[2] in Afrika stirbt alle 30 Sekunden ein Kind an dieser schlimmen Infektionskrankheit. Die Malaria ist in über 100 Ländern verbreitet, wobei besonders tropische und subtropische Gebiete in Afrika (2002: 70% der Malaria-Infektionen, 90% der Malaria-Toten) und Asien (2002: 25% der Malaria-Infektionen)^[2] betroffen sind. Rund 41% der Weltbevölkerung leben in Malaria-gefährdeten Regionen.^[3]

Malaria gehörte bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts zu den am Besten untersuchten Krankheiten in der westlichen Medizin. In dieser Zeit war diese Infektionskrankheit noch in Teilen Europas, wie z.B. in den Sumpfgebieten Norddeutschlands, und in Nordamerika heimisch. Zu den berühmtesten europäischen Malariapatienten zählen Albrecht Dürer, Friedrich Schiller und Oliver Cromwell. Die ersten Versuche zur Therapie begannen bereits am Anfang des 18. Jahrhunderts mit der Entdeckung der 'Quinquina', der 'Rinde der Rinden' (daher später der irreführende Name 'Chinarinde'), einem Heilmittel der Indios, das durch Jesuiten-Mönche nach Europa gelangte.^[4,5] Der wirksame Inhaltsstoff der Chinarinde, das Chinin (**1**, Abb. 1), wurde 1820 zum ersten Mal isoliert und ersetzte schrittweise den Rindenextrakt. Erste Versuche zur Darstellung des Alkaloids **1** wurden im Jahr 1856 durch William Perkins durchgeführt, führten jedoch nicht zum Ziel. Allerdings erfand Perkins dabei den ersten synthetischen Textilfarbstoff, das Mauvein. Mikrobiologen nutzten dieses neuartige, von Mauvein abgeleitete Färbemittel zum Anfärben von Mikroorganismen unter dem Mikroskop. Paul Ehrlich beobachtete dabei, dass der Farbstoff Methylenblau (**2**) selektiv von Plasmodien aufgenommen wird. 1891 gelang es Ehrlich, zwei mit *Plasmodien* infizierte

Patienten durch Gabe von **2** zu heilen.^[6] Dies war das erste Beispiel, dass eine synthetische Verbindung als Wirkstoff bei der Behandlung von Menschen eingesetzt wurde.

Die beiden Verbindungen **1** und **2** bildeten die Basis für die Entwicklung einer Vielzahl an Wirkstoffen. Hierzu gehören die 8-Aminochinoline, wie Plasmochin (**3**), und die 4-Aminochinoline, wie Mepacrin (**4**), die beide während des 2. Weltkrieges in der Südwest-Pazifik-Region häufig verwendet wurden (Abb. 1). Das heute bekannteste Malaria-Präparat ist das 4-Aminochinolin Chloroquin (**5**), das zwar bereits 1934 synthetisiert, aber erst 1946 zum ersten Mal benutzt wurde, da es lange Zeit als zu toxisch galt (Abb. 1). Nach seiner Markteinführung avancierte **5** schnell zum Arzneistoff Nummer eins bei der Bekämpfung der Malaria. In Teilen Südamerikas wurde Chloroquin (**5**) Anfang der 50-er Jahre sogar dem Speisesalz beigemischt, um die Ausbreitung der Erkrankung einzudämmen. Dies ist ein möglicher Grund, warum sehr schnell, nämlich bereits am Ende der 50-er Jahre des letzten Jahrhunderts, erste Resistenzen gegen dieses neue Medikament auftraten, die heute in allen Malaria-endemischen Gebieten weit verbreitet sind.

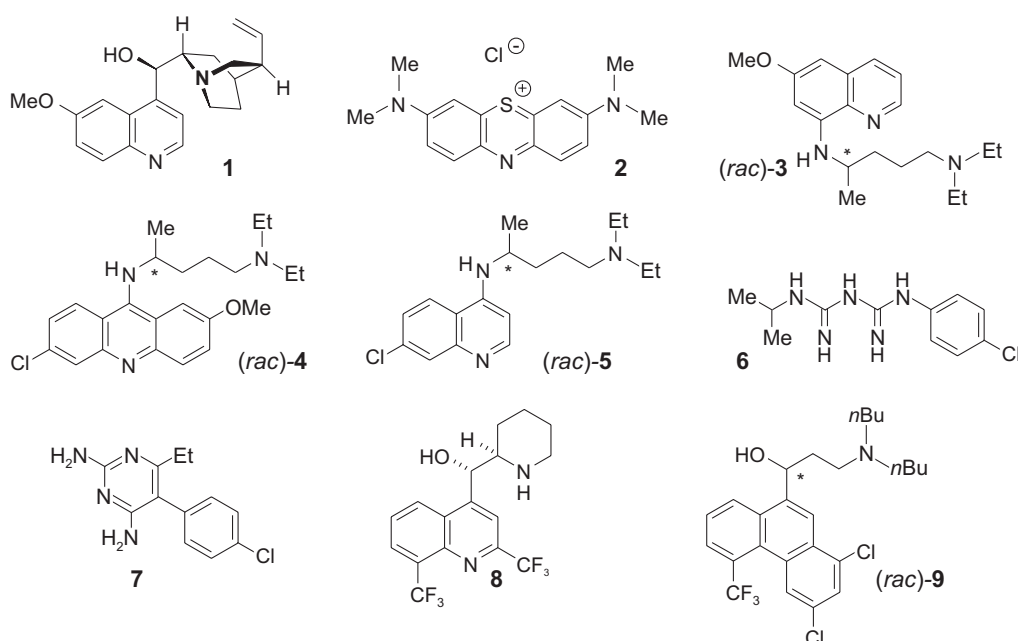


Abb. 1. Verschiedene Beispiele für Malaria-Wirkstoffe: Chinin (**1**), Methylenblau (**2**), Plasmochin (**3**), Mepacrin (**4**), Chloroquin (**5**), Proguanil (**6**), Pyrimethamin (**7**), Mefloquin (**8**) und Halofantrin (**9**).

Die Kriege des letzten Jahrhunderts förderten die Suche nach neuen Malariamedikamenten. Während des 2. Weltkrieges entwickelten britische Forscher Proguanil (**6**), die Leitstruktur für die Wirkstoffklasse der Folat-Antagonisten, deren bekanntester Vertreter das

Pyrimethamin (**7**) ist (Abb. 1). Während des Vietnam-Krieges wurde die US-Armee mit hohen Verlusten durch Infektionen ihrer Soldaten mit Chloroquin-resistenten Malariaerregern konfrontiert. Deshalb intensivierte das Walter-Reed-Armee-Forschungsinstitut in den USA seine Forschungsarbeit und testete mehr als 250.000 Substanzen auf ihre antimalaria Wirkung. Dabei wurden die Arylaminoalkohole Mefloquin (**8**) und Halofantrin (**9**) entdeckt (Abb. 1).^[7]

Eine gänzlich andersartige Klasse von Malaria-Wirkstoffen entstammt der traditionellen chinesischen Medizin. Artemisinin (**10**) wurde erstmals 1972 aus den Blättern und Blüten des einjährigen Beifuß *Artemisia annua* isoliert (Abb. 2), dessen fiebersenkende Wirkung bereits seit dem 16. Jahrhundert bekannt war.^[8] Das Sesquiterpen **10** sowie seine semi-synthetischen Derivate Artesunate (**11**) und Arthemether (**12**) sind hochpotente und gut verträgliche Wirkstoffe. Allerdings ist der Gehalt an **10** in der Pflanze nur gering, weshalb der Preis dieses Wirkstoffes sehr hoch ist. Die Endoperoxide **10-12** werden aufgrund ihrer geringen metabolischen Stabilität hauptsächlich in der so genannten *Artemisinin-based combination therapy* (ACT) zusammen mit anderen antiplasmodialen Arzneistoffen, wie z.B. Mefloquin (**8**) oder Lumefantrin (**13**) eingesetzt.^[9,10] Diese Kombinationspräparate sind zur Zeit das Mittel der Wahl bei der Akutbehandlung von Patienten mit *Malaria tropica*.^[11,12]

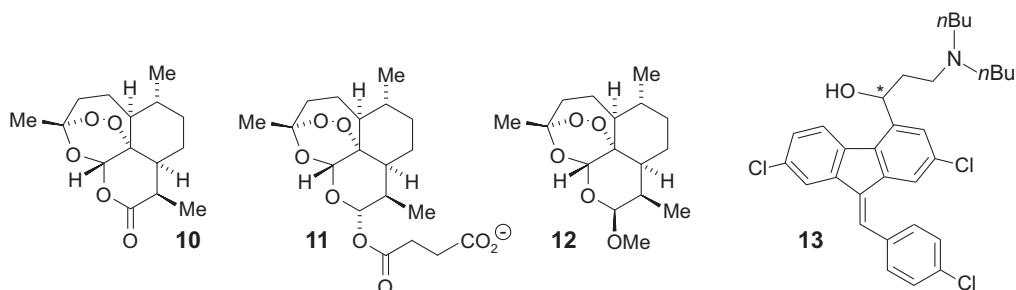


Abb. 2. Das Endoperoxid Artemisinin (**10**) und dessen semisynthetische Analoga der ersten Generation, Artesunate (**11**) und Artemether (**12**), sowie das in der Artemisinin-basierenden Kombinationstherapie eingesetzte Lumefantrin (**13**).

Zusammenfassend sind heute fünf unterschiedliche Wirkstoffklassen bekannt: die von Metylenblau abgeleiteten 8- und 4-Aminochinoline, die aus Chinin stammenden Arylaminoalkohole, die Folat-Antagonisten und die Artemisinine.^[3,13] Durch die zunehmenden Resistenzen drohen diese Substanzen jedoch ihre Wirksamkeit zu verlieren. So sind heute etwa 80% der isolierten Wildstämme von *Plasmodium falciparum* resistent gegen Chloroquin (**5**),^[14-16] was zu einer dramatischen Ausbreitung der Krankheit weltweit führt.^[17-19]

Neben der Behandlung der klinischen Malaria mittels Chemotherapie ist die Bekämpfung des Vektors, der *Anopheles*-Mücke, nach wie vor ein wichtiger Ansatzpunkt im Kampf gegen diese schwere Parasitenerkrankung. Die Weltgesundheitsorganisation WHO beschloss 1955 ein Programm zur weltweiten Ausrottung des Moskitos (Global Eradication of Malaria Program), vor allem durch den Einsatz des für Menschen nur schwach toxischen Insektizids DDT (**14**), wodurch rasch sehr gute Erfolge erzielt wurden (Abb. 3). So sank die Anzahl der Malaria-Erkrankungen pro Jahr drastisch. Allein in Sri Lanka gingen die Erkrankungen von jährlich 2.8 Millionen auf ganze 110 Fälle zurück. Allerdings stellte sich DDT als eine sehr schwer abbaubare Substanz heraus. Es reichert sich deshalb in der Nahrungskette, vor allem im Fettgewebe, an und führt beim Menschen zu chronischen Vergiftungen. Ein weiteres Problem ist die antiandrogene Wirkung des ebenfalls langlebigen DDT-Metaboliten *p,p'*-DDE (**15**). Dieses Abbauprodukt wird verantwortlich gemacht für die DDT-bedingten Fortpflanzungs- und Entwicklungsstörungen bei einzelnen Tierarten und beim Menschen. Aus diesem Grund wurde in weiten Teilen der Welt die Mückenbekämpfung mit DDT eingestellt, was einen schnellen Anstieg der Malaria-Infektionen nach sich zog. Heute kommt DDT mit einer Menge von 1000 t pro Jahr weltweit in Ländern wie Mexiko und Brasilien zum Einsatz, trotz der bekannten ökologischen Gefahren und einer immer stärkeren Resistenz der Mücke gegen das Insektizid. Dabei können bereits mit sehr einfachen und ungefährlichen Mitteln, nämlich dem Einsatz von insektizidimprägnierten Bettnetzen (IIB), sehr gute Erfolge gegen die Mücke und damit letztendlich auch gegen Malaria erzielt werden.^[9]

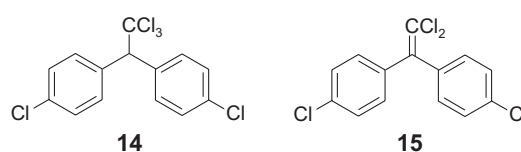


Abb. 3. Das Insektizid DDT (**14**) und sein antiandrogener Hauptmetabolit *p,p'*-DDE (**15**).

Ein ähnliches Bild zeichnet sich auch bei anderen Infektionskrankheiten ab, wie Tuberkulose, Leishmaniose und der afrikanischen Schlafkrankheit.^[18,20-24] Die sich ausbreitenden Resistenzen, die häufig starken Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente, die hohen Kosten alternativer Behandlungsmethoden, wie auch Flüchtlingswellen und die weltweite Klimaveränderung^[25,26] tragen ihren Anteil zur Verschlechterung der Situation im Kampf gegen diese Krankheiten bei. Des Weiteren zieht sich die pharmazeutische Industrie, wie auch das Militär, seit Beginn der 1970-er Jahre immer weiter aus der Wirkstoffsuche gegen diese Infektionskrankheiten zurück. Dies alles sowie das

Fehlen von Impfstoffen führt zu einer immer dringender werdenden Suche nach neuen, effektiven, sicheren und billigen Leitstrukturen.^[20,21,27,28]

Durch die Einrichtung des Sonderforschungsbereichs 630 'Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten' im Jahr 2003 in Würzburg fördert die DFG die Forschung an neuen Leitstrukturen gegen Infektionskrankheiten. In einem interdisziplinären Ansatz mit Wissenschaftlern der unterschiedlichsten Fachrichtungen (Chemie, Pharmazie, Physik, Biologie und Medizin) geht die Suche nach neuen Wirkstoffen und deren Optimierung Hand in Hand mit Studien zu deren möglichen Wirkmechanismen, Untersuchungen zur molekularen Interaktion und Proteomics. Entwicklungsbegleitend werden die aktivsten Verbindungen auf ihre Toxikologie und Pharmakokinetik hin überprüft und optimiert.

Eine viel versprechende neue Wirkstoffklasse aus Pflanzen sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide.^[29-31] Diese aus tropischen Lianen (Dioncophyllaceae und Ancistrocladaceae) isolierten Biaryl-Naturstoffe wie z.B. Dioncophyllin C (**16**) und Dioncopeltin A (**17**, Abb. 4) zeigen hervorragende *In-vitro*-Aktivitäten gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der *Malaria tropica*. Des Weiteren ließen sich mit dem Alkaloid **16** in ersten *In-vivo*-Studien *Plasmodium-berghei*-infizierte Mäuse heilen.^[32,33]

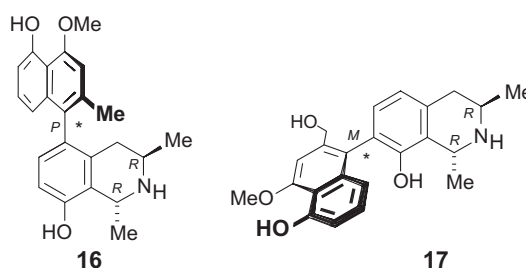


Abb. 4. Die antimalaria-aktiven Naphthylisochinolin-Alkaloide Dioncophyllin C (**16**) und Dioncopeltin A (**17**).

Die Forschung an dieser pharmakologisch sehr potenten und chemisch interessanten Naturstoffklasse erhielt einen weiteren Impuls durch die Entdeckung strukturell neuartiger Alkaloide, nämlich der *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinoline. Im Unterschied zu den 'normalen' *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolinolen wie **16** und **17** ist bei dieser Strukturunterklasse der Isochinolin-Teil nicht über ein Kohlenstoffatom, sondern über den Stickstoff durch eine – in den meisten Fällen rotationsgehinderte – Hetero-'Biarylachse' mit

der Naphthalin-Einheit verknüpft. Daraus ergibt sich eine ionische Struktur der Sekundärmetabolite. Der erste Vertreter dieser Naturstoffgruppe ist das 2003 aus *Ancistrocladus heyneanus* gewonnene Naphthylisochinolinium-Alkaloid Ancisheynin (**18**).^[34] In der Zwischenzeit wurden in unserem Arbeitskreis weitere Repräsentanten, nämlich die ersten Naphthyl*dihydro*iso-chinolinium-Derivate, Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**), aus einer botanisch noch nicht beschriebenen kongolesischen *Ancistrocladus*-Art, isoliert.^[35] Testungen der beiden Naphthyl*dihydro*isochinolinium-Verbindungen **19** und **20** auf ihre antiprotozoische Aktivität z.B. durch Prof. H. Moll und Prof. A. Ponte-Sucre (Zentrum für Infektionsforschung, Würzburg) lieferten hervorragende Ergebnisse gegen den Erreger der Orientbeule, *Leishmania major*. Vor allem das *N*,6'-gekuppelte Ancistrocladinium B (**20**) erwies sich im *In-vitro*-Test als ungefähr eine Zehnerpotenz wirksamer gegen diesen Erreger als der zur Leishmaniose-Therapie eingesetzte Standard Miltefosin.^[36]

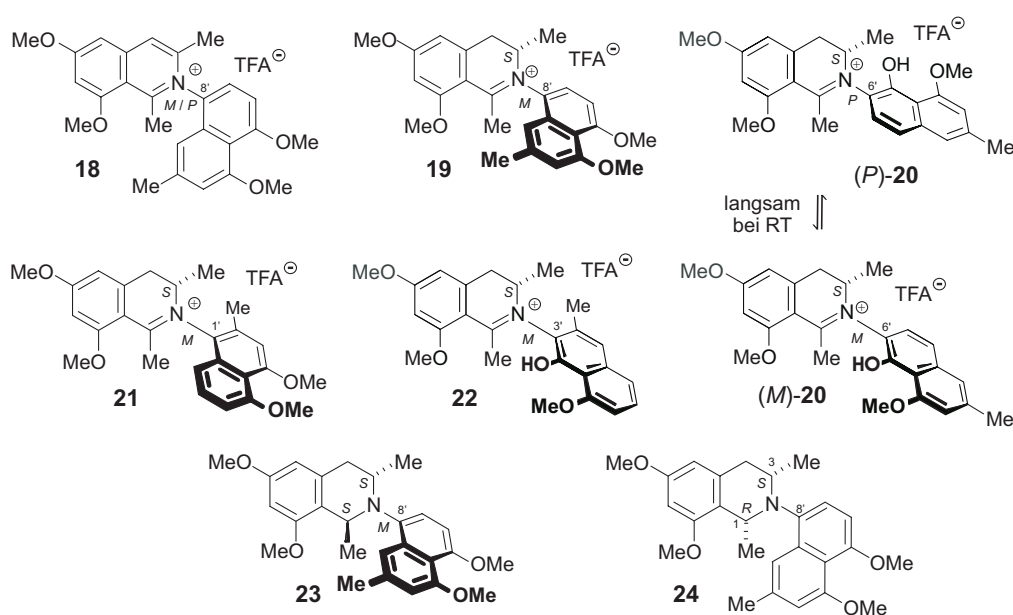


Abb. 5. Ein neuer Kupplungstyp der Naphthylisochinoline: die *N*,*C*-verknüpften Alkaloide Ancisheynin (**18**), Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**) sowie die in Pflanzen bislang noch nicht entdeckten Kupplungstypen *N*,1' (**21**) und *N*,3' (**22**) und die *N*,*C*-verknüpften Tetrahydroisochinoline **23** und **24**.

Dadurch zeigt sich, dass die *N*,*C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide **18-20** sich nicht nur durch eine ungewöhnliche Struktur auszeichnen, sondern sie aufgrund ihrer exzellenten biologischen Eigenschaften auch interessante und lohnenswerte Syntheseeziele sind.

Daraus ergaben sich folgende Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit:

- die Totalsynthese des *N*,8'-gekuppelten Ancisheynins (**18**) sowie stereochemische Untersuchungen zu natürlichem, wie auch synthetischem, **18**;
- Darstellung der Naphthyldihydroisochinolin-Alkaloide Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**) und totalsynthetische Erschließung weiterer (bislang in Pflanzen noch nicht entdeckter) *N*,*C*-Kupplungstypen, darunter *N*,1'- und *N*,3'-verknüpfte Naphthylisochinolinium-Salze (Verbindungen **21** und **22**) sowie Tetrahydroisochinolin-Derivate dieses neuen Kupplungstyps, wie **23** und **24**;
- Entwicklung effizienter Synthesestrategien, die es gestatten, eine breite Palette verschiedenartig modifizierter Analoga für Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-(SAR)-Studien bereitzustellen;
- Studien zum Wirkmechanismus und zum Metabolismus strukturell vereinfachter Naphthylisochinoline.

2 Vom Hit zur Leitstruktur – Unterschiedliche Methoden zur Entdeckung von Leitstrukturen

Zu Beginn jeder Studie, egal ob es sich um die Verbesserung eines neuartigen Strukturtyps oder eines Wirkmechanismus handelt, steht die Suche nach einer Verbindung, die aktiver, selektiver und weniger toxisch ist als bereits bekannte Substanzen. Die meisten Arzneimittel stammen direkt oder indirekt von Naturstoffen ab, die chemisch weiter bearbeitet wurden, mit dem Ziel der Optimierung ihrer gewünschten Eigenschaften und der Minimierung der Nebenwirkungen.^[37]

Bei der Entdeckung neuer Leitstrukturen spielten bis in die 1970-er Jahre vor allem der Zufall und das Glück eine wesentliche Rolle. So fußten diese meist auf dem Screening einer großen Anzahl von Verbindungen sowie zufälligen Beobachtungen und Entdeckungen. Ein prominentes Beispiel ist das Librium (**25**), der erste Tranquilizer aus der Klasse der Benzodiazepine (Abb. 6).^[38,39] Mitte des letzten Jahrhunderts arbeitete Leo Sternbach (Hofmann-La Roche) an einem Projekt zur Darstellung neuartiger Beruhigungsmittel. Ursprünglich sollte dabei eine Reihe von Benzodiazepinen **26** synthetisiert werden. Jedoch zeigte sich schnell, dass man anstatt **26** ein Chinoxalin-*N*-oxid **27** erhielt, wenn $R^1 = \text{CH}_2\text{NR}_2$ und $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ist. Allerdings erzielte keines der Derivate des Typs **26** und **27** interessante bioaktive Ergebnisse, weshalb dieses Projekt 1955 eingestellt wurde. 1957 entdeckte man während Aufräumarbeiten im Labor ein Gefäß, das 7-Chlor-chinoxalin-*N*-oxid **27** ($X = 7\text{-Cl}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{NR}_2$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) enthalten sollte. Vortests dieser gefundenen Verbindung zum Screening von Tranquilizern und Sedativa lieferten äußerst viel versprechende Ergebnisse, womit diese Verbindung als einzige Substanz mit einer pharmakologischen Wirkung aus dieser Studie hervorging. Genauere Untersuchungen zur Struktur ergaben allerdings, dass es sich bei der aktiven Verbindung nicht um das Chinoxalin-*N*-oxid (**27**), sondern um ein Benzodiazepin-*N*-oxid, Librium (**25**), handelte, das sich durch die Umsetzung des korrespondierenden 7-Chlor-chinoxalin-*N*-oxids **27** ($X = 7\text{-Cl}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) mit Methylamin gebildet hatte.^[40] Librium (**25**) ist somit ein Beispiel für eine Wirkstoffentdeckung ohne Leitstruktur. Als das Potential von **25** erst einmal sichtbar war, wurde es selbst zur Leitverbindung und führte zu Analoga wie Valium (Diazepam, **28**), das in den 1970-er Jahren das am häufigsten verkaufte verschreibungspflichtige Medikament in den USA war.

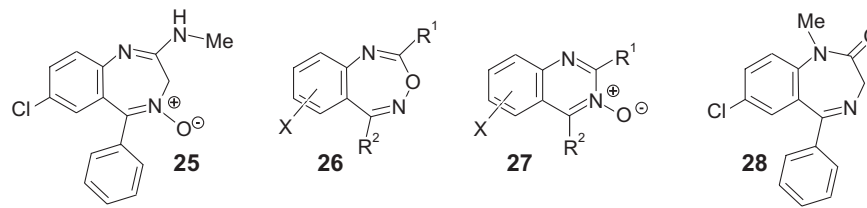


Abb. 6. Die Benzodiazepine Librium (**25**) und Valium (**28**), sowie deren 'Leitstrukturen' die Benzoxadiazepine **26** und die Chinoxalin-N-oxide **27**.

Heute weicht diese Art der Wirkstofffindung immer mehr rationaleren Methoden. Die Basis der zielgerichteten Wirkstoffsuche bildet das neuartige Wissen im Bereich der Molekularbiologie, wie z.B. um die Struktur endogener Metabolite, Enzyme und Rezeptoren, aber auch die neuesten Fortschritte in der Computer- und Robotertechnologie tragen dazu bei. Überdies bietet die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts ungeahnte Möglichkeiten zur Erschließung neuer Targets, für die geeignete Substrate gefunden werden können.^[41,42] Alles in allem unterscheidet man bei der Ermittlung pharmakologisch aktiver Leitmotive zwischen zwei grundsätzlichen Strategien, der Target-orientierten und der nicht-Target-orientierten Suche.

In der pharmazeutischen Industrie, deren Handeln weitgehend durch Wettbewerbssituationen und wirtschaftliche Überlegungen bestimmt ist, ist das Aufgreifen von bereits bekannten Wirkstoffen als Leitstruktur weit verbreitet. Hierbei werden Arzneistoffe, die in den meisten Fällen bereits von Konkurrenzunternehmen patentiert sind, zur Verbesserung der therapeutischen Eigenschaften strukturell modifiziert. Vorteil dieser Taktik ist neben den geringeren Entwicklungskosten, die diese Wirkstoffderivate aufgrund der bekannten Wirkprinzipien der Ausgangsverbindungen mit sich bringen, die vergleichsweise große Sicherheit, am Ende der Entwicklungsarbeit ein wirksames Medikament in Händen zu halten. Ein Beispiel für diese so genannten 'me-too'-Kopien sind die Fungistatika Sulconazol (**30**) und Fluconazol (**31**), die ausgehend von dem 1971 in den Markt eingeführten Miconazol (**29**) entwickelt wurden (Abb. 7). Der größte Nachteil dieser Methode liegt in der mangelnden Originalität dieser Arzneistoff-Kopien.

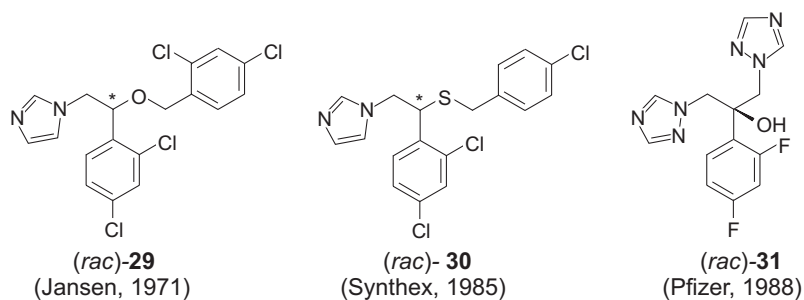


Abb. 7. Beispiele für 'me-too'-Verbindungen: Die Ausgangsverbindung Miconazol (**29**) und die beiden Derivate Sulconazol (**30**) und Fluconazol (**31**).

Die am häufigsten verwendete Methode zur Entdeckung neuartiger biologisch aktiver Verbindungen ist das systematische Screening von Substanzbibliotheken. Dieser erste Schritt in der Suche nach neuen Arzneistoffen wurde früher an Versuchstieren durchgeführt. So prüfte z.B. das National Cancer Institute der USA im Laufe der Jahre mehr als eine halbe Million Substanzen und Extrakte auf ihre antitumorale Wirkung.^[43] Aufgrund des nur sehr mäßigen Erfolgs solcher Massenuntersuchungen sowie des hohen Kostenfaktors durch die vielen benötigten Versuchstiere und der steigenden Kritik in der Öffentlichkeit an Tierversuchen trat die breite, ungezielte Prüfung immer mehr in den Hintergrund. Mit der Entwicklung von *In-vitro*-Testsystemen als Ersatz zum Tiermodell erlebte aber das Screening einen erneuten Aufschwung und nimmt heute eine wichtige Stellung bei der Erforschung des pharmakologischen Potenzials, vor allem neuartiger Substanzen, ein. Prinzipiell unterscheidet man zwischen zwei Arten: dem umfassenden (Extensive)-Screening und dem Random-Screening.

Die umfassende Suche, auch vertikales Screening genannt, wird hauptsächlich bei neuartigen Verbindungen angewendet. Dabei wird mit einer kleinen Anzahl an Substanzen eine Vielzahl an unterschiedlichen Testungen (cardiovasculär, antiviral, antibakteriell, antiinfektiv, cytotoxisch, usw.) durchgeführt. Hauptziel ist es, herauszufinden, ob überhaupt eine interessante Aktivität z.B. mit einem neuartigen Strukturtyp verknüpft ist, die es dann in späteren Arbeiten zu optimieren und zu verfeinern gilt. Die Screeningbibliotheken enthalten deshalb eine kleinere Anzahl an Verbindungen im Vergleich zu den riesigen Sammlungen der kombinatorischen Chemie; jedoch weisen sie eine hohe Strukturvariabilität auf.^[44] Hauptsächlich beinhalten sie Substanzen aus der 'Diversität-orientierten Synthese' (Diversity Oriented Synthesis),^[45-48] Naturstoffe und Naturstoff-Mimetika.^[37,49] Die bioaktiven Verbindungen, die durch diese Methode entdeckt wurden, wie z.B. der Antitumorwirkstoff

Taxol (**32**, Abb.8),^[50] zeichnen sich besonders durch ihre Originalität aus und bilden häufig den Startpunkt für die Forschung an einer potenten und neuartigen Wirkstoffklasse.

Im Gegensatz hierzu steht das sog. Random-Screening, in dem große Mengen (mehrere Tausend) an unterschiedlichen Substanzen getestet werden, allerdings nur in einer limitierten Anzahl von biochemischen Systemen, z.B. nur in antibakteriellen Assays. Diese Screening-Methode zeigte oft überraschende Resultate. So erwies sich z.B. der Tetracyclin-Abkömmling (**33**) als ein Inhibitor des Rezeptors des Neuropeptids Y und nicht wie erwartet als Antibiotikum (Abb.8).^[51]

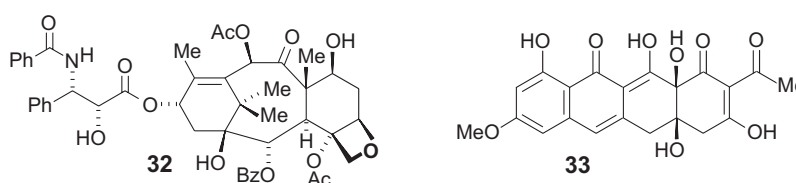


Abb. 8. Zwei Beispiele für pharmakologisch wirksame Verbindungen, die durch Screening entdeckt wurden: das aus der pazifischen Eibe isolierte, antitumoral aktive Taxol (**32**) und das auf das Zentralnervensystem wirkende Tetracyclin-Derivat BMS-192548 (**33**) aus *Aspergillus niger* WB2346.

Durch die fortschreitende Entwicklung der Robotertechnologie, der kombinatorischen Chemie und der Miniaturisierung der *In-vitro*-Assays gelingt es seit den 1980-er Jahren immer mehr beide Screening-Ansätze miteinander zu kombinieren, woraus sich das so genannte High-Throughput-Screening (HTS) entwickelte.^[52,53] Mehrere Tausend Verbindungen können nun gleichzeitig 30-50 verschiedenen biologischen Tests unterzogen werden. Zur Versorgung der Roboter mit genügend Verbindungen unterhalten die pharmazeutischen Unternehmen große Substanzbibliotheken, die sowohl durch kombinatorische Chemie^[52,54-57] erhaltenen Reinstoffe als auch Naturstoffe oder Extrakte enthalten können.

Eine Vielzahl an Erfolgen wurde durch das HTS erzielt, wie z.B. die Entdeckung der Insulin-Mimetika '1' (**34**) und '2h' (**35**), die bei der Nichtinsulin-abhängigen Form des *Diabetes mellitus* wirksam sind.^[58,59]

auf bereits optimierte physiko-pharmazeutische Parameter zurückzuführen ist. Aufgabe der medizinischen Chemie ist es dann, die Struktur der Verbindung so zu verändern, dass die 'Nebenwirkung' dominiert und die frühere pharmakologische Aktivität verringert wird oder sogar ganz verschwindet. So war z.B. das antibakterielle Sulfathiazol **36** Ausgangspunkt für die Entwicklung des Blutdrucksenkers BMS-182874 (**37**) der Firma Bristol-Myers-Squibb.^[65,66]

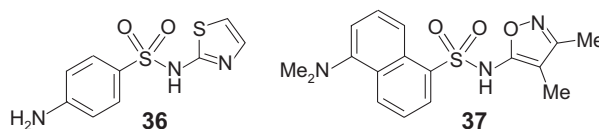


Abb. 10. Das antibakterielle Sulfathiazol **36** und das daraus mit Hilfe des SOSA-Ansatzes entwickelte Hypertensionsmittel BMS-182874 (**37**).

Mitte des letzten Jahrhunderts wurde damit begonnen, biologische Strukturen, wie Rezeptoren, Enzyme, Neurotransmitter, Hormone, Ionenkanäle, Transportproteine und die DNA, eingehend zu erforschen und nach ihrem Vorbild gezielt Wirkstoffe zu entwickeln. Diese stark zielgerichtete Wirkstoffentwicklung führte zu einer großen Anzahl an sehr potenten Medikamenten, weshalb man diese Zeit auch als das 'goldene' Zeitalter der Arzneimittelforschung bezeichnet. Allerdings ging die Erfolgsquote nach 20 Jahren wieder zurück, da in vielen Indikationsgebieten bereits ein sehr hoher Therapiestandard erreicht worden war. Ein Beispiel ist der Neurotransmitter Dopamin (**38**), der bei Parkinson-Patienten aufgrund der Zerstörung der Dopamin-produzierenden Zellen, der *Substantia nigra*, nur in sehr geringen Mengen im Gehirn nachgewiesen werden kann.^[67] Durch Gabe der Aminosäure L-Dopa (**39**), die im Gegensatz zu **38** die Blut-Hirnschranke passieren kann, wird nach Decarboxylierung von **39** der Dopamin-Spiegel erhöht und somit die Symptome der Parkinson-Krankheit gelindert.^[68]

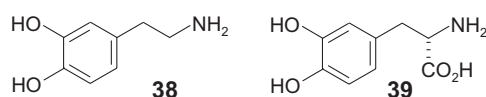


Abb. 11. Der Neurotransmitter Dopamin (**38**) und seine metabolische Vorstufe die Aminosäure L-Dopa (**39**).

Im Zuge der rasanten technischen Entwicklung immer leistungsfähigerer Rechner sowie des immer größeren Wissens um biologische Targets erlebt seit den 1990-er Jahren die computergestützte Wirkstoffsuche und -optimierung eine explosionsartige Verbreitung, wobei der Leitspruch 'Klasse statt Masse' galt. Das virtuelle Screening,^[69-73] das sich der Methoden des High-Throuput-Dockings^[74-76] sowie der Homologie-^[77-79] und Pharmakophorsuche^[80] von 3D-Datenbanken bedient,^[41] spielt dabei eine immer größere Rolle. Moleküldatenbanken oder kombinatorische Bibliotheken mit über 10^6 Verbindungen können nun mit Hilfe hierarchischer Filterschritte nach geeigneten Liganden für ein bestimmtes Target durchsucht und auf ihre Eignung als Leitstruktur geprüft werden.^[70,71] Die computergestützte Wirkstoffentwicklung beschränkt sich dabei nicht nur auf eine reine Aktivitätsvorhersage der Verbindungen, sondern kann durch neueste Software-Entwicklungen auch physiko-chemische Parameter berechnen und somit die ADME-Eigenschaften der Verbindungen vorhersagen,^[81,82] was zu einer deutlich geringeren Fehlerrate in den klinischen Studien und damit einhergehend zu einer Kostensenkung führt.

Auch der Fortschritt in anderen Bereichen, wie NMR-Spektroskopie, Kristallstrukturanalyse, Plasmonen-Resonanzspektroskopie, Massenspektrometrie, isotherme Titrationskalorimetrie und vor allem Molekularbiologie (chemische Genetik), helfen bei der Wirkstoffsuche. So können z.B. durch den Einsatz der 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie^[83] drei-dimensionale Strukturen von möglichen Arzneistoffen, sowie die Tertiärstruktur von Makromolekülen, wie Proteinen und DNA, bestimmt werden. Durch NMR-basierende Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Studien^[84] gelang es so z.B. der Fa. Abbott, den Wirkstoff ABT-737 (**40**) zu entwickeln.^[85] ABT-737 bindet selektiv an das Antiapoptose-Protein Bcl-2 und zeigt Erfolge bei Behandlung des Lymphoms und kleinzelliger Bronchialkarzinome. Zur Zeit befindet sich **40** in der klinischen Phase II.^[86-88]

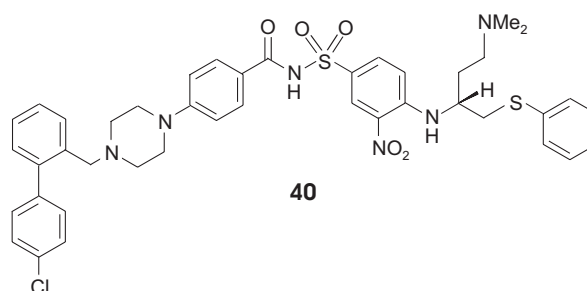


Abb. 12 Das Krebsmittel ABT-737.

Zusammenfassend zeigt sich, dass seit Beginn der 1990-er Jahre ein gewaltiger Fortschritt auf dem Gebiet der Wirkstoffsuche erzielt wurde, in dem sich die Grundsätze vollständig verändert haben. Aus den vom Zufall bestimmten 'Try-and-Error'-Ansätzen der Vergangenheit über die hauptsächlich organisch-chemisch orientierten Modelle entwickelte sich ein multidisziplinäres Arbeitsgebiet, das die Wissenschaftler bald in die Lage versetzt, virtuell Wirkstoffe zu entwickeln, die alle nötigen chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften besitzen und so die klinischen Testungen überwinden, noch bevor eine einzige chemische Reaktion durchgeführt worden ist. Durch die Entschlüsselung des menschlichen Erbguts ist es nun, in der postgenomischen Ära, möglich, dieses Wissen in den Wirkstofffindungs- und Entwicklungsprozess mit einzubeziehen, was zu einer immer stärker personenbezogenen, also auf den jeweiligen Patienten exakt zugeschnittenen, Medizin führt. Alles in allem bleibt zu hoffen, dass dieses neue Zeitalter zu besseren und effizienteren Medikamenten führt, aber vor allem auch zu einer Verringerung der Entwicklungskosten durch Nutzung dieses hoch entwickelten Methodenarsenals.

3 Eine neue Naturstoffunterklasse: N,C-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide

Die Pflanzen der kleinen paläotropischen Familien Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae beinhalten eine Klasse faszinierender Sekundärmetabolite, die Naphthylisochinolin-Alkaloide.^[29,31] Sie sind charakteristisch für diese in den Regenwäldern Asiens und Afrikas beheimateten Lianen und dienen deshalb auch als phytochemische Marker zur Bestimmung der Herkunft dieser außergewöhnlichen Pflanzenarten.^[29,89] Nach der Isolierung von Ancistrocladin (**41**),^[90] dem ersten Naphthylisochinolin-Alkaloid aus der indischen Spezies *Ancistrocladus heyneanus* im Jahr 1970, wuchs die Klasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide stetig und umfasst heute ungefähr 120 bekannte Mitglieder, die hauptsächlich von unserer Arbeitsgruppe entdeckt wurden.^[29]

Bemerkenswert ist die beispiellose Biosynthese dieser Naturstoffe.^[91,92] Die Strukturen der Naphthylisochinoline können nicht mit der 'normalen' Biosynthese der rund 2500 bekannten, meist aus Pflanzen isolierten Isochinolin-Alkaloide in Einklang gebracht werden, die über eine Pictet-Spengler-Reaktion von Dopamin und dem entsprechenden Aldehyd oder der α -Ketosäure verläuft.^[93-95] Vor allem die Methyl-Gruppe an C-3, die Sauerstoff-Funktion an C-8 und der Naphthalin-Teil weisen auf einen acetogeninen Ursprung hin, der bereits 1977 von Govindachari vermutet,^[96] und später von unserem Arbeitskreis im Detail postuliert^[97] und im Jahr 2000 durch Fütterungsexperimente mit [¹³C₂]-markiertem Acetat an sterile Zellkulturen von *Triphyophyllum peltatum*^[98] experimentell bewiesen wurde.^[91]

Von besonderem Interesse sind die ausgeprägten Bioaktivitäten dieser Sekundärmetabolite, vor allem gegen protozoische Erreger tropischer Infektionskrankheiten.^[30,33,99-104] So weisen beispielsweise Dioncophyllin C (**16**) und Dioncopeltin A (**17**, siehe Kapitel 1, Abb. 4) eine hervorragende Wirkung – sowohl *in vitro* als auch *in vivo* – gegen *Plasmodium falciparum* beziehungsweise *Plasmodium berghei*, den Verursachern der *Malaria*, auf.^[33,99,105-107] Dimere Vertreter dieser Naturstoffklasse, wie z.B. Michellamin B (Struktur nicht abgebildet) zeigen ausgezeichnete Aktivitäten gegen den HI-Virus.^[108,109]

Ein charakteristisches Strukturmerkmal dieser unsymmetrischen Biaryl-Naturstoffe ist die Verbindung des Naphthalin- und des Isochinolin-Teils durch eine Achse, die in den meisten Fällen rotationsgehindert ist. Die Natur nutzt für diese C,C-Verknüpfung das Prinzip der phenoxidativen Kupplung, die *ortho* oder *para* zu den vorhandenen Sauerstoff-Funktionen

in den beiden Molekülhälften auftreten kann.^[29] So ergeben sich für den Naphthalin-Teil vier (an C-1', C-3', C-6' und C-8') und für die Isochinolin-Hälfte zwei (an C-5 und C-7) mögliche Kupplungspositionen. Dies führt zu insgesamt acht unterschiedlichen Kupplungstypen (Abb. 13), von denen alle – bis auf einen (5,6') – bereits in der Natur entdeckt wurden (Abb. 13).

Durch die Existenz von meist drei Stereoelementen (zwei Stereozentren im Isochinolin-Baustein und einer stereogenen Biarylachse), unterschiedlichen Hydroxylierungs- und O-Methylierungsmustern, einem variablen Hydrierungsgrad des Isochinolin-Teils und dem Auftreten von Dimeren,^[108-112] ergibt sich eine große strukturelle Diversität dieser Stoffklasse.^[29]

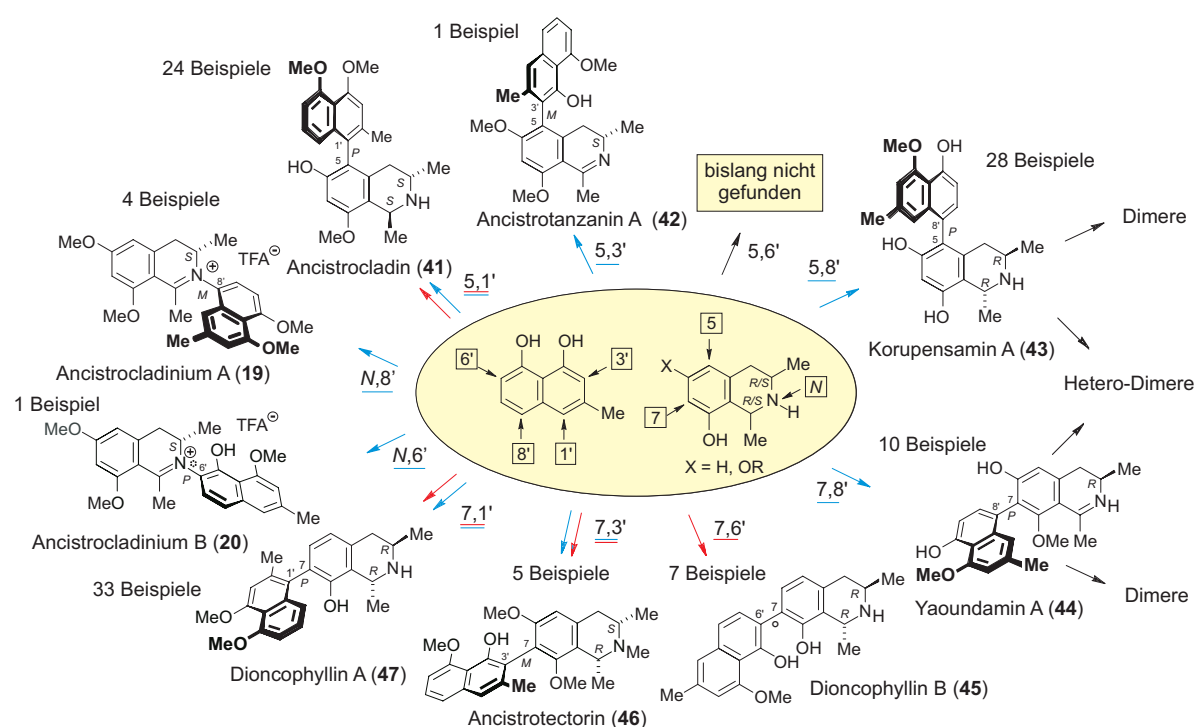


Abb. 13. Strukturelle Vielfalt der bislang in Ancistrocladaceae (blaue Pfeile) und Dioncophyllaceae (rote Pfeile) entdeckten Naphthylisochinolin-Alkaloide.

Mit der erstmaligen Entdeckung eines kationischen Naphthylisochinolins, Ancisheynin (**18**, Abb. 14) aus *Ancistrocladus heyneanus*, im Jahr 2003 durch die Arbeitsgruppe von Butler^[34] wurde die strukturelle Vielfalt dieser Alkaloide nochmals erweitert. Im Unterschied zu den bis dato bekannten 'normalen', C,C-verknüpften Sekundärmetaboliten wie **41-47** (Abb. 13) ist bei dieser Strukturunterklasse der Isochinolin-Teil nicht über ein Kohlenstoffatom, sondern über den Stickstoff, also durch eine Hetero-Biarylachse, mit der Naphthalin-Einheit verbunden, wodurch diese strukturell neuartigen Alkaloide permanent positiv geladen sind. I. Kajahn in unserer Gruppe zeigte, dass die N,C-gekuppelten Isochinoline zumindest teilweise

nicht als freie Salze in den Pflanzen auftreten, sondern z.B. an freie Säurefunktionen der Zellwände ionisch gebunden sind.^[113]

In unserer Gruppe wurden inzwischen weitere Repräsentanten dieser strukturell neuartigen Naturstoffunterklasse isoliert. Dabei handelt es sich um die ersten Naphthyl*di*hydroisochinolinium-Derivate, Ancistrocladinium A (**19**) sowie dessen Derivate 4',6-*O*-Di-demethylancistrocladinium A (**48**) und 6-*O*-Demethylancistrocladinium A (**49**) aus der vietnamesischen Spezies *Ancistrocladus cochinchinensis*^[113] und Ancistrocladinium B (**20**) aus einer wahrscheinlich neuen, botanisch noch nicht beschriebenen, kongolesischen *Ancistrocladus*-Art^[35] mit dem Arbeitsnamen '*Ancistrocladus ikela*' (Abb. 14).

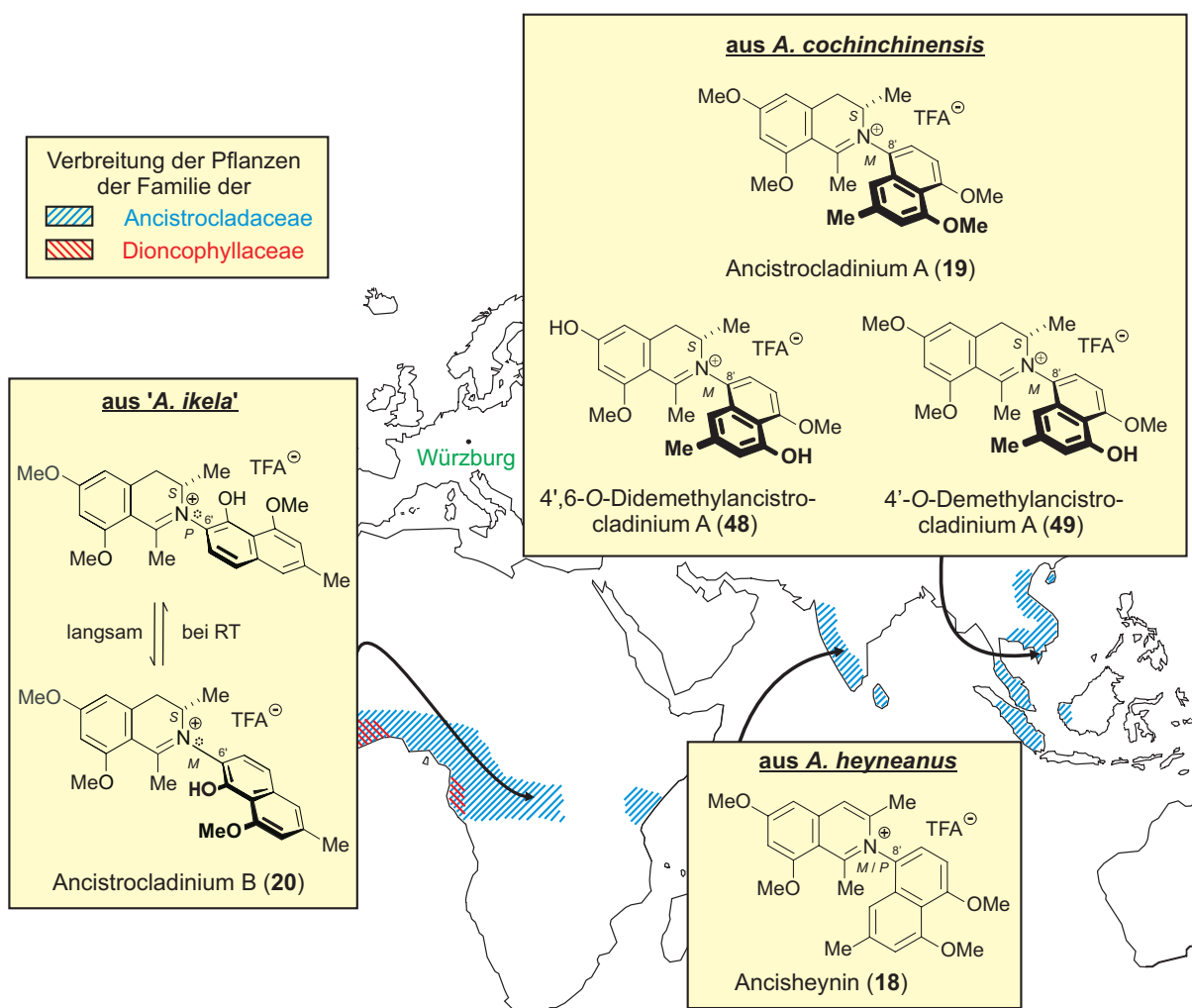


Abb. 14. Verbreitung der bis dato isolierten und identifizierten N,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide: Ancisheynin (**18**), Ancistrocladinium A (**19**), 4',6-*O*-Didemethylancistrocladinium A (**48**), 4'-*O*-Demethylancistrocladinium A (**49**) und Ancistrocladinium B (**20**).

Bei den bereits entdeckten *N,C*-verknüpften Alkaloiden fällt auf, dass alle (mit Ausnahme des voll dehydrierten Isochinolins **18**) dem Ancistrocladaceae-Typ zuzuordnen sind, d.h. (*S*)-Konfiguration an C-3 und Sauerstofffunktion an C-6 zeigen und entweder an C-6' oder C-8' des Naphthalin-Teils gekuppelt sind. In Untersuchungen zur Verbreitung der Naphthylisochinolinium-Salze konnte I. Kajahn zeigen, dass *N,C*-verknüpfte Naphthylisochinolin-Alkaloide nahezu ubiquitär in *Ancistrocladus*-Arten auftreten, mit Ausnahme des ostafrikanischen Habitats.^[113] Es ist deshalb davon auszugehen, dass weitere Derivate der bereits bekannten Verbindungen sowie neuartige Kupplungstypen, wie z.B. *N*,1'- oder *N*,3'-gekuppelte Alkaloide, gefunden werden können.

3.1 *Synthese und stereochemische Untersuchungen von Ancisheynin (18)*

Im Jahr 2003 entdeckte Butler *et al.*^[34] Ancisheynin (**18**), den ersten Vertreter der bis dahin noch völlig unbekanntem Unterklasse der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide, aus *Ancistrocladus heyneanus*. Trotz der Existenz einer wahrscheinlich stereogenen Biarylachse wurde das Alkaloid **18** als optisch inaktiv beschrieben ($\alpha_D = 0^\circ$).^[34] Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität der Hetero-Biarylachse und die sich daraus ergebende Bestimmung des exakten Enantiomerenverhältnisses von **18** in *A. heyneanus* wurden jedoch nicht durchgeführt. Dadurch blieb zum Zeitpunkt der erstmaligen Isolierung die Frage offen, ob die *N,C*-Achse in Ancisheynin (**18**) rotationsgehindert ist und damit ein Stereoelement darstellt. Studien zur Axialchiralität an dem vereinfachten Isochinolinium-Salz **50**, das im Gegensatz zu **18** einen unsubstituierten Naphthalin-Rest besitzt (Abb. 15), mittels HPLC-CD an chiraler Phase ergaben, dass die Verbindung **50** konfigurativ stabil oder zumindest sehr stark rotationsgehindert ist.^[114]

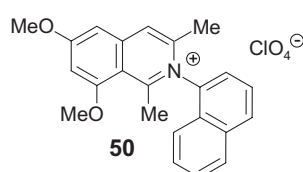
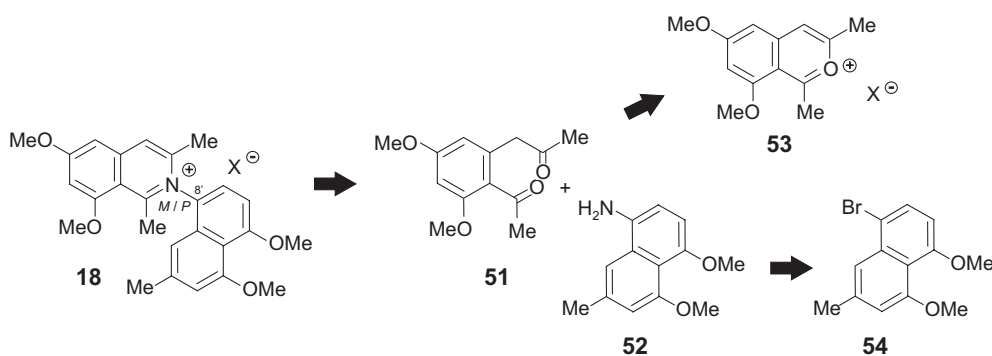


Abb. 15. Vereinfachte Modellsubstanz **50** des Alkaloids **18**.

Da der Naturstoff **18** eine vergleichbare sterische Hinderung an der Biarylachse aufweist wie **50**, sollte somit seine Axialchiralität ebenfalls stabil sein. Zur Klärung dieser Frage sollte

Ancisheynin (**18**) in racemischer Form dargestellt und eine Methode zur Trennung der Enantiomere an chiraler HPLC-Phase erarbeitet werden.^[115]

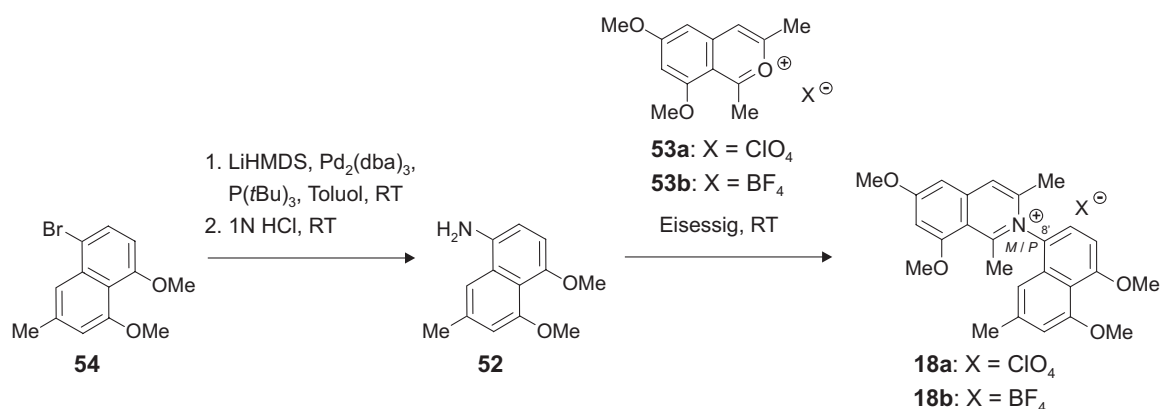
Im Gegensatz zu den in unserem Arbeitskreis entwickelten Totalsynthesen zur Darstellung 'normaler', *C,C*-verknüpfter Naphthylisochinolin-Alkaloide durch das Lacton-Konzept,^[116-121] deren Schlüsselschritt der Aufbau der Biarylachse ist, musste bei der Synthese der *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolinium-Salze eine neue Strategie verfolgt werden. Ein biomimetischer Aufbau dieser Alkaloide durch oxidative *N,C*-Kreuzkupplung der beiden Molekülteile – des 1,3-Dimethylisochinolins mit dem entsprechenden Naphthalin – erscheint problematisch, da die beiden Substanzhälften mehrere für eine Kupplung aktive Stellen besitzen. Zielgerichteter erschien dagegen der gewählte synthetische Zugang zu **18** auf Basis einer Cyclokondensation des Diketons **51** mit einem Aminonaphthalin **52** (Schema 1).



Schema 1. Retrosynthese von Ancisheynin (**18**).

Während das Diketon **51** ausgehend von dem Benzopyryllium-Salz **53** leicht erhältlich war,^[122,123] wurde das neuartige Amin **52** durch eine Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung^[124-127] des 1-Bromnaphthalins **54**^[128] dargestellt. Obwohl die Aminierung von Arylbromiden mit einer Vielzahl von Stickstoff-Nucleophilen mittlerweile eine Standardprozedur mit nur wenigen Einschränkungen ist,^[129] kann sie nicht mit Ammoniak selbst durchgeführt werden,^[130] weshalb eine einstufige Synthese direkt zum primären 1-Aminonaphthalin **52** ausgehend von **54** nicht möglich war. Deshalb wurden erste Versuche zur *N*-Arylierung des Naphthalins **52** mit 'geschützten' Ammoniak-Surrogaten durchgeführt, deren Substituenten nach Addition an den Aromaten unter milden Bedingungen wieder abgespalten werden konnten. Als Reagenz der Wahl bot sich das normalerweise als Base genutzte LiHMDS an,^[130] das in Kombination mit Pd₂(dba)₃ und P(*t*Bu)₃ als katalytischen System nach säurevermittelter Hydrolyse der Silylgruppen das 1-Aminonaphthalin **52** ergab (Schema 2).^[131] Allerdings schlugen alle Versuche fehl, das elektronenreiche primäre Amin

52 zu isolieren und zu charakterisieren, weil dieses sich während der Aufarbeitung oxidativ zersetzte.^[114] Da die Bildung des Aminonaphthalins **52** jedoch äußerst wahrscheinlich schien, wurde frisch dargestelltes **54**, sofort nach Neutralisation der Reaktionsmischung mit 1N Salzsäure, zu einer Lösung des Benzopyrylliumsalzes **53a** in Eisessig gegeben. Vorangegangene Studien zu den Reaktionsbedingungen der Cyclokondensation zeigten, dass das Diketon **51** durch sein Edukt, das Benzopyryllium-Salz **53**, ersetzt werden kann, das durch seine höhere Reaktivität mildere Bedingungen während der Kondensationsreaktion erlaubt.



Schema 2. Erste Versuche zur Synthese von Ancisheynin (**18**).

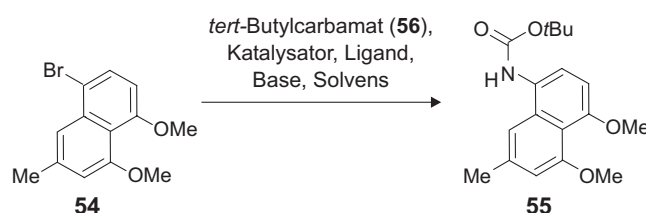
¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der Reaktionsmischung zeigten deutlich das gewünschte Produkt **18a** zusammen mit einigen Verunreinigungen. Jedoch zersetzte sich das Isochinolinium-Salz **18a** bei dem Versuch, es mittels Gelchromatographie zu reinigen. Durch Austausch des elektronenreichen Perchlorat-Anions gegen das elektronenärmere Tetrafluoroborat wurde versucht, das empfindliche Ancisheynin (**18**) zu stabilisieren. Hierzu wurde das entsprechende Benzopyrylliumtetrafluoroborat **53b**^[123] in der Umsetzung mit dem Aminonaphthalin **52** eingesetzt (Schema 2). Auch hier konnte **18b** im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden. Allerdings führte die Aufarbeitung zu einer vollständigen – wenn auch langsameren – Zersetzung des Naphthylisochinolinium-Salzes **18b**, was eindeutig auf die essentielle Rolle des Gegenions bei der Stabilisierung von **18** hinwies.

Da es nicht möglich war, das Aminonaphthalin **52** zu isolieren und aufzureinigen, wurde eine neue Strategie zur Einführung der Stickstoffkomponente, nun über das *tert*-Butylcarbammat (**56**),^[132] eingeschlagen. Das *N*-Boc-geschützte Aminonaphthalin **55** sollte durch den elektronenziehenden Effekt der Carbamat-Gruppe stabiler und somit einfacher zu isolieren sein. Allerdings weist diese Pd-katalysierte Reaktion zwei Probleme auf: 1. das

elektronenreiche Arylsubstrat **54**, das die oxidative Addition beeinträchtigt, und 2. die geringe Nucleophilie des Carbamat-Stickstoffes in **56** im Vergleich zu Aminen wie LiHMDS, wodurch die reduktive Eliminierung erschwert wird, die letztendlich zu den gewünschten Aryl-Stickstoffverbindungen führt.^[125]

Aus diesem Grund konnte bei der Synthese des Arylcarbamats **55** nicht auf ein gängiges Katalysator/Ligand-System zurückgegriffen werden, weshalb exakt auf diese Schwierigkeiten zugeschnittene Reaktionsbedingungen erarbeitet werden mussten. Nach dem postulierten Mechanismus^[133,134] der Buchwald-Hartwig-Aminierung sind zu einer effizienten Knüpfung der *N,C*-Bindung vier Komponenten (der Katalysator, der Ligand, die Base und das Lösungsmittel) wichtig, die daher abhängig voneinander variiert wurden (Tabelle 1).^[129]

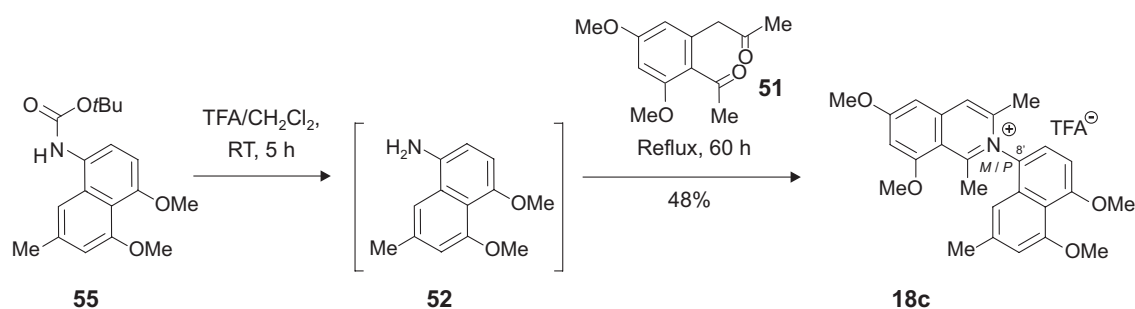
Tabelle 1. Eine Auswahl von Versuchen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierung des Bromnaphthalins **54** mit *tert*-Butylcarbammat (**56**).



Versuch	Katalysator	Ligand	Base	Solvens	Ausbeute [%]
1	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃	Na-Phenolat	Toluol	54
2	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃	K ₂ CO ₃	Toluol	13
3	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃	Cs ₂ CO ₃	Toluol	19
4	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃	KO <i>t</i> Bu	Toluol	4
5	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃	Na-Phenolat	<i>n</i> -Hexan	0
6	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃	Na-Phenolat	Benzol	46
7	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	Na-Phenolat	Toluol	20
8	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	Cs ₂ CO ₃	Toluol	0
9	Pd ₂ (dba) ₃	DPPF	Na-Phenolat	Toluol	23
10	Pd ₂ (dba) ₃	DAV-Phos	Na-Phenolat	Toluol	6
11	Pd ₂ (dba) ₃	DAV-Phos	LiHMDS	Toluol	4
12	Pd ₂ (dba) ₃	DAV-Phos	Cs ₂ CO ₃	Toluol	62
13	Pd ₂ (dba) ₃	DAV-Phos	K ₂ CO ₃	Toluol	76
14	Pd(OAc) ₂	DAV-Phos	K ₂ CO ₃	Toluol	3

Da bei der Pd-katalysierten Synthese von Arylethern gezeigt werden konnte, dass sterisch anspruchsvolle Alkylphosphine, die reduktive Eliminierung beschleunigen,^[135] wurde die Reaktion zuerst mit Pd₂(dba)₃/P(*t*Bu)₃ als katalytischem System und Na-Phenolat als Base erprobt.^[132] Dabei erhielt man das *N*-Boc-geschützte Naphthalin-Derivat **55** in 54 % Ausbeute (Versuch 1). Die Verwendung von Na-Phenolat als Base erwies sich als wesentlich für die erfolgreiche Durchführung der Reaktion mit P(*t*Bu)₃ als Liganden, da Versuche mit Cs₂CO₃, K₂CO₃ oder KO*t*Bu einen drastischen Einbruch der Ausbeuten bei der Kupplung von **54** mit **55** ergaben (Versuche 2-4). Auch die Variation des Lösungsmittels (Versuche 5 und 6) erwies sich als unvorteilhaft und resultierte in geringeren Ausbeuten, was in Übereinstimmung mit Beobachtungen in der Literatur stand.^[132] Umsetzungen mit chelatisierenden Liganden, wie BINAP und DPPF, ergaben das Naphthylcarbammat **55** nur in unbefriedigenden Ausbeuten oder zeigten keinerlei Reaktion (Versuch 7-9). Mit der Verwendung der von Buchwald entwickelten Monophosphin-Liganden^[136] (Versuche 10-14), die eine Biphenyl-Einheit als Rückgrat tragen und vor allem bei *N*-Arylierungen nicht aktivierter Arylhalogenide eingesetzt werden,^[137,138] wurden die gewünschten Ausbeutesteigerungen erzielt. Als ideal erwies sich das katalytische System Pd₂(dba)₃/DAV-Phos^[139] in Kombination mit einer Carbonat-Base (Versuche 12 und 13). Das *N*-Boc-geschützte Aminonaphthalin **55** wurde so in Ausbeuten zwischen 62% und 76% erhalten.

Trotz der geringeren Reaktivität des Diketons **51** im Vergleich zu dem Benzopyryllium-Salz **53** wurde der Cyclokondensationsschritt nun mit dem Edukt **51** durchgeführt, da man so das Anion des Produktes **18** durch Wahl der entsprechenden Säure bei der Kondensation beeinflussen konnte und somit ein späterer Anionenaustausch zu einem stabilisierenden, elektronenarmen Gegenion im empfindlichen Ancisheynin (**18**) vermieden wurde. Zunächst wurde das Naphthylcarbammat **55** in einer halbkonzentrierten Trifluoressigsäure-Dichlormethan-Lösung gerührt, wodurch die Aminofunktion entschützt wurde (Schema 3). Das entstandene, oxidationsempfindliche Aminonaphthalin **52** wurde durch die Zugabe des Diketons **51** *in situ* abgefangen, wobei das Alkaloid Ancisheynin (**18c**) mit einer Ausbeute von 48% in Form des Trifluoracetats erhalten wurde.



Schema 3. Darstellung von Ancisheynin (**18c**).

Durch die Wahl des sehr elektronenarmen Trifluoracetats als Gegenion in Ancisheynin (**18c**) konnte dessen Stabilität drastisch erhöht werden. Es trat, wie HPLC-Untersuchungen zeigten, keinerlei Zersetzung von **18c** innerhalb von zehn Tagen bei Raumtemperatur auf. Diese Beobachtung unterstreicht noch einmal die Wichtigkeit der elektronenarmen oder elektronenreichen Eigenschaften des Anions für die Stabilität oder Instabilität von Ancisheynin (**18**).

Zur Untersuchung der bis dato noch nicht bewiesenen Axialchiralität von Ancisheynin (**18c**) wurde das racemische Naphthylisochinolinium-Salz **18c** mittels HPLC an der chiralen Chiracel OD-RH-Phase in seine Enantiomere getrennt und diese durch Kombination von HPLC mit der Circular dichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) untersucht. Die beiden HPLC-Peaks (Peak A und Peak B bei 263 nm; Abb. 16a) zeigten online spiegelbildliche CD-Effekte (Abb. 16b), was die Existenz zweier Enantiomere bewies. Die beiden Antipoden von Ancisheynin (**18c**) ergaben bei 240 nm ein negatives LC-CD-Signal für den schnelleren Peak A und ein positives für den langsameren Peak B. Die im stopped-flow-Modus aufgenommenen LC-CD-Spektren der beiden Peaks waren spiegelbildlich zueinander (Abb. 16c). Die neuartige Struktur von **18c** machte eine empirische Interpretation der CD-Spektren zur Zuordnung der Absolutkonfiguration der beiden Enantiomere von **18c** unmöglich, weshalb quantenchemische CD-Rechnungen mittels der TD-DFT-Methode^[140] durch M. Reichert^[141] die Methode der Wahl waren. Wie aus Abb. 16c hervorgeht, überlagerte das gemessene CD-Spektrum des Peaks A gut mit dem für (*M*)-**18c** berechneten (links), während sich die für (*P*)-**18c** berechnete CD-Kurve hierzu spiegelbildlich verhält. Somit konnte dem schnelleren Enantiomer (Peak A) die absolute Konfiguration *M* und dem langsameren (Peak B) die Achsenkonfiguration *P* zugeordnet werden.

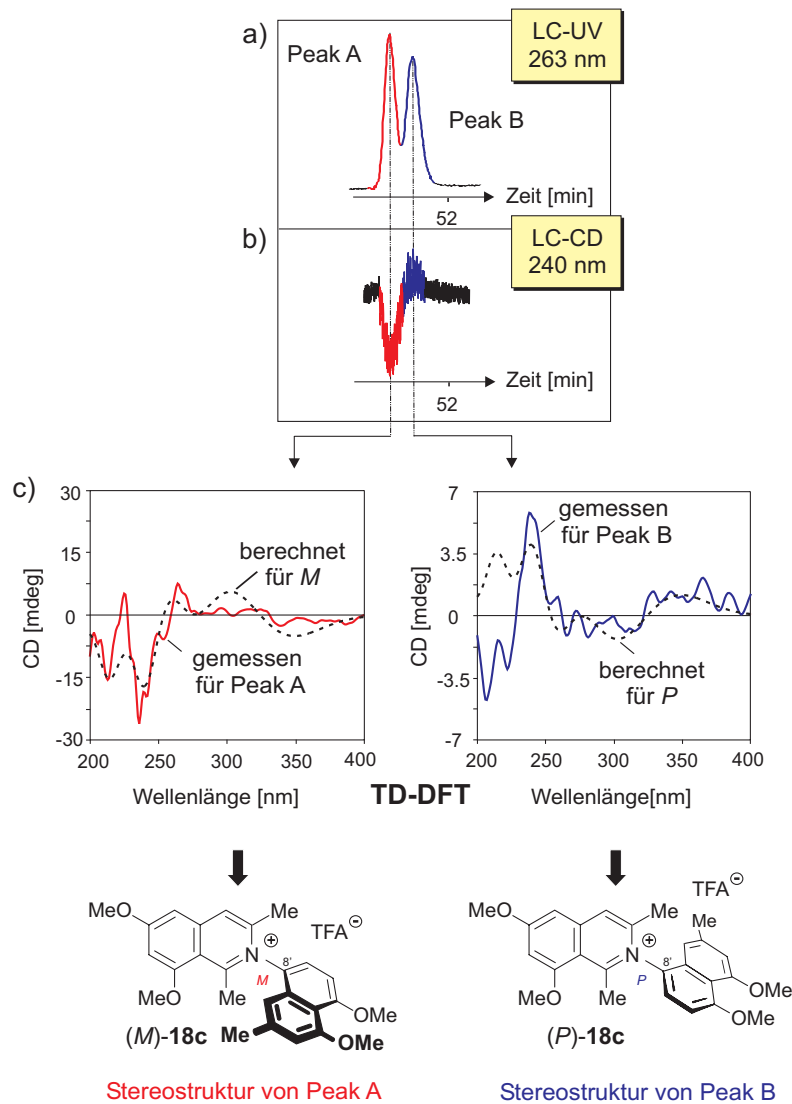


Abb. 16. Zuordnung der Absolutkonfiguration der beiden Enantiomere von Ancisheyenin (**18c**) durch HPLC-CD-Messungen in Verbindung mit quantenchemischen CD-Rechnungen.

Zur endgültigen Klärung, ob die Achse des Alkaloids **18c** wirklich konfiguratativ stabil oder die Rotation vielleicht nur stark verlangsamt und somit eine konfigurativ semi-stabile Biarylachse wie bei Ancistrocladinium B (**20**, Abb. 14) vorhanden ist, wurden die beiden Enantiomere im analytischen Maßstab getrennt. Über einen Zeitraum von 600 min wurde das Enantiomerenverhältnis von Fraktion 1 (Peak A) und Fraktion 2 (angereicherter Peak B) mittels HPLC-UV an chiraler Phase bestimmt, wobei keine Änderung der Enantiomerenverhältnisse beobachtet wurde (Abb. 17). Daraus kann geschlossen werden, dass Ancisheyenin (**18c**) eine chirale Verbindung mit einer rotationsstabilen Hetero-Biarylachse ist.

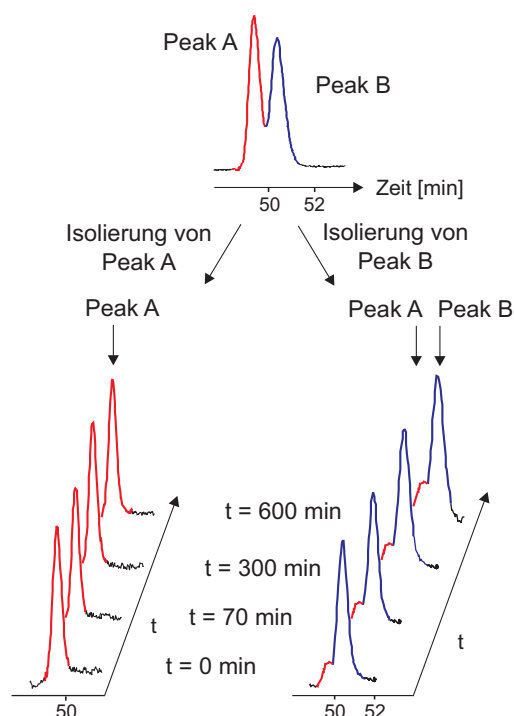


Abb. 17. Studien zur konfigurativen Stabilität der Hetero-Biarylachse von Ancisheyenin (**18c**).

3.2 Isolierung und Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Ancisheyenin (**18**) aus Blättern von *Ancistrocladus heyneanus* Wall.

Obwohl phytochemische Arbeiten an *A. heyneanus* Wall.^[142] bereits seit Beginn der 1970-er Jahre durchgeführt worden waren,^[96,143-145] publizierte die Arbeitsgruppe um Butler^[34] erstmals 2003 Untersuchungen zu den Inhaltsstoffen von überirdischem Pflanzenmaterial. Daran schlossen sich im Jahr 2004 Studien unserer Arbeitsgruppe an, die sich mit den Inhaltsstoffen ausschließlich der Blätter dieser indischen Pflanzenart beschäftigten.^[146] Neben den bereits bekannten Substanzen Ancistrocladidin (**57**)^[143] und Ancistrotanzanin C (**58**)^[147] wurde das neue Alkaloid Ancistroheyenin B (**59**) isoliert (Abb. 18).^[146]

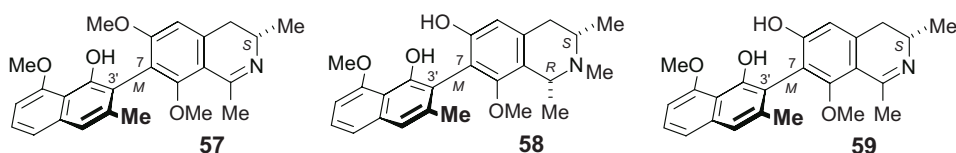


Abb. 18. Hauptkomponenten des methanolischen Blattextrakts von *A. heyneanus* Wall.: Ancistrocladidin (**57**), Ancistrotanzanin C (**58**) und Ancistroheyenin B (**59**).

Zur Bestimmung des exakten Enantiomerenverhältnisses von Ancisheyenin (**18**) sollte dieses aus frischem Blattmaterial einer im Botanischen Garten der Universität Würzburg kultivierten *A. heyneanus*-Pflanze isoliert werden. Dafür wurde zunächst der methanolische Rohextrakt von ungewünschten Substanzen, wie Chlorophyll, mittels der von I. Kajahn entwickelten Ionenaustauschchromatographie mit Amberlith als Adsorberharz^[113] befreit. Im HPLC-UV-Chromatogramm (aufgenommen an RP₁₈-Chromolith[®]-Säulenmaterial) wurde Ancisheyenin (**18**) neben einem weiteren *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolinium-Salz, Ancistrocladinium B (**20**), identifiziert (Abb. 19). Allerdings kam **18** nur als Minderkomponente vor und trat im HPLC-Profil des Blattextraktes von *A. heyneanus* als Vorschulter von Ancistrotanzanin C (**58**) auf, einem der Hauptbestandteile des Extraktes. Dies machte eine Isolierung von **18** äußerst schwierig. Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass der Gehalt an Ancisheyenin (**18**) stark von der Jahreszeit abhängt. Blätter, die in den Monaten September bis Februar geerntet wurden, wiesen deutlich das Alkaloid **18** auf, wohingegen im Sommer gesammelte Proben, vor allem zwischen Mai und August, kein **18** enthielten. Dies ist im Einklang mit den Wachstumsphasen der Pflanzen, die in den Wintermonaten stark wachsen und blühen, während in den Sommermonaten eine Ruhephase zu beobachten ist.

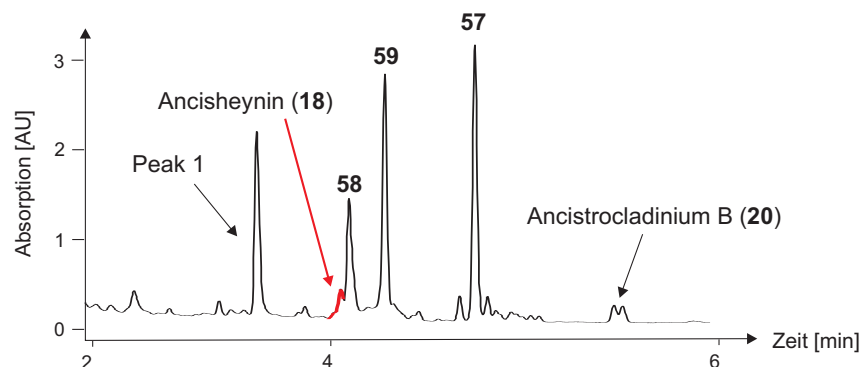


Abb. 19. HPLC-UV-Chromatogramm eines frischen methanolischen Blattextraktes von *A. heyneanus* Wall.

Eine Anreicherung der *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide gelang durch Gelchromatographie des methanolischen Rohextrakts an einer 6 m langen Säule gefüllt mit Sephadex-LH20 und Methanol als Laufmittel. Durch anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (MeOH/CH₂Cl₂ + 0.05% TFA, 1:9) erhielt man eine Fraktion, die hauptsächlich Ancisheyenin (**18**) enthielt, das mittels präparativer HPLC in reiner Form isoliert werden konnte. Die Analyse des Enantiomerenverhältnisses des aus *A. heyneanus* gewonnenen

Alkaloids **18** durch HPLC-CD an chiraler Phase (siehe Kapitel 3.1) zeigte, dass **18** in den Pflanzen als Racemat enthalten ist.

3.3 *Isolierung und Charakterisierung eines Ancistrocladin-Derivats*

Neben einem weiteren *N,C*-gekuppelten Isochinolinium-Salz, Ancistrocladinium B (**20**), fiel in dem durch Ionenaustauschchromatographie aufgereinigten Extrakt eine polare Substanz (Peak 1, Abb. 19) ins Auge, die bei HPLC-ESI-MS-Untersuchungen eine Masse von m/z 394 aufwies und ein für *C,C*-gekuppelte Naphthylisochinolin-Alkaloide typisches UV-Profil besaß. Diese Verbindung (Peak 1) wurde durch präparative HPLC in Reinform zur Strukturaufklärung gewonnen. Diese Arbeiten wurden in Kooperation mit I. Kajahn aus unserer Gruppe durchgeführt.

Mit Hilfe hochauflösender Massenspektrometrie wurde der Substanz **60** die Summenformel $C_{24}H_{27}NO_4$ zugeordnet. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei **60** um ein neues Naphthyltetrahydroisochinolin handelte, mit dem für Tetrahydroisochinoline typischen Quartett des Signals an C-1 ($\delta = 4.76$ ppm) und den beiden Dubletts der Methylgruppen an C-1 ($\delta = 1.64$ ppm) und C-3 ($\delta = 1.21$ ppm). Die relative Konfiguration der beiden Methylsubstituenten an C-1 und C-3 wurde durch NOESY-Wechselwirkungen zwischen Me-1 ($\delta = 1.64$ ppm) und H-3 ($\delta = 3.63$ ppm) als *trans* bestimmt.

Im Naphthalin-Teil konnte die Kupplungsposition der Biarylachse nur an C-1' oder C-3' lokalisiert sein, da die Protonen der Methylgruppe an C-2' hochfeldverschoben ($\delta = 2.09$ ppm) waren und damit nahe der Achse sein mussten. Darüber hinaus zeigte das 1H -NMR-Spektrum das typische Spin-Kopplungsmuster von drei benachbarten aromatischen Protonen (je ein Dublett für C-6' und C-8' und ein Triplett für C-7'), wodurch bewiesen war, dass die anderen möglichen Verknüpfungsstellen an C-6' und C-8' durch Protonen besetzt waren. NOESY-Interaktionen der Serie H-8' – H-7' – H-6' – OMe-5' bestätigten diese Annahme. Eine Kupplungsposition an C-3' konnte ausgeschlossen werden, da NOE-Korrelationen von H-3' zu Me-2', wie auch HMBC-Wechselwirkungen von H-3' zu C-1' zu beobachten waren. Die Hochfeldverschiebung der beiden diastereotopen Protonen an C-4 und die NOESY-Wechselwirkung des axialen Protons an C-4 mit H-8' zeigten, dass die Biarylachse an C-5 der Isochinolin-Hälfte sitzen musste. Das verbleibende aromatische Singulett ($\delta = 6.60$ ppm) wurde als H-7 des Isochinolin-Teils identifiziert, da es HMBC-Korrelationen mit zwei tieffeldverschobenen Kohlenstoff-Atomen ($\delta = 157.1$ und 157.7 ppm) aufwies, die

typischerweise Sauerstofffunktionen tragen und C-6 und C-8 zugeordnet wurden. Durch das Auftreten nur einer NOESY-Interaktion der Methoxygruppe bei 3.93 ppm zu H-7 wurde diese an C-6 lokalisiert.

Zusammenfassend zeigte sich, dass das neue Naphthyltetrahydroisochinolin-Alkaloid **60** dem 5,1'-Kupplungstyp angehörte und zwei Methoxygruppen an C-6 und C-5' trug (Abb. 20).

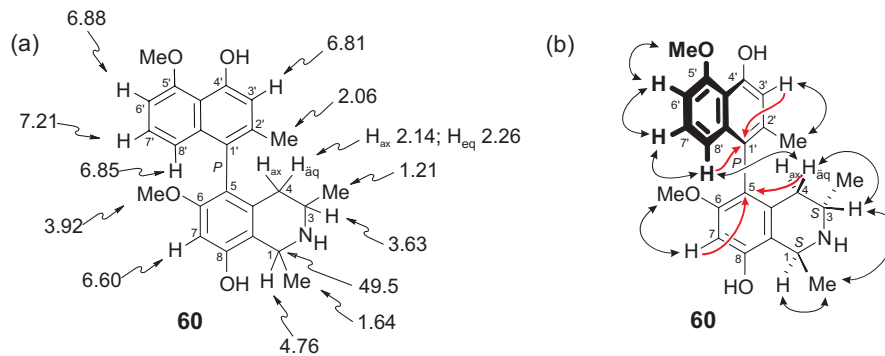
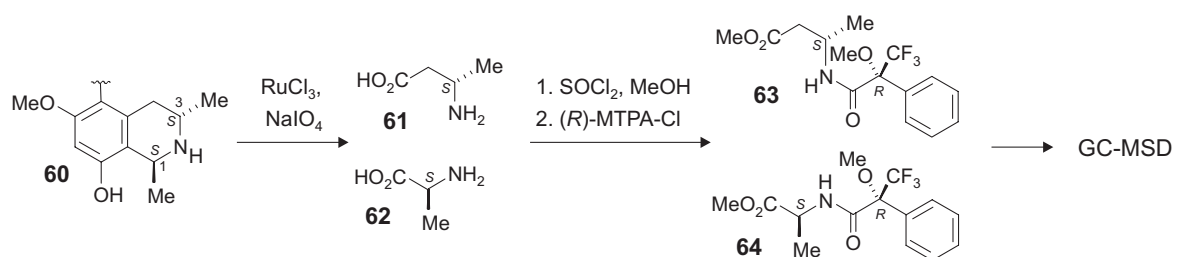


Abb. 20. Für die Strukturaufklärung von Substanz **60** wichtige ^1H - und ^{13}C -NMR Verschiebungen in ppm (a) und HMBC- (rote Pfeile), sowie NOESY-Wechselwirkungen (Doppelpfeile; b).

Die Absolute Konfiguration an C-1 und C-3 wurde mittels eines in unserer Gruppe etablierten Ruthenium-katalysierten Abbauverfahrens^[148] bestimmt. Unter Erhalt der Stereozentren wurde der Isochinolin-Teil oxidativ in γ -Aminobuttersäure **61** und Alanin **62** gespalten (Schema 4). Nach Veresterung der Säurefunktionen der beiden Spaltprodukte mit Methanol und Derivatisierung mit (*R*)-Mosher'säurechlorid wurden die so erhaltenen Verbindungen **63** und **64** mittels GC-MSD (MSD: Massen-sensitive Detektion) analysiert. Durch Vergleich mit enantiomerenreinem Referenzmaterial wurde die Absolute Konfiguration 1*S*,3*S* für die Verbindung **60** bestimmt.^[149]



Schema 4. Ruthenium-katalysierter oxidativer Abbau zur Bestimmung von Absolute Konfigurationen an C-1 und C-3 in Naphthylisochinolin-Alkaloiden am Beispiel der neuen Verbindung **60**.

NOE-Korrelationen zwischen H-8' und den oberhalb der Molekülebene stehenden Protonen H-4_{eq} und H-3 machten deutlich, dass diese Spinsysteme auf derselben Molekülseite liegen müssen, woraus geschlossen werden konnte, dass sich der große Teil der Naphthalin-Hälfte über der Molekülebene befand. Basierend auf der absoluten (*S*)-Konfiguration an C-3 lag die Biarylachse somit (*P*)-konfiguriert vor (Abb. 20b).

Zusätzlich wurde die Absolutkonfiguration von **60** durch Vergleich der CD-Spektren des neu isolierten Alkaloids **60** mit dem bekannten 6-*O*-Methylancistrocladin (**65**) ermittelt. Die beiden Spektren stimmten gut überein (Abb. 21).

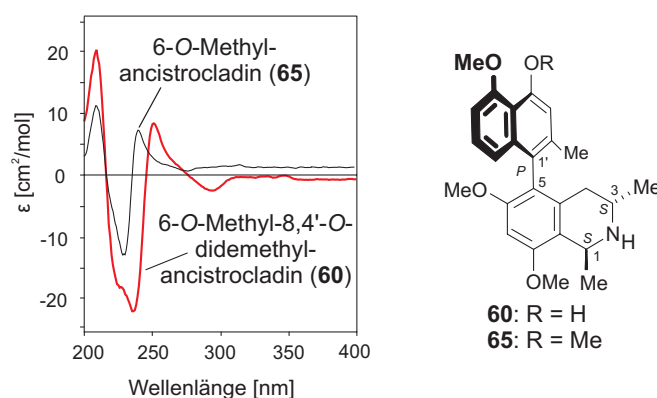


Abb. 21. Vergleich der CD-Spektren des bekannten 6-*O*-Methylancistrocladin (**65**) mit dem neuen Naphthylisochinolin-Alkaloid **60**.

3.4 Identifizierung weiterer Sekundärmetabolite aus Blättern von *A. heyneanus* Wall. mittels HPLC-UV und HPLC-microTOF

Bei der Suche nach Ancisheynin (**18**) in den Blättern von *A. heyneanus* Wall. wurden Extrakte von Blättern unterschiedlichster Herkunft analysiert. Hierzu zählten neben frischen Blättern von Pflanzen aus dem Botanischen Gartens der Universität Würzburg (siehe Kapitel 3.3) auch bereits getrocknetes Pflanzenmaterial aus unserer Sammlung sowie an Luft und Licht getrocknete Blätter einer *ca.* 20 Jahre alten Pflanze. Die HPLC-UV-Chromatogramme der nach Extraktion mit Methanol/Dichlormethan (90:10) gewonnenen Rohextrakte zeigten, dass sich die Metabolitprofile je nach Alter der Blätter deutlich unterschieden (Abb. 22).

Durch Vergleich der Retentionszeiten, UV-Spektren und exakten Massen, die durch online-Methoden erhalten wurden, wie der Kombination von HPLC mit UV oder ESI-microTOF, konnten die meisten Alkaloide des Extraktes aus alten Blättern (Abb. 22b)

identifiziert werden. Mit Hilfe der Koelution literaturbekannter Reinsubstanzen (sog. Spiken) mit dem Rohextrakt wurden diese Zuordnungen bestätigt. Auffällig dabei war, dass die Hauptkomponenten des frischen Blattextrakts (Abb. 22a), Ancistrocladidin (**57**) und Ancistrotaninan C (**58**) nicht mehr im Rohextrakt aus alten Blättern enthalten waren, wohingegen Ancistroheynin B (**59**) und das Ancistrocladin-Derivat **60** zwar detektiert wurden, allerdings nur in sehr geringen Mengen. Hauptinhaltsstoffe waren nun die *N,C*-verknüpften Isochinolinium-Salze Ancistrocladinium B (**20**) und Ancistrocladinium A (**19**). Letzteres konnte auch in frischem Material mittels HPLC-UV entdeckt werden, wo es jedoch stark mit dem unpolaren Ancistrocladidin (**57**) überlappte. Diese Beobachtungen ließen den Schluss zu, dass die Vertreter der neuen Naturstoffunterklasse der *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinoline bei einer langsamen Trocknung an Luft und Licht stabil sind, wohingegen sich die 'normalen' *C,C*-verknüpften Alkaloide langsam zersetzen.

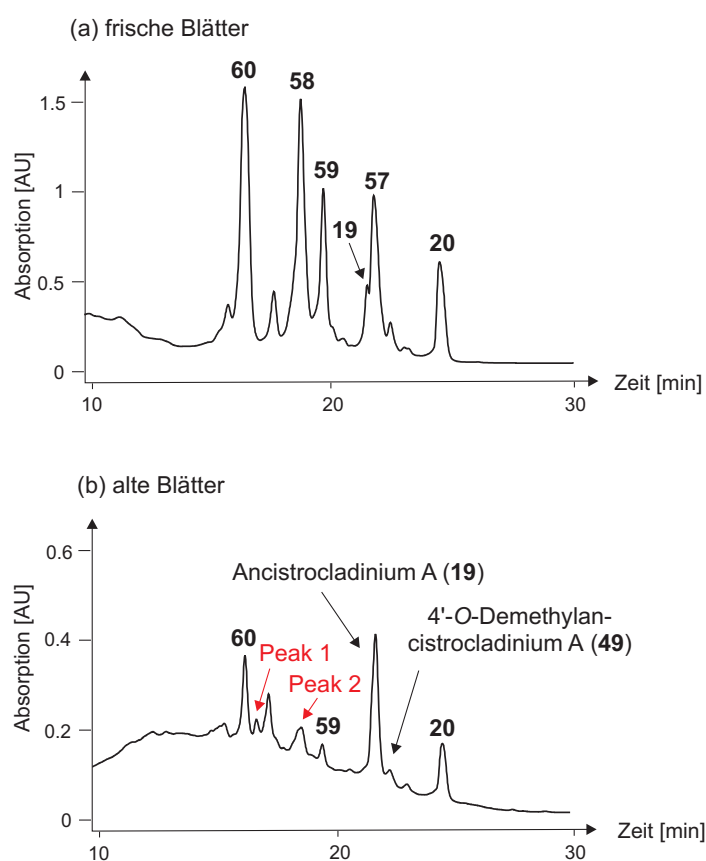


Abb. 22. HPLC-UV-Chromatogramme der Rohextrakte bei 234 nm aus frischen Blättern von *A. heyneanus* aus dem Botanischen Garten der Universität Würzburg (a) und aus ca. 20 Jahre alten, an Luft und Licht getrocknetem Blattmaterial (b). Bei den rot gekennzeichneten Peaks 1 und 2 handelt es sich um Artefakte mit chinoider Struktur.

Besonders auffällig waren jedoch zwei neue Signale mit einer Retentionszeit von ca. 16 und 17 Minuten (Abb. 22b; Peak 1 und 2), die ein außergewöhnliches UV-Profil mit fünf Maxima aufwiesen. Das letzte Signal des Spektrums war sehr stark bathochrom verschoben im Vergleich zu *C,C*- und *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloiden. Ein fast identisches UV-Spektrum, mit Ausnahme des Maximums bei 315 nm, wies das von Dr. Minjuan Xu aus *A. tectorius* isolierte Naphthochinonisoquinolin (**66**) auf (Abb. 23),^[150] was die Vermutung nahe legte, dass es sich hier ebenfalls um oxidierte Naphthylisochinolin-Derivate des Typs **66** handelt.

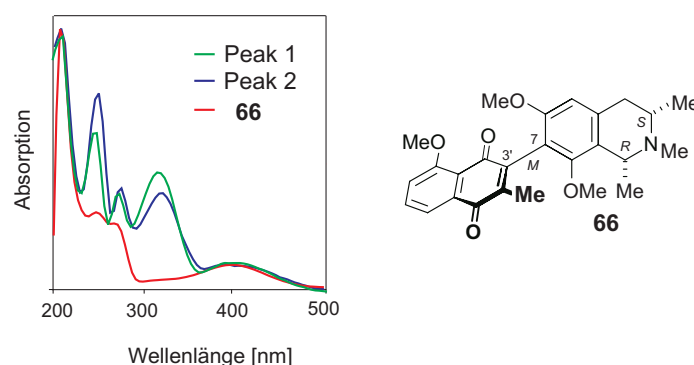


Abb. 23. Vergleich der UV-Spektren der Substanzen von Peak 1 und 2 aus alten Blättern von *A. heyneanus* mit dem Naphthochinonisochinolin **66** aus *A. tectorius*.

Zur Bestimmung der Summenformeln der Peaks 1 und 2 entsprechenden Substanzen wurden Messungen der exakten Massen der jeweiligen Peaks mittels HPLC-ESI-microTOF in Kooperation mit I. Kajahn^[151] durchgeführt. Dabei ergab sich für beide Verbindungen eine exakte Masse m/z von 420.18121, was dem $[M+H]^+$ -Signal mit der Summenformel $C_{25}H_{26}NO_5$ entspricht. Die neuen Substanzen enthalten somit ein Sauerstoffatom mehr als 'gewöhnliche' Naphthylisochinolin-Alkaloide des *Ancistrocladaceae*-Typs. Des Weiteren zeigt die Summenformel, dass es sich hier um Alkaloide mit einem Dihydroisochinolin-Teil handelt, was im Einklang mit dem zusätzlichen Maximum des UV-Spektrums im Vergleich mit dem Tetrahydroisochinolin **66** ist.

Zur Klärung, ob es sich bei den neuen Verbindungen um genuine Naturstoffe oder Oxidationsartefakte der Lagerung handelt, wurde ein frisches Blatt von *A. heyneanus* aus dem Botanischen Garten in flüssigem Stickstoff zur Abtötung jeglicher Enzymaktivität schockgefroren. Anschließend wurde ein Teil in Methanol/Dichlormethan (90:10) mazeriert und mittels HPLC-UV und HPLC-MS analysiert. Der Rest des Blattes wurde an der Sonne

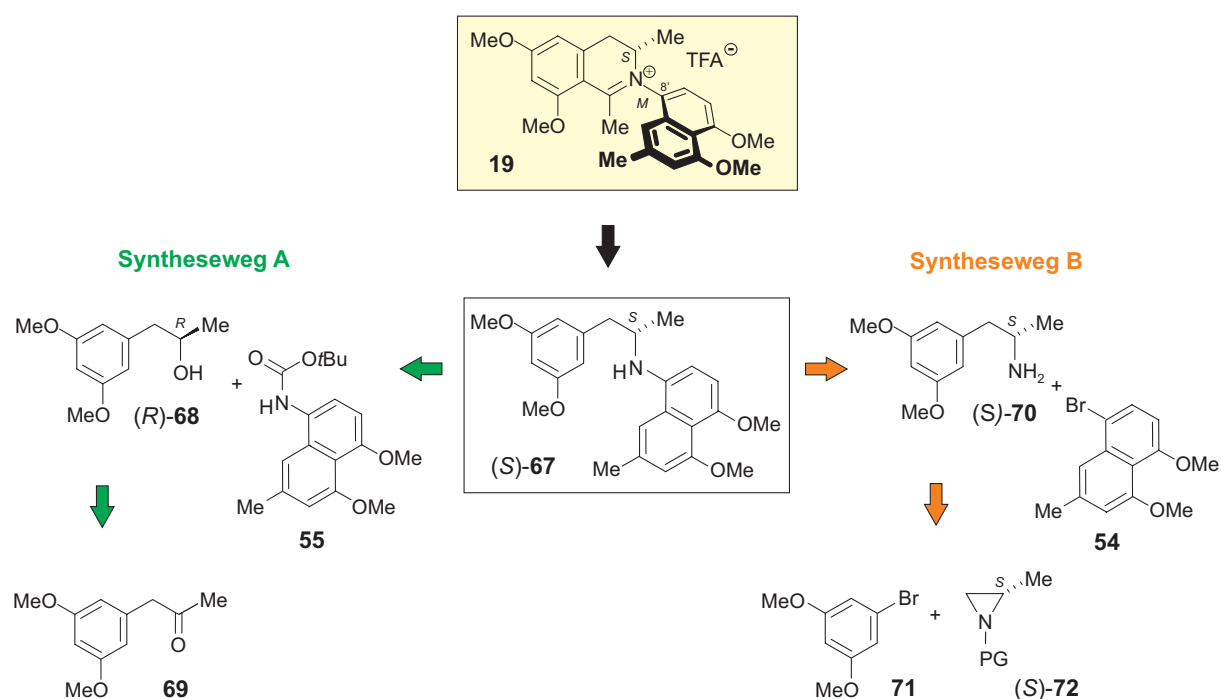
getrocknet. Nach drei Monaten wurde diese Prozedur wiederholt. Dabei zeigte sich, dass in frischem Material keine, nach drei Monaten jedoch bereits Spuren der gesuchten Naphthochinone enthalten sind. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den Verbindungen von Peak 1 und Peak 2 um Artefakte und nicht um Naturstoffe handelt.

Zukünftige Untersuchungen sollen die Veränderung im Metabolitprofil durch oxidative Prozesse während der Trocknung und Lagerung genauer beleuchten, vor allem in Hinblick auf mögliche interessante biologische Aktivitäten von Naphthylisochinolin-Alkaloiden mit chinoiden Strukturen.

4 Enantioselektive Synthese *N,C*-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze

4.1 Retrosynthetische Überlegungen am Beispiel des *N,8'*-verknüpften Alkaloids Ancistrocladinium A (19)

Auch Ancistrocladinium A (**19**) konnte, wie bereits dessen Dehydro-Derivat Ancisheynin (**18**), aufgrund seiner neuartigen Hetero-'Biaryl'-Achse nicht mit den in unserer Arbeitsgruppe üblichen Verfahren zur Synthese von Naphthylisochinolin-Alkaloiden, z.B. durch das Lacton-Konzept,^[116-120] dargestellt werden. Grundlegend sollte die Synthese von **19** auf konvergentem Weg erfolgen, wobei die beiden Molekülhälften getrennt voneinander synthetisiert und erst in einem möglichst späten Schritt der Syntheseroute miteinander verknüpft werden. Der Vorteil besteht hierbei in der großen Substratvariabilität für beide Molekülteile. So könnten mit einem einzigen Konzept verschiedene Kupplungstypen der Naphthyldihydroisochinolinium-Salze, wie z.B. das *N,6'*-gekuppelte Ancistrocladinium B (**20**), durch einfachen Austausch der Naphthalin-Komponente zugänglich gemacht werden.



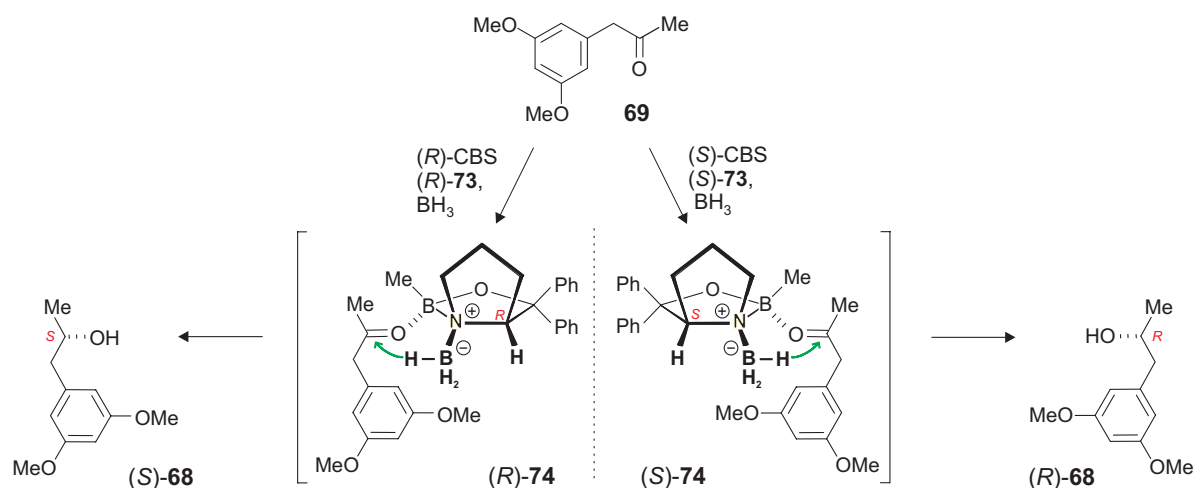
Schema 5. Retrosynthese von Ancistrocladinium A (**19**) auf zwei konvergenten Syntheserouten: über eine Mitsunobu-Reaktion (Syntheseweg A, grün) oder über eine Übergangsmetall-katalysierte *N*-Arylierung (Syntheseweg B, orange) als Schlüsselschritt.

Der Schlüsselschritt der Synthesesequenz, die Verknüpfung der beiden Molekülteile zum sekundären Amin (*S*)-**67**, könnte dabei auf zwei unterschiedlichen Wegen realisiert werden. Zum einen könnte das sekundäre Amin (*S*)-**67** durch eine Mitsunobu-Reaktion^[152] des Alkohols (*R*)-**68** mit dem *N*-Boc-geschützten Naphthalin **55** verbunden werden. Letzteres ist bereits aus der Synthese von Ancisheynin (**18**) bekannt (siehe Kapitel 3.1). Der benötigte enantiomerenreine Alkohol (*R*)-**68** ist durch enantioselektive Reduktion des Ketons **69**^[122] darstellbar (Schema 5, Syntheseweg A, grün). Eine weitere Möglichkeit zur Verbindung der beiden Molekülhälften zu (*S*)-**67** ist die Übergangsmetall-katalysierte *N*-Arylierung des primärenamins (*S*)-**70** mit dem Bromnaphthalin **54**. Das Amin (*S*)-**70** ist durch regioselektive Ringöffnung des Aziridins (*S*)-**72** mit einem Metallorganyl zugänglich, das ausgehend von dem Phenylbromid **71** *in situ* darstellbar ist (Schema 5, Syntheseweg B, orange). Eine abschließende Cyclisierung des gemeinsamen Intermediats (*S*)-**67** der Synthesewege A und B unter Bischler-Napieralski-Bedingungen sollte den Naturstoff Ancistrocladinium A (**19**) in enantiomerenreiner Form liefern.

4.2 *Synthese von Ancistrocladinium A (19) durch Mitsunobu-Reaktion (Syntheseweg A)*

Das Hauptaugenmerk dieser Syntheseroute lag auf der Einführung der Stereoinformation an C-2. Da die Verknüpfung der beiden Molekülteile durch eine Mitsunobu-Reaktion unter Inversion des Stereozentrums verläuft und dieses im Naturstoff (*S*)-konfiguriert ist, musste der Alkohol **68** enantiomerenrein mit der Absolutkonfiguration *R* dargestellt werden. Ausgehend von dem 2-Propanon **69**^[122] sollte sich dies durch das von E. J. Corey entwickelte Verfahren der Oxazaborolidin-katalysierten enantioselektiven Reduktion von Ketonen mit Boran^[153] bewerkstelligen lassen. Diese Methode wurde gewählt, da das CBS-Boran-System für eine Fülle von Substraten geeignet ist und sehr gute Enantiomerenüberschüsse (> 98% *ee*) bei hohen Ausbeuten liefert.^[153] Als Katalysator wurde zunächst der käufliche CBS-Katalysator **73** verwendet. Mechanistische Überlegungen zeigten, dass für die Darstellung des (*R*)-konfigurierten Alkohols (*R*)-**68** das Oxazaborolidin (*S*)-**73** benötigt wurde. Begründet ist dies durch die Wechselwirkung des sterisch leichter zugänglichen freien Elektronenpaares des Carbonyl-Sauerstoffs in **69** und des endocyclischen Boratoms von **73**, das als Lewis-Säure wirkt. Somit ordnet sich im Übergangszustand **74** die sterisch anspruchsvollere Seite des Ketons **69** so an, dass sie in **74** von der Methylgruppe, den beiden Phenyl-Substituenten und

dem Pyrolidinring weg zeigt, da so ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Oxazaborolidin **73** und dem Keton **69** minimiert werden. Aufgrund der zusätzlichen Vorfixierung des Hydridüberträgers, des Borans, durch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in **73**, sollte der nucleophile Angriff auf den Carbonyl-Kohlenstoff von **69** nur von einer Seite im Sinne einer enantioseiten-differenzierenden Reaktion, d.h. in **74** lediglich von 'vorne', erfolgen (Schema 6).



Schema 6. Mechanistische Überlegungen zur enantioselektiven Reduktion des Ketons **69** mit (*R*)-CBS **73** (links) und (*S*)-CBS **73** (rechts).

Nach Reaktion des Ketons **69** mit 10 mol% (*S*)-CBS (*S*)-**73** und 1.3 Äquivalenten Boran wurde das Enantiomerenverhältnis des gebildeten Produktes **68** durch HPLC an chiraler Phase analysiert. Die Methode zur Trennung der beiden Enantiomere wurde mit Hilfe racemischen Materials etabliert (Abb. 24a), das leicht durch Umsetzung des Ketons mit LiAlH_4 erhalten werden konnte (80% Ausbeute). Die Analyse zeigte, dass der Alkohol **68** aus der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion in nur mäßiger Ausbeute (39%) und mit einem sehr geringen Enantiomerenüberschuss von 8% entstanden war (Abb. 24b).

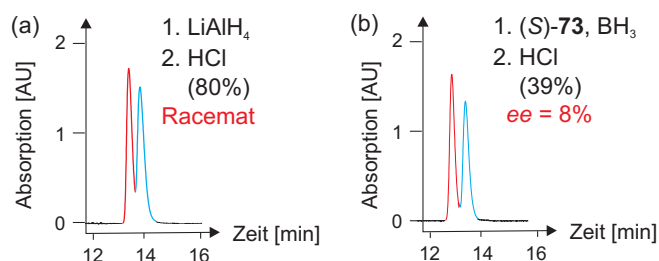
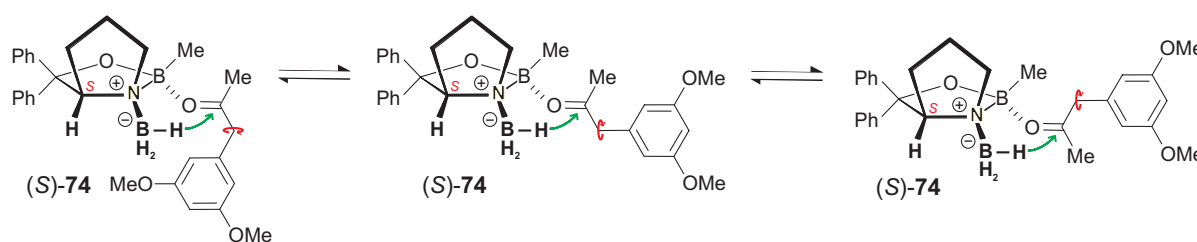


Abb. 24. Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse der Reduktion des Ketons **68** mit LiAlH_4 (a) und (*S*)-CBS (*S*)-**73** und Boran (b).

Im Gegensatz zu den zahllosen Beispielen für Oxazaborolidin-katalysierte Reduktionen von Ketonen in der Literatur^[153] ergab die Umsetzung unseres Substrats **69** unerwartet schlechte Ausbeuten bei sehr geringen Enantiomerenüberschüssen. Erneute mechanistische Überlegungen zeigten allerdings, dass die Differenzierung der Molekülhälften des Substrats **69** anscheinend nur sehr klein ist. Die asymmetrische Induktion des katalytischen Systems ist umso größer, je stärker sich die beiden Hälften des Ketons sterisch voneinander unterscheiden (z.B. Ph, *t*Bu vs. Me, Et). Die α -Positionen zur Carbonyl-Funktion in **69** sind sterisch sogar nahezu identisch (Me vs. CH₂). Durch die freie Drehbarkeit der Einfachbindung kann sich der große Benzylsubstituent offensichtlich weit vom Katalysator entfernt befinden und somit der ungünstigen sterischen Wechselwirkungen mit der Methylgruppe am Boratom des Oxazaborolidin-Rings ausweichen (Schema 7). Die Seitenselektivität der Hydridübertragung auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom ist somit nicht mehr sehr ausgeprägt.



Schema 7. Gleichgewicht der Konformere (*S*)-74 vor der stereoselektiven Reduktion des Ketons **69** mit (*S*)-CBS (*S*)-73.

Die Rotation der Benzylgruppe um die Einfachbindung könnte durch die Erhöhung des sterischen Anspruchs des Katalysators blockiert werden. Dies kann zum einem durch den Austausch des Methylsubstituenten am endocyclischen Boratom durch andere Alkyl-Reste, wie z.B. *i*Pr oder *n*Bu, oder durch den Einsatz größerer Hydridüberträger wie Alpin- oder Catecholboran realisiert werden.^[154,155] Da die Synthese von Oxazaborolidin-Katalysatoren mit sterisch anspruchsvollen Alkyl-Resten am endocyclischen Bor-Atom aufwändig ist,^[153] wurde die Reaktion zunächst mit dem im Vergleich zu Boran zwar weniger reaktiven, aber größeren Monohydrid-Reagenz Catecholboran durchgeführt. Zur Synthese des (*R*)-konfigurierten Alkohols **73** musste nun (*R*)-CBS (*R*)-73 als chirales Auxiliar eingesetzt werden, da durch den größeren Boran-Rest die topologische Anordnung des Substrats genau umgekehrt sein sollte. Allerdings zeigte sich bei dieser Reaktionsführung ebenfalls nur eine sehr geringe Stereoselektivität mit einem *ee* von 10% (Abb. 25b).

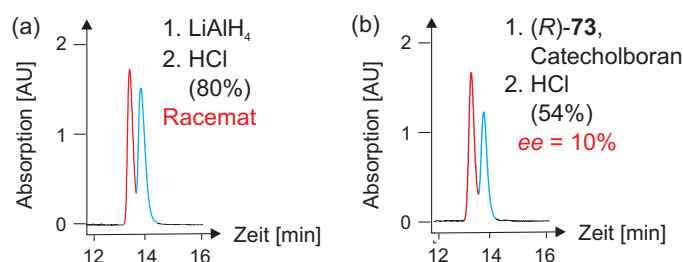


Abb. 25. HPLC-Analyse des Alkohols **68** nach Reduktion des Ketons **69** mit LiAlH_4 (a) und *(R)*-**73** und Catecholboran (b).

Aufgrund der geringen asymmetrischen Induktion bei der enantioselektiven Reduktion von **69** nach Corey^[153] wurde zur Etablierung der Stereoinformation an C-2 ein anderer, biokatalytischer Weg gewählt. Enzyme sind hochspezifische natürliche Katalysatoren mit einer hohen Stereoselektivität, weshalb sie immer häufiger Anwendung in der chemischen Synthese finden.^[156] Vor allem die enantioselektive Reduktion von Carbonylverbindungen zu Alkoholen durch Hefen ist weit verbreitet.^[156] Am häufigsten wird dabei die billige und leicht erhältliche Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisia*) verwendet, die allerdings bei der Reduktion von Ketonen mit großen Resten, wie z.B. Acetophenonen und Propiophenonen, nur sehr geringe chemische Ausbeuten liefert.^[157] Zur Umsetzung des Ketons **69** wurde deshalb die von der Fa. *Schering* zur Reduktion ähnlicher Substrate angewandte Hefe *Kloeckera magna* ATCC 20 109 erprobt.^[158] Hierzu wurden in Kooperation mit T. Noll^[159] Kulturen der Hefe auf einem Agarmedium^[160] etabliert. Das Phenyl-2-propanon **69** wurde bei 30 °C mit der Hefe inkubiert.^[161] Dabei gelang die biokatalytische Umsetzung mit einer Ausbeute von 87% und einem Enantiomerenüberschuss von 88% (Abb. 26).

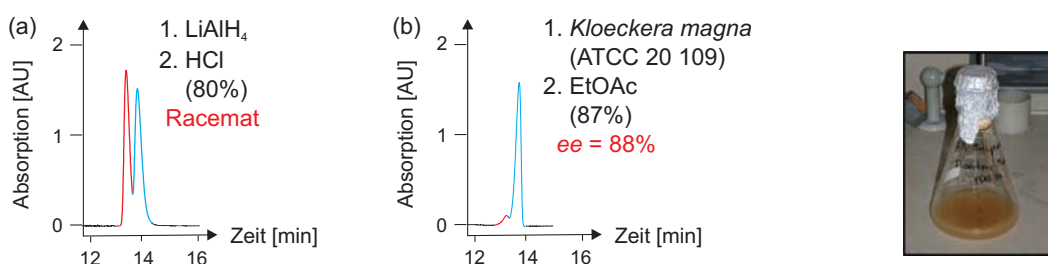
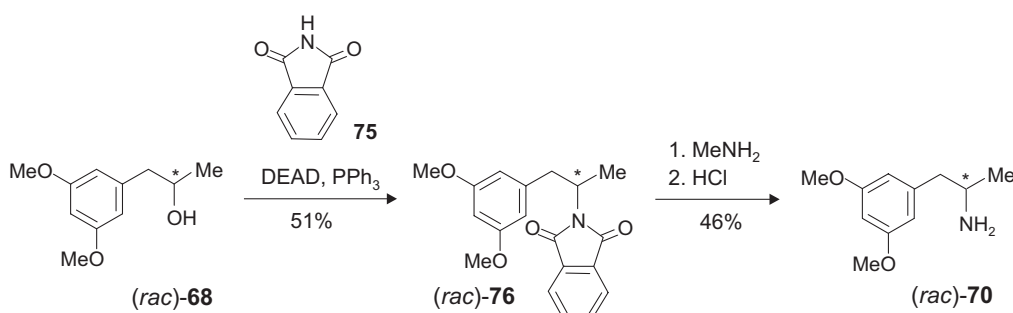


Abb. 26. Analytische Bestimmung des Enantiomerenüberschusses bei der Reduktion des Ketons **69** mit LiAlH_4 (a) und der Hefe *Kloeckera magna* (b) sowie ein Foto der verwendeten Hefekultur.

Im Vergleich zu den durch die Oxazaborolidin-katalysierte Reduktion des Ketons **69** erhaltenen Enantiomerenüberschüssen war das Resultat der biokatalytischen Umsetzung von

69 sehr zufrieden stellend. Jedoch wurde durch die Reaktion mit der Hefe *Kloeckera magna* ATCC 20 109 nicht der gewünschte (*R*)-konfigurierte Alkohol **68** erhalten, sondern sein Enantiomer (Abb. 26). Diese 'falsche' Konfiguration an C-2 des durch Biokatalyse gebildeten Alkohols (*S*)-**68** könnte durch eine doppelte Mitsunobu-Reaktion korrigiert werden. Dabei wird durch zweimalige Inversion die für die Synthese von Ancistrocladinium A (**19**) benötigte (*S*)-Konfiguration eingeführt.

Parallel zu der Evaluierung der stereoselektiven Synthese des Alkohols **68** wurden die optimalen Reaktionsbedingungen der Mitsunobu-Reaktion an racemischem Material getestet. Als Stickstoffkomponente wurde für die ersten Versuche Phthalimid (**75**) eingesetzt, da das *N*-Boc-geschützte Naphthalin **55** aufgrund seiner langwierigen Synthese nur in begrenztem Maße zur Verfügung stand. Der Alkohol (*rac*)-**68** wurde mit Phthalimid (**75**), DEAD und Triphenylphosphan umgesetzt. Man erhielt das Phthalimid-Derivat (*rac*)-**76** in nur mäßigen Ausbeuten von 51% (Schema 8).



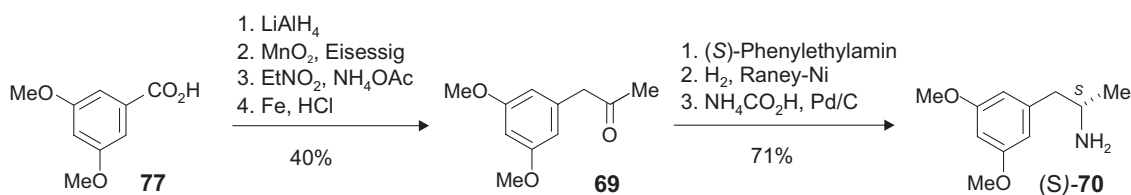
Schema 8. Mitsunobu-Reaktion des Alkohols **68** und anschließende Spaltung des Phthalimids (*rac*)-**76** zum primären Amin (*rac*)-**70**.

Als letzter Schritt wurde das vorhandene Phthalimid (*rac*)-**76** mit Methylamin gespalten. Das so erhaltene Amin (*rac*)-**70** diente als Referenzsubstanz für das in Kapitel 4.3.1 dargestellte enantiomerenreine (*S*)-1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-propan-2-amin [(*S*)-**70**]. Durch die großen Probleme bei der Etablierung des Stereozentrums an C-2 in **68** und die unbefriedigenden Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion mit dem Modellsubstrat **75** wurde die Arbeiten am Syntheseweg A eingestellt.

4.3 *Synthese von Ancistrocladinium A (19) durch Übergangsmetall-katalysierte N-Arylierung (Syntheseweg B)*

4.3.1 Darstellung des primären Amins (*S*)-70 durch regioselektive Aziridin-Öffnung

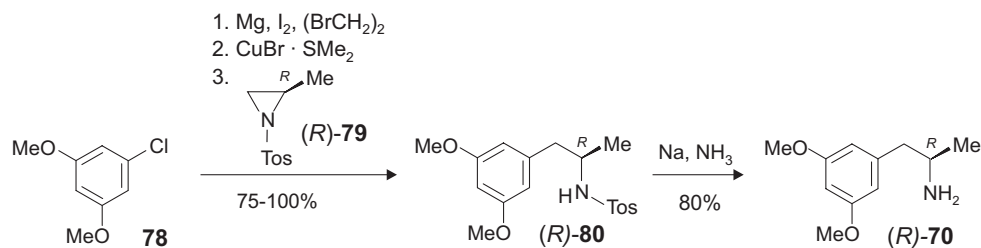
Ein Schlüsselbaustein bei der totalsynthetischen Erschließung von Ancistrocladinium A (**19**) durch eine Übergangsmetall-katalysierte *N*-Arylierung (Syntheseweg B) war das (*S*)-konfigurierte Arylpropylamin (*S*)-70. Bereits in früheren Arbeiten unserer Gruppe war ein stereoselektiver Zugang zu dem Amin (*S*)-70 in sieben Stufen ausgehend von 3,5-Dimethoxybenzoesäure (**77**) etabliert worden: Nach Reduktion der Säure **77** zum Alkohol und Oxidation zum Aldehyd wurde die Propyl-Seitenkette mittels einer Henry-Reaktion eingeführt. Anschließende Reduktion der Nitro-En-Funktionalität lieferte das Arylpropanon **69** in 40proz. Ausbeute. Durch reduktive Aminierung des Ketons **69** mit (*S*)-Phenylethylamin wurde das Stereozentrum an C-2 etabliert und nach reduktiver Entfernung des *N*-Phenylethyl-Substituenten die optisch aktive Verbindung (*S*)-70 erhalten (Schema 9).^[162]



Schema 9. In unserem Arbeitskreis entwickelte Darstellung des primären Amins (*S*)-70.^[162]

Eine alternative Route zu (*S*)-70 wurde 1999 von Hoye *et al.*^[163,164] im Zuge der Synthese von Korupensaminen und Michellaminen entwickelt. Dabei wird das aktivierte *N*-tosylierte Aziridin (*R*)-79^[165] S_N2-artig am weniger substituierten Kohlenstoffatom des dreigliedrigen Heterocyclus geöffnet. Aziridine sind nützliche Bausteine in der Synthese Stickstoff-haltiger Verbindungen.^[166,167] Aufgrund ihrer Ringspannung reagieren Aziridine, wie andere Dreiringssysteme mit Nucleophilen unter Ringöffnung.^[168] Diese kann, je nach Reaktionsführung, regioselektiv verlaufen, was essentiell zur Bedeutung solcher gespannten dreigliedrigen Heterocyclen beitrug, vor allem auf dem Gebiet der Synthese von β -substituierten Alkoholen und Aminen.^[168] Bei der Synthese von (*R*)-70 nach Hoye^[164] diente als Nucleophil ein Phenylcuprat, das *in situ* aus dem 3,5-Dimethoxychlorbenzol (**78**) generiert wurde und das Tosylamin (*R*)-80 in enantiomerenreiner Form und in wechselnden Ausbeuten

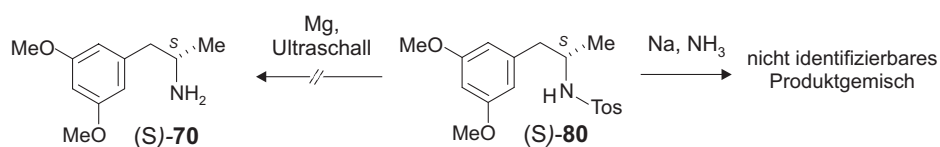
von 75-100% lieferte (Schema 10).^[164] Im letzten Schritt wurde die *N*-Tosyl-Schutzgruppe in (*R*)-**80** reduktiv entfernt.



Schema 10. Synthese des Amins (*R*)-**70** durch regioselektive Ringöffnung des *N*-Tosyl-geschützten Aziridins (*R*)-**79** nach Hoyer *et al.*^[163,164]

Der Aufbau von primären Propylaminen gemäß der Aziridin-Route^[163,164] erschien sehr effizient und ohne Problem auch auf das enantiomere Amin (*S*)-**70** als Endverbindung übertragbar, weshalb diese zur Syntheseroute ausgewählt wurde und bis zur Stufe des *N*-Tosyl-Derivats (*S*)-**80** in guten Ausbeuten gelang.

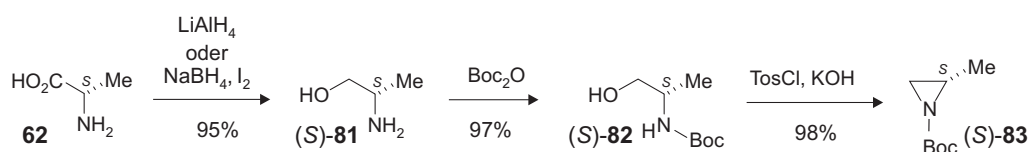
In der Literatur sind eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden zur Spaltung von Stickstoff-Schwefel-Bindungen bekannt,^[169] wobei die meisten sehr drastische Bedingungen benötigen.^[169-171] Die geläufigste Methode ist die reduktive Entfernung der *N*-Tosylgruppe mit Alkalimetallen, wie Natrium oder Lithium, in flüssigen Ammoniak.^[169] Zunächst wurde die Entschützung in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von Hoyer^[164] mit Natrium durchgeführt. Obwohl die Entfernung des *N*-Tosyl-Substituenten am enantiomeren Substrat (*R*)-**80** von Hoyer *et al.* als problemlos beschrieben worden war,^[164] erwies sich die Entschützung der Amino-Gruppe in (*S*)-**80** als äußerst schwierig. Diese Reaktion war nur sehr schwer reproduzierbar und verlief meist nur mit sehr geringen Ausbeuten, wobei vorwiegend ein nicht identifizierbares Produktgemisch erhalten wurde (Schema 11). Die Schwierigkeiten bei der Desulfonierung von *N*-Tosyl-geschützten Aminen, wie (*S*)-**80**, unter Birch-Bedingungen sind weitgehend bekannt.^[169,172,173] Am häufigsten tritt dabei die Reduktion des Phenylrings, die sog. Birch-Reduktion, auf. Neuere Arbeiten zeigten jedoch, dass auch durch mildere Methoden, wie z.B. durch Magnesium im Ultraschallbad, eine Spaltung der Stickstoff-Schwefel-Bindung durchgeführt werden kann.^[172] Allerdings schlug auch dieses Verfahren fehl (Schema 11).



Schema 11. Versuche zur Abspaltung der *N*-Tosyl-Schutzgruppe in (*S*)-80.

Aufgrund der Probleme bei der Entfernung der Schutzgruppe nach der Ringöffnung und wegen der mäßigen Ausbeuten (45% Gesamtausbeute über drei Stufen) bei der Synthese des Aziridins (*S*)-79^[172] wurde nach einer geeigneten Alternative zum *N*-Tosyl-Substituenten gesucht. Als ideal erwies sich die *tert*-Butylcarbammat-Gruppe, die sich leicht unter sauren Bedingungen entfernen lässt.^[169]

Die stereoselektive Darstellung des *N*-Boc-geschützten Aziridins (*S*)-83 wurde ausgehend von der Aminosäure L-Alanin (**62**) durchgeführt. Dies hatte den Vorteil, dass das benötigte (*S*)-konfigurierte Stereozentrum nicht erst aufgebaut werden musste, sondern durch Verwendung eines Edukts aus dem 'chiral pool' *per se* vorhanden war. Im ersten Schritt der Synthese wurde die Säurefunktion in **62** zum Alkohol reduziert. Dies konnte entweder durch Umsetzung der Aminosäure **62** mit LiAlH_4 ^[174] oder durch Reaktion mit NaBH_4 und Iod^[175] durchgeführt werden. Beide Wege lieferten identische Ausbeuten an (*S*)-Alaninol [(*S*)-81]. Nach Schützen der Aminofunktion mit $\text{Boc}_2(\text{O})$ ^[176] wurde in einer intramolekularen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Abspaltung der *in situ* erzeugten *O*-Tosyl-Abgangsgruppe der drei-*exo*-tet-Ringschluss zu (*S*)-83 vollzogen (Schema 12).^[177] So wurde das *N*-Boc-Aziridin (*S*)-83 über einen effizienten Syntheseweg mit billigen Reagenzien in sehr guter Ausbeute von 90% über drei Stufen gewonnen.



Schema 12. Synthese des *N*-Boc-geschützten Aziridins (*S*)-83 ausgehend von L-Alanin (**62**).

Im Heterocyclus (*S*)-83 kamen theoretisch drei elektrophile Positionen für einen nucleophilen Angriff in Frage: die Methylene-Gruppe an C-3 (Abb. 27, orange), das höher substituierte Kohlenstoff-Atom an C-2 (Abb. 27, violett)^[166,178,179] und die Carbonyl-Funktion der Carbamat-Gruppe^[180] (Abb. 27, grün).

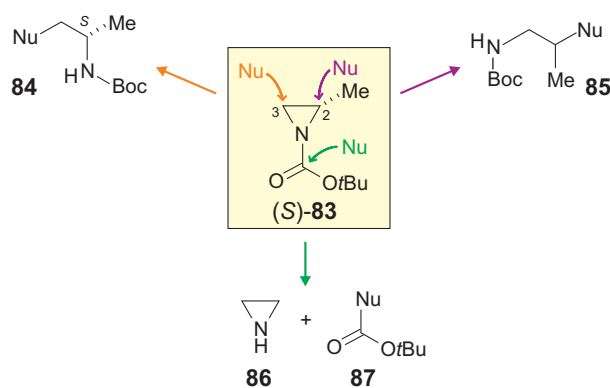
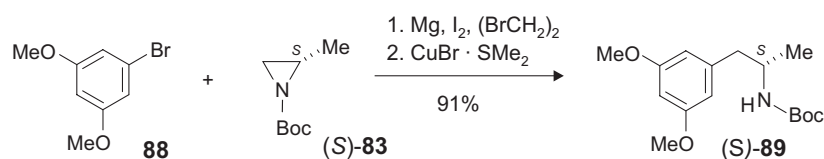


Abb. 27. Prinzipielle Möglichkeiten des nucleophilen Angriffs auf das *N*-Boc-geschützte Aziridin (*S*)-**83**.

Durch die elektronenziehenden Eigenschaften des Stickstoff-Substituenten in (*S*)-**83** lässt sich der aktivierte Heterocyclus leicht mit einer Vielzahl von Nucleophilen öffnen.^[166] Dabei ist die Regioselektivität der ringöffnenden Reaktion vergleichbar mit denen von Epoxiden.^[168,181] Obwohl aktivierte Aziridine aufgrund des Elektronenzugs des Stickstoff-Substituenten bevorzugt nach einem S_N2 -artigen Mechanismus unter Inversion geöffnet werden,^[166,182] besitzen vor allem Aziridincarbamate einen ambidenten Charakter, weshalb bei solchen Substraten die Regioselektivität des Angriffs stark von der Natur des Nucleophils beeinflusst wird. Bei der Verwendung von metallorganischen Reagenzien als Nucleophilen spielt vor allem die Eigenschaft des Metalls eine große Rolle.^[166,178,179] Setzt man z.B. 'harte' Metalle, wie Lithium ein, so erfolgt die Ringöffnung bevorzugt am höher substituierten Kohlenstoff-Atom. 'Weiche' Metallorganyle, wie z.B. Cuprate, greifen hingegen an der sterisch weniger gehinderten Position an.^[179] Eine Begründung liefert das HSAB-Prinzip nach Pearson,^[183,184] das dem höher substituierten Kohlenstoff-Atom einen 'härteren' Charakter zuschreibt als dem weniger substituierten. Durch den Einsatz eines weichen Cuprats bei der Ringöffnung des Aziridins (*S*)-**83** müsste der Angriff des Nucleophils am 'weichsten' C-Atom, also an der Methylen-Einheit (C-3, Abb. 27, orange), stattfinden, was später zum gewünschten Amin (*S*)-**70** führen würde. Die dritte Angriffsmöglichkeit des C-Nucleophils am Aziridin (*S*)-**83** (Abb. 27, grün) kann durch Verwendung der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppe in Kombination mit einer Organo-Kupfer-Verbindung als Nucleophil vermieden werden.

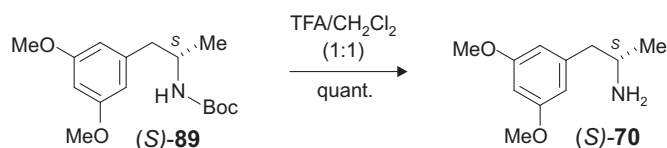
Das Cuprat wurde ausgehend von **88** durch Transmetallierung der entsprechenden Grignard-Verbindung mit einem Kupfer(I)-Salz dargestellt. Da es sich bei dem Brombenzol **88** um eine elektronenreiche Verbindung handelt, die sich nur sehr schwer in Metallorganyle überführen lässt,^[164] musste das Reaktionsgemisch refluxiert werden. Dabei bildete sich die

gewünschte Phenylmagnesium-Verbindung quantitativ. Durch die Verwendung von 3,5-Dimethoxy-brombenzol (**88**) an Stelle des *Chlor*-Derivates **78** konnte die Reaktionszeit von 12 h bei Hoyer *et al.*^[164] auf 2.5 h verkürzt werden. Erste Versuche zum katalytischen Magnesium-Kupfer-Austausch zeigten, dass sowohl CuBr als auch CuI zur Bildung des Kupferorganyls nicht reaktiv genug waren. Auch die Synthese sog. Knochel-Cuprate^[185] scheiterte. Erst mit dem reaktiveren Komplex-Salz CuBr · SMe₂ bildete sich das Cuprat und die Öffnung des Aziridins (*S*)-**83** verlief erfolgreich. Dabei erhielt man ausschließlich das gewünschte Ringöffnungsprodukt (*S*)-**89** in einer Ausbeute von 91% (Schema 13).



Schema 13. Regioselektive Ringöffnung des Aziridins (*S*)-**83** mit dem aus 3,5-Dimethoxybrombenzol (**88**) *in situ* hergestelltem Phenylcuprat unter Erhalt der Konfiguration.

Zuletzt wurde die Carbamat-Schutzgruppe durch Rühren in halbkonzentrierter Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur in quantitativen Ausbeuten problemlos entfernt (Schema 14).



Schema 14. Säurekatalysierte Entfernung der Carbamat-Schutzgruppe.

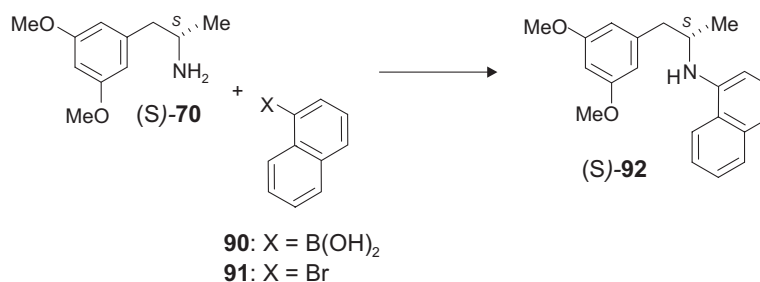
Zusammenfassend gelang die enantioselektive Darstellung des zentralen Bausteins (*S*)-**70** für die Synthese *N,C*-gekoppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide, wie z.B. des Ancistrocladiniums A (**19**), in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 83%. Die hier erarbeitete Synthesestrategie zeigt eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zu den bislang gebräuchlichen synthetischen Zugängen unserer Arbeitsgruppe zu dem häufig verwendeten Baustein (*S*)-**70** ausgehend von der Benzoesäure **78** (sieben Stufen, 28% Gesamtausbeute, Schema 5)^[162] und nach Hoyer *et al.*^[164] durch Öffnung des *N*-Tosyl-Aziridins (*S*)-**83** (fünf Stufen, 36% Gesamtausbeute). Des Weiteren konnte die neu erarbeitete Syntheseroute auch im Maßstab >5 g durchgeführt werden, wodurch der Schlüsselbaustein (*S*)-**70** nun auf schnellem Wege auch in großen Mengen erhältlich ist.

4.3.2 Studien zur *N*-Arylierung des primären Amins (*S*)-70 mit 1-Naphthyl-Verbindungen

Im Rahmen der Darstellung von Ancistrocladinium A (**19**) sollte die Verknüpfung des Amins (*S*)-70 mit der Naphthalin-Komponente **54** durch eine Übergangsmetall-vermittelte Reaktion zunächst anhand der Synthese der Modellverbindung (*S*)-92 ausgearbeitet werden (Tabelle 2).

Bei einer solchen *N*-Arylierung von aliphatischen Aminen bedient man sich üblicherweise der klassischen Ullmann-Reaktion.^[186-188] Diese Methode erfordert jedoch sehr hohe Temperaturen (>130 °C), was zu großen Einschränkungen in der Auswahl geeigneter Substrate führt. Auch durch Verwendung verschiedener Metallorganyle als Aryl-Donoren, wie Blei-,^[189,190] Bismuth-^[191,192] oder Zinnarylen,^[193] wurden aufgrund der Sensibilität der Metallverbindungen nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt. Ein entscheidender Durchbruch bei der Synthese von Arylaminen gelang erst 1997 durch die Verwendung von Arylboronsäuren in einer Ullmann-artigen Reaktion. Damit etablierten Chan^[194] und Lam^[195] ein äußerst mildes Verfahren zur Darstellung von *N*-Aryl-Verbindungen, das bei Raumtemperatur und an Luft durchführbar ist. Diese Methode wurde durch Collman *et al.*^[196,197] weiter verbessert. Sie zeigten, dass durch den Einsatz von Kupfer-Komplexen, wie [Cu(OH)·TMEDA]₂Cl₂, das Kupfer-Reagenz auch in katalytischen Mengen verwendbar ist, wodurch das Problem der Entfernung der Kupfer-Salze bei der Aufarbeitung, das besonders bei Umsetzungen im großen Maßstab vorhanden ist, beseitigt wurde. Basierend auf diesen Entdeckungen wurde bis heute eine Vielzahl unterschiedlicher Variationen der oxidativen Kupfer-katalysierten Kreuzkupplung von Aminen mit Aryl-Derivaten erarbeitet.^[198-204] Allen gemeinsam ist jedoch, dass die Kupferspezies *in situ* wieder regeneriert wird, z.B. durch Umsetzungen unter Sauerstoffatmosphäre^[196,197,201,204] oder durch Zusatz von Oxidationsmitteln^[198] wie TEMPO.

So entstand ein umfangreiches Arsenal an Möglichkeiten zur Kupplung von aliphatischen Aminen mit Aryl-Substraten, die allerdings nicht allgemein verwendbar sind, sondern auf die jeweiligen Edukte hin variiert und optimiert werden müssen.^[198] Aus diesem Grund mussten zur Synthese des sekundären Amins (*S*)-92 die idealen Reaktionsbedingungen zunächst erarbeitet werden (Tabelle 2).

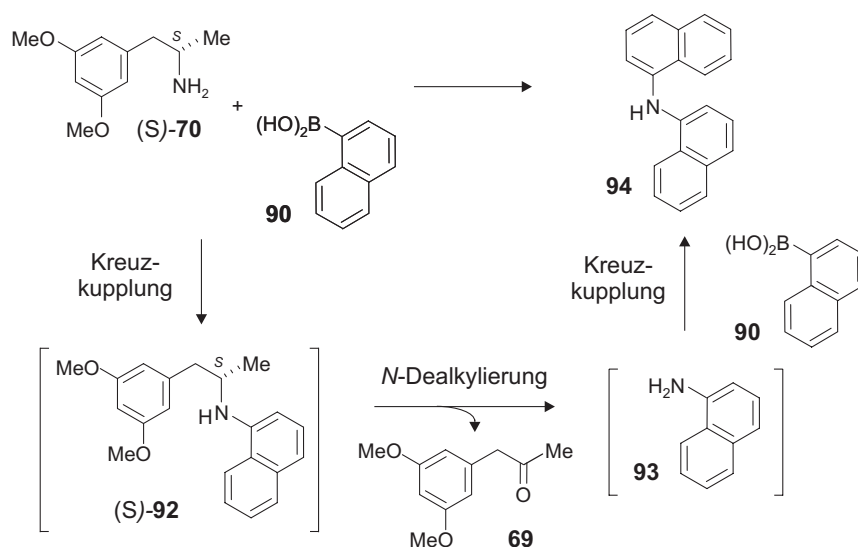
Tabelle 2. Studien zur *N*-Arylierung des primärenamins (*S*)-**70** mit den 1-Naphthyl-Derivaten **90** und **91**.

Versuch	Naphthalin-Derivat	Cu-Salz	Base	Additiv	Atmosphäre	Solvens	Ausbeute [%]
1	90	Cu(OAc) ₂	Lutidin	Myristinsäure	O ₂	Toluol	56
2	90	Cu(OAc) ₂	Lutidin	-	O ₂	Toluol	8
3	90	Cu(OAc) ₂	Lutidin	Myristinsäure	O ₂	CH ₂ Cl ₂	52
4	90	Cu(OAc) ₂	Lutidin	Myristinsäure	O ₂	Methanol	40
5	90	Cu(OAc) ₂	Lutidin	-	O ₂	Methanol	35
6	90	Cu(OAc) ₂	-	-	O ₂	Toluol	5
7	90	Cu(OAc) ₂	NEt ₃	Myristinsäure	O ₂	Toluol	41
8	90	Cu(OAc) ₂	K ₃ PO ₄	Myristinsäure	O ₂	Toluol	38
9	90	Cu(OAc) ₂	Pyridin	Myristinsäure	O ₂	Toluol	20
10	90	Cu(OAc) ₂	-	4Å-Molekularsieb	O ₂	CH ₂ Cl ₂	85
11	90	Cu(OAc) ₂	Lutidin	L-Prolin	O ₂	Toluol	8
12	90	Cu(OAc) ₂	K ₃ PO ₄	1,2-Ethandiol	O ₂	-	12
13	91	CuI	Lutidin	Myristinsäure	O ₂	Toluol	6
14	91	CuI	K ₃ PO ₄	<i>N,N</i> -Diethylsalicylamid	Luft	-	16
15	91	CuI	K ₃ PO ₄	L-Prolin	Luft	DMSO	32
16	91	CuI	K ₃ PO ₄	2-Hydroxybiphenyl	Luft	Toluol	3

Da bei Verwendung stöchiometrischer Mengen an Kupfer-Reagenz^[192,194,198] bei der Kreuzkupplung von primären Aminen aufgrund von *N*-Dealkylierungen^[204-206] nur sehr schlechte Ausbeuten zu erwarten waren, wurden nur Umsetzungen mit katalytischen Mengen an Kupfer-Salzen erprobt. Zunächst wurde die *N*-Arylierung des Amins (*S*)-**70** mit 1-Naphthylboronsäure (**90**), Kupfer(II)acetat, Myristinsäure und 2,6-Lutidin als Base unter

Sauerstoffatmosphäre durchgeführt. Buchwald erzielte mit dieser Methode sowohl für sterisch anspruchsvolle, verzweigte primäre Amine, wie auch für Phenylethylamine, gute Ergebnisse.^[201] Man erhielt das sekundäre Amin (*S*)-**92** in 56proz. Ausbeute (Tabelle 2, Versuch 1). Der Zusatz von Myristinsäure zur Reaktionsmischung erwies sich als essentiell für das Gelingen der Umsetzung in unpolaren, aprotischen Lösungsmitteln (Tabelle 2, Versuche 1-2). Dies war auf eine verbesserte Löslichkeit des Kupfer-Salzes bei Zugabe von Myristinsäure in Toluol oder CH₂Cl₂ zurückzuführen, da die Säure an das Kupfer-Atom koordinierte und somit im Vergleich zu Cu(OAc)₂ einen lipphileren Kupfer-Myristinsäure-Komplex bildete.^[201] Diese Hypothese konnte durch Versuche in polar, protischen Lösungsmitteln (Tabelle 2, Versuche 4 und 5) weiter untermauert werden. In diesen Fällen spielt die Verwendung von Myristinsäure als Komplexbildner keine wesentliche Rolle, was auf der sehr guten Löslichkeit des Cu(OAc)₂ in Methanol beruht. Umsetzungen ohne Base wie auch Variationen der Base resultierten in schlechteren Ausbeuten an sekundärem Amin (*S*)-**92** (Tabelle 2, Versuche 6-9).^[207]

Bei allen bisher genannten Reaktionen (Versuche 1-9) wurde die Bildung eines kleinen Anteils (bis zu 18%) des Dinaphthylamins **94** beobachtet (Schema 15). Dies ist darauf zurückzuführen, dass es im gebildeten Kreuzkupplungsprodukt (*S*)-**92** zu einer Kupfer-vermittelten oxidativen *N*-Dealkylierungsreaktion kommt.^[205,206] Das so entstandene 1-Naphthylamin (**93**) kann dann mit einem weiteren Äquivalent des Boronsäure-Derivats **90** zum symmetrischen Diaryl-Produkt **94** reagieren (Schema 15).^[204] Diese Nebenreaktion ist abhängig von der Menge an Kupfer-Salz und kann nur durch Verringerung des Anteils an Kupfer(II)acetat vermieden werden. Bei Verwendung von weniger als 20 mol% der Übergangsmetall-Spezies konnte zwar die Bildung des Nebenprodukts **94** verringert werden, was jedoch auch mit einer drastischen Abnahme der Ausbeute an sekundärem Amin (*S*)-**92** verbunden war.



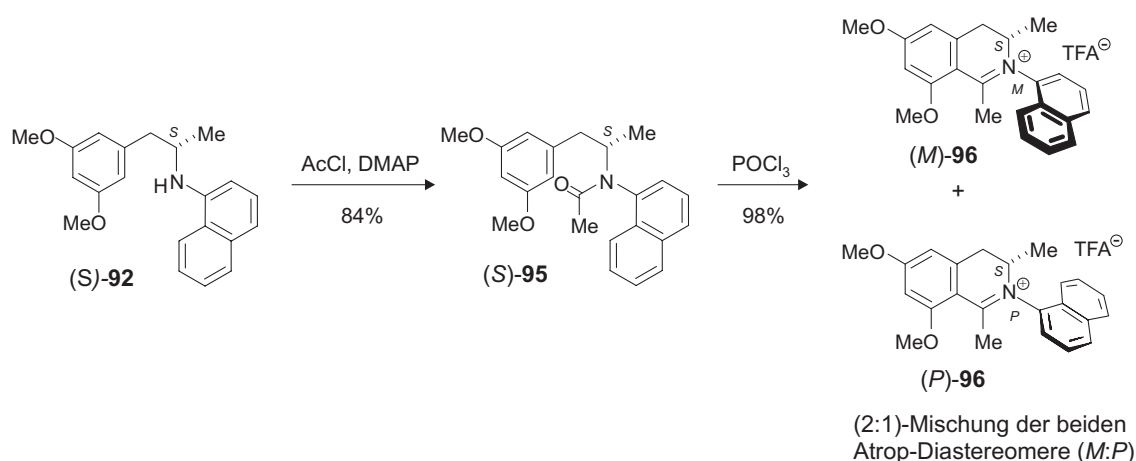
Schema 15. Nebenreaktion der Kupfer-katalysierten *N*-Arylierung des Amins **(S)-70** mit 1-Naphthylboronsäure **(90)**.

Zur Vermeidung der Bildung des symmetrischen Diarylamins **94** wurde deshalb auf eine Literaturvorschrift von Batey *et al.* zurückgegriffen, bei der als Katalysator eine geringe Menge an Kupfer(II)acetat (10 mol%) verwendet wurde. Dabei wurde das Amin **(S)-70** mit der Boronsäure **90** unter Zusatz von fein gemörsertem 4Å-Molekularsieb umgesetzt. Das Kupplungsprodukt **(S)-92** wurde so in 85proz. Ausbeute erhalten (Tabelle 2, Versuch 10). Allerdings erwies sich die Reaktion als äußerst sensitiv gegenüber der verwendeten Amin-Spezies **(S)-70**. Eine erfolgreiche Durchführung war nur möglich, wenn das Amin **(S)-70** unmittelbar vor dessen Umsetzung durch das schwach basische Amberlith-Absorberharz aktiviert wurde.

Versuche zur Variation des Komplexbildners zeigten keine signifikanten Auswirkungen auf den Reaktionsverlauf (Tabelle 2, Versuche 11-12). Auch der Austausch der Naphthylboronsäure **90** gegen das leichter erhältliche Arylbromid **91** (Versuch 13) sowie der Ersatz von Kupfer(II)acetat gegen das für Arylhalogenide besser geeignete Kupfer(I)iodid (Versuche 14-16) als Übergangsmetall-Salz lieferten nur unbefriedigende Ausbeuten an **(S)-92**. Als ideales System erwies sich die Verwendung von Kupfer(II)acetat in Kombination mit 4Å-Molekularsieb (Tabelle 2, Versuch 10) oder der Einsatz von Myristinsäure und KO*t*Bu als Base (Tabelle 2, Versuch 1).

Mit dem sekundären Amin **(S)-92** in Händen konnten nun die letzten Schritte zur Synthese des Dihydroisochinolinium-Salzes **96** vollzogen werden (Schema 16). Die *N*-Acetylierung des Amins **(S)-92** mit Acetylchlorid und DMAP ergab das Acetamid **(S)-95** in guten Ausbeuten

(84%). Die anschließende Cyclisierung unter Bischler-Napieralski-Bedingungen verlief nahezu quantitativ, wobei man die Ancistrocladinium-A-Modellsubstanz **96** als eine Mischung der beiden Atrop-Diastereomeren im Verhältnis 2:1 (*M:P*) erhielt. Diese Diastereoselektivität des Ringschlusses ($de = 33\%$) zeigte, dass das (*S*)-konfigurierte Stereozentrum an C-2 in (*S*)-**95** während der Cyclisierung die Konfiguration der Achse im Isochinolin **96** beeinflusst.



Schema 16. *N*-Acetylierung und Ringschluss zum Dihydroisochinolinium-Salz **96**.

Zur stereochemischen Charakterisierung der Produkte **96** aus der Ringschluss-Reaktion wurde das Isochinolinium-Salz **96** mittels HPLC an achiraler Phase in seine Atrop-Diastereomere getrennt (Abb. 28a) und die beiden Peaks mittels CD-Spektroskopie untersucht. Im stopped-flow-Modus wurden LC-CD-Spektren der beiden Peaks aufgenommen (Abb. 28b), die nahezu spiegelbildlich zueinander waren, obwohl es sich hier um Diastereomere und nicht um Enantiomere handelte. Dies ist oft bei axialchiralen Biaryl-Verbindungen der Fall, die zusätzlich Stereozentren besitzen.^[208] Bei Substanzen dieses Typs kann daher normalerweise nur die Absolutkonfiguration an der Achse – und nicht an den Stereozentren – mittels CD-Spektroskopie bestimmt werden, da der Chromophor der Biaryl-Einheit einen stärkeren Einfluss auf das CD-Verhalten der Verbindung hat und somit den Verlauf der CD-Kurve bestimmt.^[208] In *N,C*-gekoppelten Isochinolinium-Salzen, wie auch bei *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolinen,^[209,210] dominiert die Iminium-Kohlenstoff-Achse das CD-Spektrum.^[35] Durch Vergleich der beiden gemessenen CD-Spektren von **96** mit dem CD-Spektrum des bekannten Naturstoffs Ancistrocladinium A (**19**) konnte Peak A die (*M*)-Konfiguration und Peak B eine (*P*)-konfigurierte Achse zugeordnet werden (Abb. 28b).

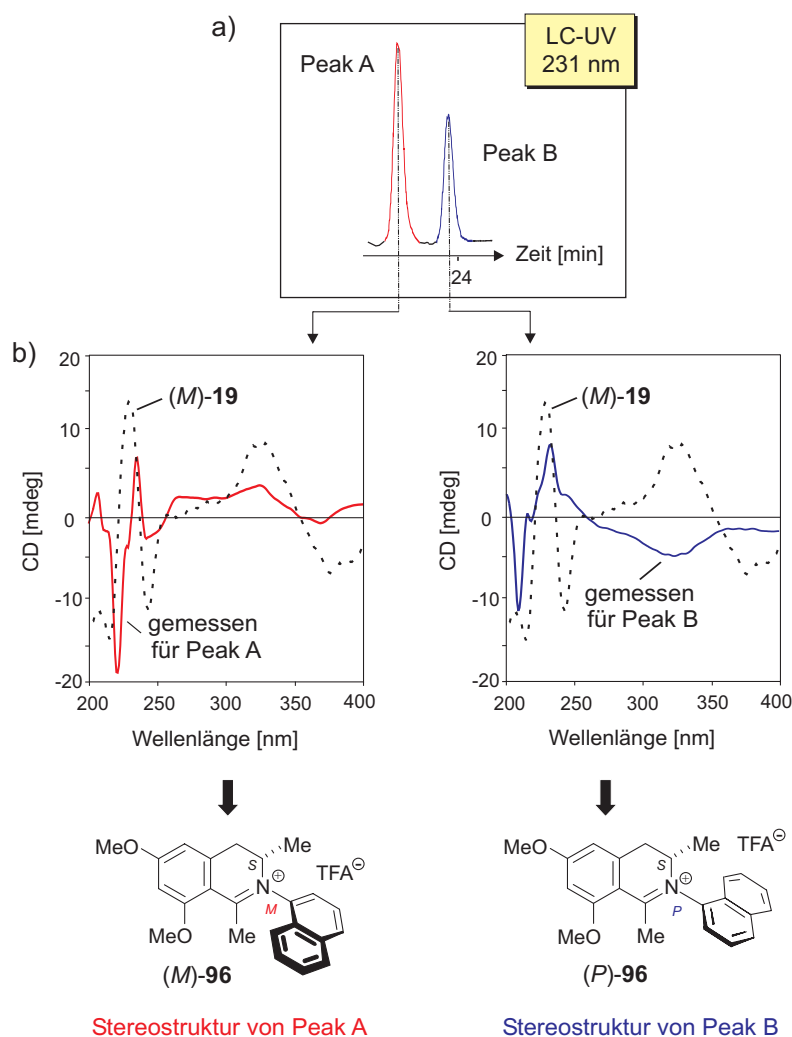


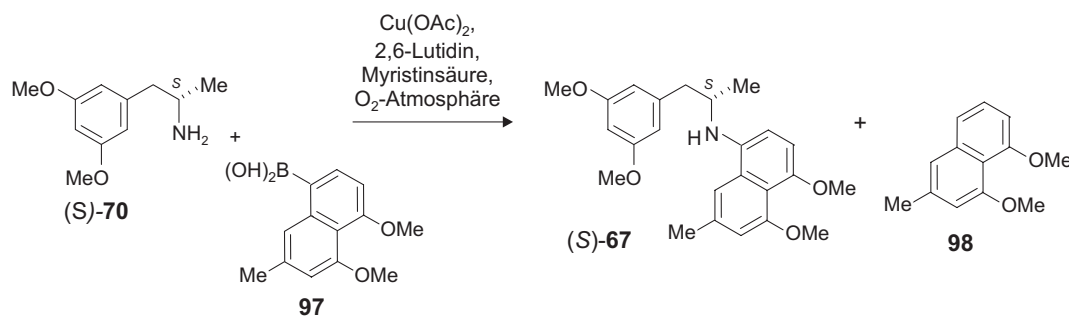
Abb. 28. Bestimmung der Absolutkonfiguration des Isochinolinium-Salzes **96** nach der Ringschluss-Reaktion unter Bischler-Napieralski-Bedingungen durch HPLC-CD-Messungen.

Somit erhielt man in der diastereoselektiven Ringschluss-Reaktion bevorzugt das (*M*)-Atrop-Diastereomer (*M*)-**96**, weshalb im Fall des hauptsächlich gebildeten (*M,S*)-Diastereomers von **96** von einem 'matched case' gesprochen werden konnte, wohingegen das (*P,S*)-Isochinolin **96** das 'mismatched'-Produkt darstellte.

4.3.3 Darstellung von Ancistrocladinium A (**19**)

Die bei der Synthese des Ancistrocladinium-A-Modells **96** ausgearbeiteten Bedingungen zur Kupfer-katalysierten *N*-Arylierung des Amins (*S*)-**70** wurden nun auf das authentische Substrat übertragen. Jedoch schlugen alle Versuche zur Kreuzkupplung der frisch

hergestellten Boronsäure **97**^[128] mit (*S*)-**70** mittels Kupfer(II)acetat und 4Å-Molekularsieb (vgl. Tabelle 2, Versuch 10) fehl. Es konnte keinerlei Umsatz der Edukte (*S*)-**70** und **97** zu dem gewünschten Produkt **67** beobachtet werden. Die Durchführung mit Kupfer(II)acetat, Myristinsäure und KO*t*Bu^[201] (vgl. Tabelle 2, Versuch 1) ergaben zwar das sekundäre Amin (*S*)-**67**, allerdings in sehr schlechter Ausbeute (6%, Schema 17). Neben den beiden Edukten wurde das Naphthalin **98**, das durch Hydrodeborierung entstand, mit einer Ausbeute von 14% isoliert.

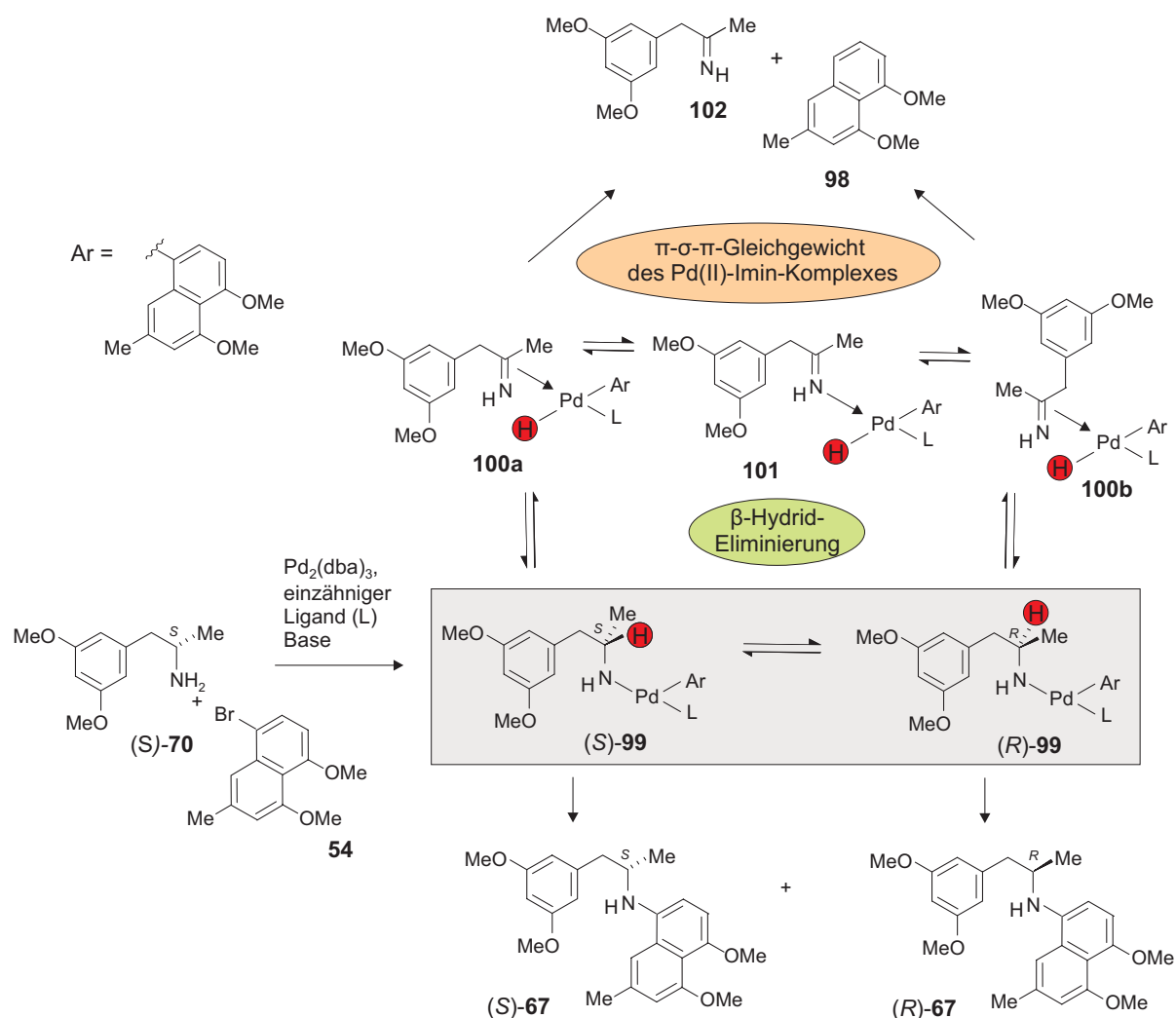


Schema 17. Kupfer-katalysierte *N*-Arylierung desamins (*S*)-**70** mit dem Naphthylboronsäure-Derivat **97**.

Daher musste für das authentische System nach einer alternativen Methode gesucht werden. Ebenfalls denkbar war die Darstellung von (*S*)-**67** in einer Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierungs-Reaktion.^[125,126] Bei Substraten, die in α -Position zum Amin-Substituenten ein Stereozentrum besitzen, birgt dieser Reaktionstyp jedoch die Gefahr des Verlusts der optischen Reinheit:^[211-213] Während des Katalysezyklus wird der Pd(II)-Amido-Komplex (*S*)-**99** gebildet, aus dem nach reduktiver Eliminierung das Produkt (*S*)-**67** entsteht (Schema 18). Trägt die Amin-Komponente jedoch ein Wasserstoffatom in β -Position zum Pd-Zentrum, so kann (*S*)-**99** in den Pd(II)-Imin-Komplex **100a** durch Übertragung dieses β -Hydrids auf das Palladium-Atom überführt werden.^[214-216] Durch reduktive Eliminierung aus dem Pd(II)-Imin-Komplex **100** entstehen als Nebenprodukte das Imin **102** und das hydrodehalogenierte Naphthalin **98**.^[125,126]

In späten Übergangsmetall-Imin-Komplexen ist jedoch die σ -Koordination durch das freie Elektronenpaar des Imin-Stickstoffs (hier **101**) gegenüber einer π -artigen Bindung des Imins an das Metallzentrum, wie in **100**, bevorzugt.^[217] Dieses Gleichgewicht zwischen π -koordiniertem Pd(II)-Imin-Komplex **100a** und dem σ -Komplex **101** ist die Grundlage für das Gleichgewicht der beiden zueinander enantiomeren Pd(II)-Amido-Spezies (*S*)-**99** und (*R*)-**99**, da in **101** das prochirale Imin über sein freies Elektronenpaar von beiden zueinander

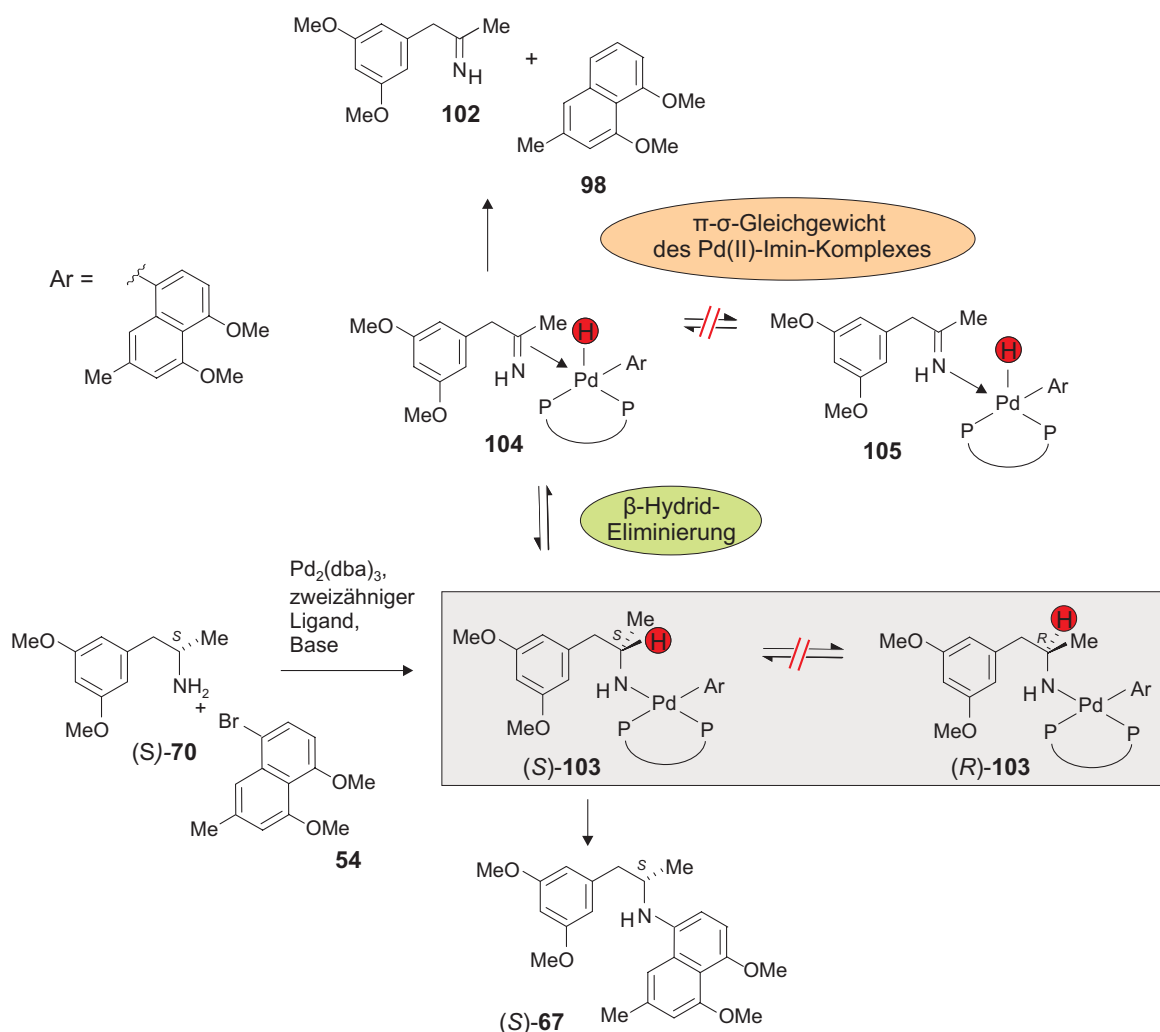
enantiotopen Seiten an das Pd-Zentrum des Komplexes gebunden sein kann.^[213] Insertion des π -koordinierten Imins in die Pd-H-Bindung von **100a** und **100b** liefert die beiden enantiomeren Pd(II)-Amido-Verbindungen (*S*)-**99** und (*R*)-**99**.^[218] Anschließende reduktive Eliminierung aus **99** ergibt eine racemische Mischung der beiden Kupplungsprodukte **67** (Schema 18).^[213]



Schema 18. Vermutlicher Mechanismus der Pd-vermittelten Racemisierung des Stereozentrums in β -Position zum Pd-Atom des Übergangsmetall-Komplexes **99** bei Verwendung von einzähnigen Liganden.

Diese Racemisierung bei Pd-katalysierten *N*-Arylierung von Aminen tritt hauptsächlich bei der Verwendung von einzähnigen Liganden, wie z.B. $\text{P}(o\text{Tolyl})_3$ und $\text{P}(t\text{Bu})_3$, auf.^[213] Verwendet man hingegen zweizählige Diphosphin-Liganden, wie BINAP oder Biphenylphosphane, so stehen auch hier der Pd(II)-Amido-Komplex **103** (Schema 19) und die π -koordinierte Pd(II)-Imin-Spezies **104** in einem Gleichgewicht zueinander. Aufgrund des

großen räumlichen Anspruchs des chelatisierenden BINAP-Liganden ist die Bildung des σ -Komplexes **105** aus sterischen Gründen unterbunden, wodurch es zu keiner Ausbildung eines facialen Gleichgewichts zwischen den beiden π -koordinierten Pd(II)-Imin-Komplexen kommt (Schema 19) und damit der Verlust an optischer Reinheit im Produkt (*S*)-**67** vermieden wird.^[125,126,213] Für die geplante Umsetzung war daher die Verwendung eines zweizähligen Liganden essentiell.

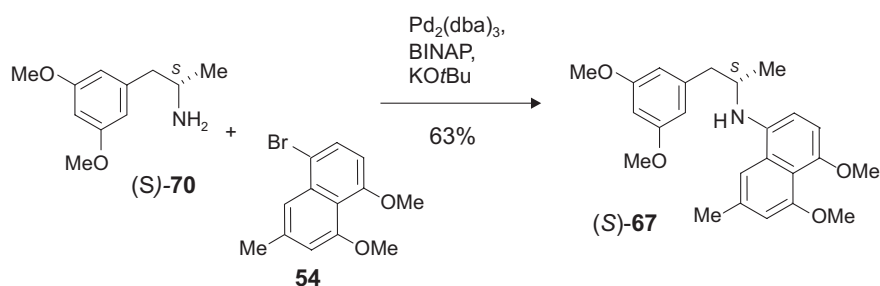


Schema 19. Mechanismus der Pd-katalysierten Kreuzkupplung des enantiomerenreinen Amins (*S*)-**70** mit dem Bromnaphthalin **54** bei Verwendung von chelatisierenden Bisphosphin-Liganden.

Buchwald *et al.* führten Studien zur intermolekularen *N*-Arylierung optisch aktiver primärer Amine durch, wobei festgestellt wurde, dass beim Einsatz von BINAP als Ligand die Enantiomerenreinheit des Edukts erhalten bleibt und gleichzeitig gute Ausbeuten auch für sterisch gehinderte Verbindungen erhalten werden können.^[213]

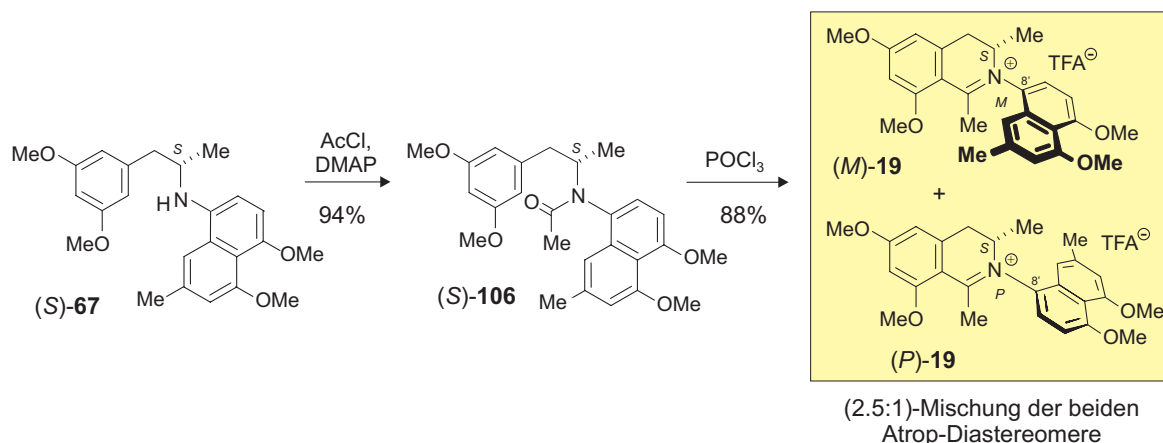
Aus diesem Grund wurde in der Synthese von Ancistrocladinium A (**19**) das Amin (*S*)-**70** mit dem Bromnaphthalin **54** und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}$ ^[219] als katalytisches System sowie KO^tBu

als Base umgesetzt (Schema 20).^[220] Dabei erhielten wir das sekundäre Amin (*S*)-**67** in 63proz. Ausbeute, was aufgrund des sterischen Anspruchs der Reaktanden ein sehr gutes Ergebnis für die Pd-katalysierte Kreuzkupplung ist. Zur Überprüfung der optischen Reinheit der Verbindung wurde das sekundären Amins (*S*)-**67** mit (*S*)-Mandelsäure kristallisiert. NMR-spektroskopische Untersuchungen des Ionenpaares zeigten nur ein Diastereomer, weshalb (*S*)-**67** aufgrund der Genauigkeit der NMR-Messungen mit einem Enantiomerenüberschuss von >96% vorliegen musste.



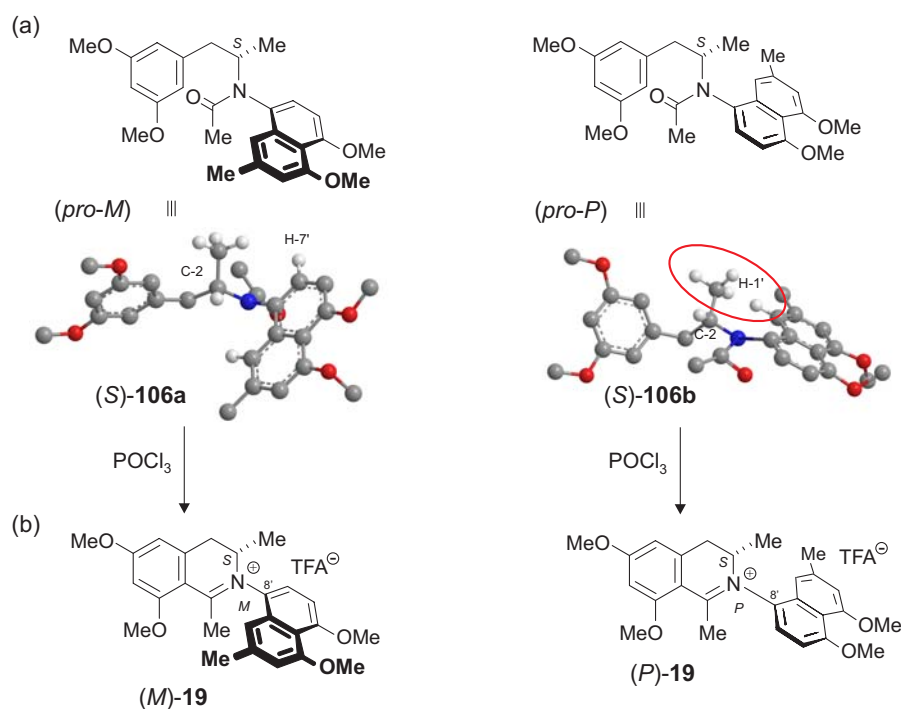
Schema 20. Pd-katalysierte *N*-Arylierung des Amins (*S*)-**70** mit dem Naphthylbromid **54** und BINAP als Liganden.

Zur Darstellung des Naturstoffs **19** wurde, analog zur Synthese der Ancistrocladinium-A-Modellverbindung **96**, zunächst das sekundäre Amin (*S*)-**67** in die entsprechende *N*-Acetyl-Verbindung (*S*)-**106** umgewandelt. Eine anschließende Cyclisierung unter Bischler-Napieralski-Bedingungen lieferte die beiden Atrop-Diastereomeren von Ancistrocladinium A (**19**) in 83proz. Ausbeute und einem Atrop-Diastereomeren-Verhältnis von 2.5:1 (*M:P*). Somit wurde die erstmalige Totalsynthese des Alkaloids **19** ausgehend von dem Amin (*S*)-**70** und dem Bromnaphthalin-Derivat **54** in drei Stufen und einer Gesamtausbeute von 52% abgeschlossen (Schema 21).^[220]



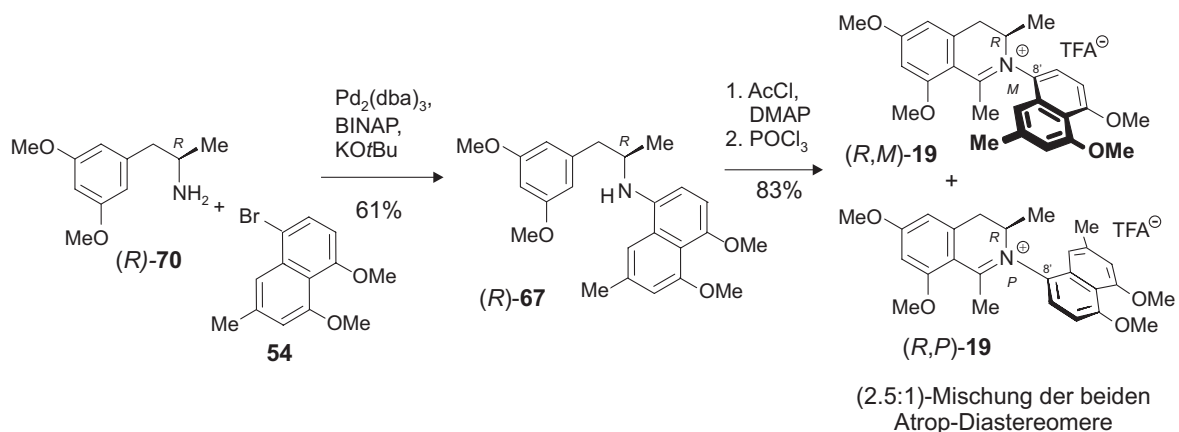
Schema 21. Fertigstellung der Synthese von Ancistrocladinium A (**19**) durch *N*-Acetylierung und Cyclisierung des sekundären Amins **(S)-106**.

Der Vergleich des offline gemessenen CD-Spektrums des synthetischen (2.5:1)-Gemisches von Ancistrocladinium A (**19**) mit der CD-Kurve des aus *A. cochinchinensis* isolierten Alkaloids **19**^[35] ergab einen identischen Verlauf der beiden Spektren. Deshalb konnte dem Hauptdiastereomer von **19** eine (*M*)-konfigurierte Iminium-Kohlenstoff-Achse zugeordnet werden. Zur Aufklärung der hauptsächlichlichen Bildung der (*M*)-konfigurierten Verbindung **19** wurden unabhängig voneinander Konformationsanalysen des Amids (*S, pro-M*)-**106** und (*S, pro-P*)-**106** auf semiempirischen PM3-Level^[221,222] durchgeführt (Schema 22). Die Ergebnisse zeigten, dass eine (*pro-M*)-Anordnung des Naphthalin-Rings in **(S)-106a** gegenüber einer (*pro-P*)-Konformation in **(S)-106b** energetisch bevorzugt ist. Grund hierfür ist die große sterische Hinderung zwischen der Methylgruppe an C-2 und dem Proton an C-1', die nur in **(S)-106b** auftritt. Das (*M*)-konfigurierte Ancistrocladinium A (**19**) wurde deshalb mit 42% *de* aus der energetisch günstigeren Konformation **(S)-106a** gebildet.



Schema 22. Für *(pro-M)*-106 und *(pro-P)*-106 berechnete Minimumstrukturen **106a** und **106b** (a) sowie die daraus entstehenden Produkte **(M)-19** und **(P)-19** nach Umsetzung mit POCl_3 (b).

Die Synthese des enantiomeren Ancistrocladiniums A [*ent*-(19)] mit (*R*)-Konfiguration an C-3 gelang, wie die Synthese des Naturstoffs, problemlos (Schema 23). Das aus D-Alanin erhältliche primäre Amin (*R*)-70 wurde in einer Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierung mit Dimethoxymethylbromnaphthalin (**54**) gekuppelt. Man erhielt das enantiomerenreine Kreuzkupplungsprodukt (*R*)-67 in guter Ausbeute (61%). *N*-Acetylierung und POCl_3 -vermittelte Ringschluss-Reaktion ergaben in einem Verhältnis von 2.5:1 (*P*:*M*) die beiden Atrop-Diastereomere von *ent*-19 mit (*R*)-Konfiguration an C-3.



Schema 23. Synthese von *ent*-Ancistrocladinium A [*ent*-(19)].

Der Vergleich der offline erhaltenen CD-Spektren von Ancistrocladinium A (**19**) und *ent*-Ancistrocladinium A [(*ent*)-**19**] zeigte zueinander spiegelbildliche Verläufe der CD-Spektren (Abb. 29). Daraus konnte geschlossen werden, dass es sich bei den beiden Verbindungen **19** und *ent*-**19** um Enantiomere handelt. Somit wurde dem Haupttrop-Diastereomer von *ent*-**19** die Konfiguration *P* und dem Minderdiastereomer eine (*M*)-Konfiguration an der Achse zugeordnet.

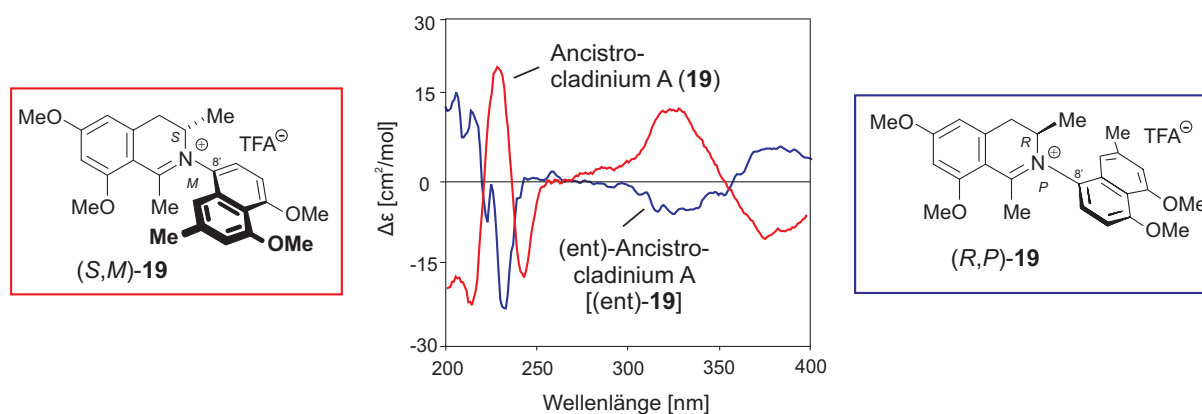
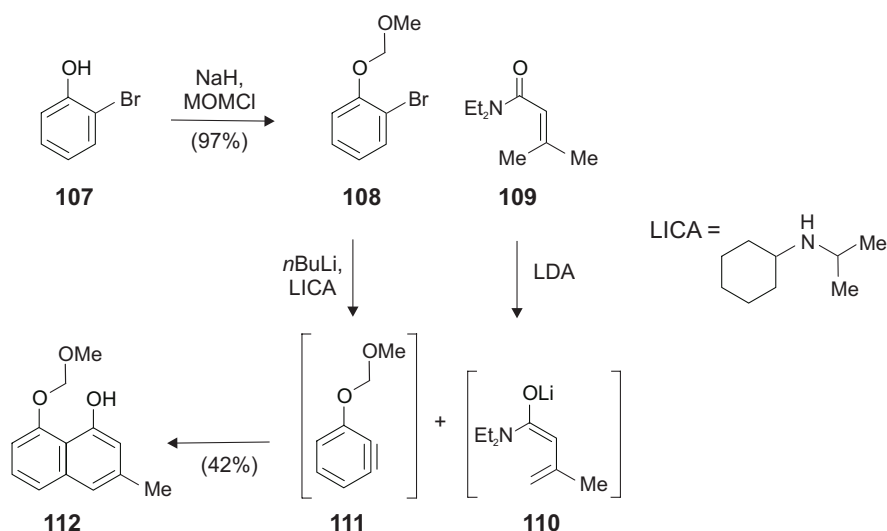


Abb. 29. Vergleich der offline gemessenen CD-Spektren von Ancistrocladinium A (**19**, rot) und (*ent*)-Ancistrocladinium A (*ent*-**19**, blau).

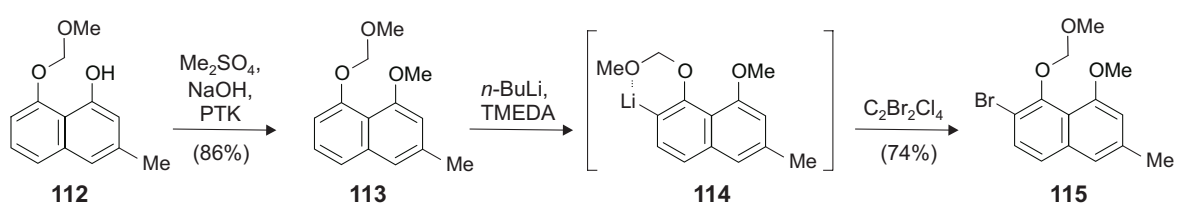
4.4 Synthese von Ancistrocladinium B (**20**)

Nach erfolgreicher Darstellung von Ancistrocladinium A (**19**) sollte nun ein analoges Synthesekonzept für die Gewinnung auch des zweiten *N,C*-gekuppelten Alkaloids, Ancistrocladinium B (**20**), angewendet werden.^[220] Dafür musste lediglich die Aryl-Komponente **54** (siehe Schema 5, S. 34) gegen das in 6-Position bromierte Naphthalin **115** ausgetauscht werden (vgl. Schema 25). Letzteres wurde ausgehend von 2-Bromphenol (**107**) dargestellt. Dazu wurde zunächst die phenolische Hydroxy-Funktion in **107** mittels Methoxymethylchlorid und NaH als Base geschützt (Schema 24). Man erhielt Verbindung **108** mit einer Ausbeute von 97%.^[223] Zum Aufbau des Naphthalin-Grundgerüsts **112** wurde, analog zur Darstellung des Aryl-Bausteins in der Dioncophyllin-B-Synthese,^[224] eine Diels-Alder-Reaktion eines Amid-Enolats **110**, das aus 3,3-Dimethylacrysäurediethylamid (**109**) generiert wurde, mit einem *in situ* aus **108** erzeugten Arin **111** gewählt (Schema 24). Die Umsetzung lieferte regioselektiv das gewünschte Hydroxynaphthalin **112** in 42% Ausbeute. Die Bildung des Regioisomers von **112** wurde nicht beobachtet.



Schema 24. Darstellung des Naphthalins **112** ausgehend von 2-Bromphenol durch Diels-Alder-Reaktion des Amid-Enolats **110** mit dem Arin **111**.

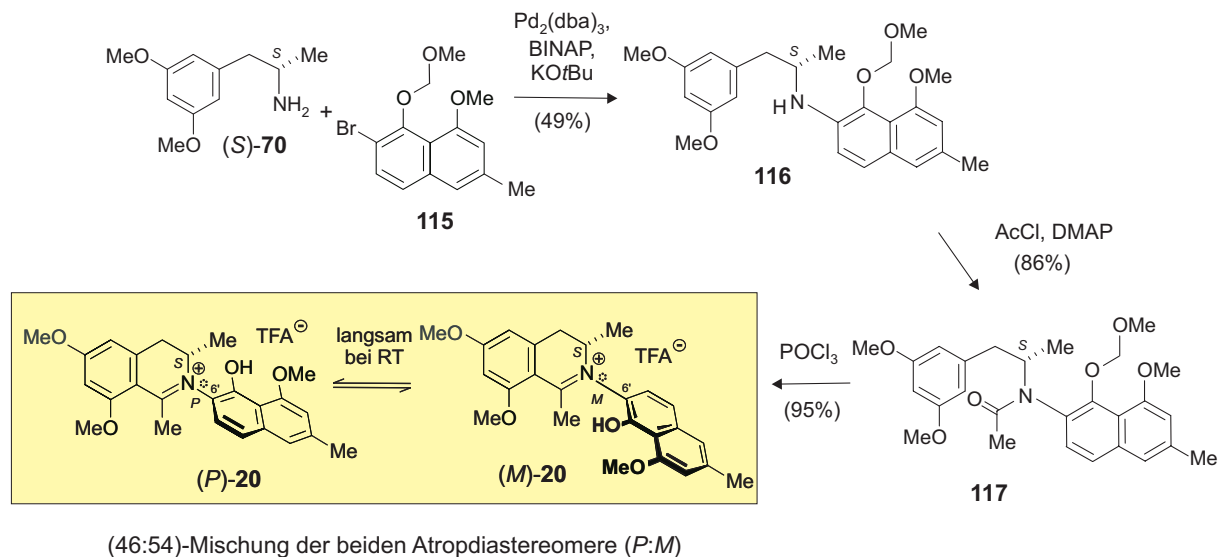
Im nächsten Schritt wurde die freie Hydroxy-Funktion in **112** durch *O*-Methylierung unter Phasentransferkatalyse geschützt, wobei man das Naphthalin **113** in 86proz. Ausbeute erhielt (Schema 25). Die Einführung des Brom-Substituenten an C-6 gelang durch eine 'Directed *ortho*-Metallation' (DoM) von **113**.^[225] Dabei wurde zunächst eine Lithiierung des Naphthalin-Rings *ortho* zur Methoxymethoxy-Gruppe durchgeführt. Die Lithium-Spezies **114** wurde anschließend *in situ* mit 1,2-Tetrachlordibrommethan abgefangen, wobei das 6-Bromnaphthalin **115** in guten Ausbeuten (74%) dargestellt wurde.



Schema 25. Regioselektive Bromierung durch 'Directed *ortho*-Metallation' (DoM) des Naphthalins **113**.

Die *N*-Arylierung des primären Amins (*S*)-**70** mit 6-Bromnaphthalin **115** unter Buchwald-Hartwig-Bedingungen verlief in moderaten Ausbeuten (49%). Die Stickstoff-Funktion des sekundären Amins (*S*)-**116** wurde mit Acetylchlorid in Gegenwart von DMAP acetyliert (86% Ausbeute). Das so erhaltene Amid (*S*)-**117** wurde dann in einer Bischler-Napieralski-Reaktion zum Dihydroisochinolinium-Salz **20** umgesetzt (Schema 25). Man erhielt so Ancistrocladinium B (**20**) in einem (46:54)-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomeren (*P*:*M*). Dies

entspricht dem thermodynamischen Gleichgewicht der Atrop-Diastereomere von **20**, das sich bei Raumtemperatur durch langsame Rotation um die konfiguratив semi-stabile Iminium-Kohlenstoff-Achse einstellt.^[35]



Schema 26. Kreuzkupplung des primären Amins (S)-70 mit dem Bromnaphthalin **115** sowie Cyclisierung des *N*-acetylierten Derivats **117** unter Bischler-Napieralski-Bedingungen zu Ancistrocladinium B (**20**).

Die Trennung der beiden Diastereomere von **20** mittels HPLC an achiraler Phase sowie die im stopped-flow-Modus aufgenommenen CD-Spektren entsprachen denen des isolierten Naturstoffs **20** (Abb. 30).

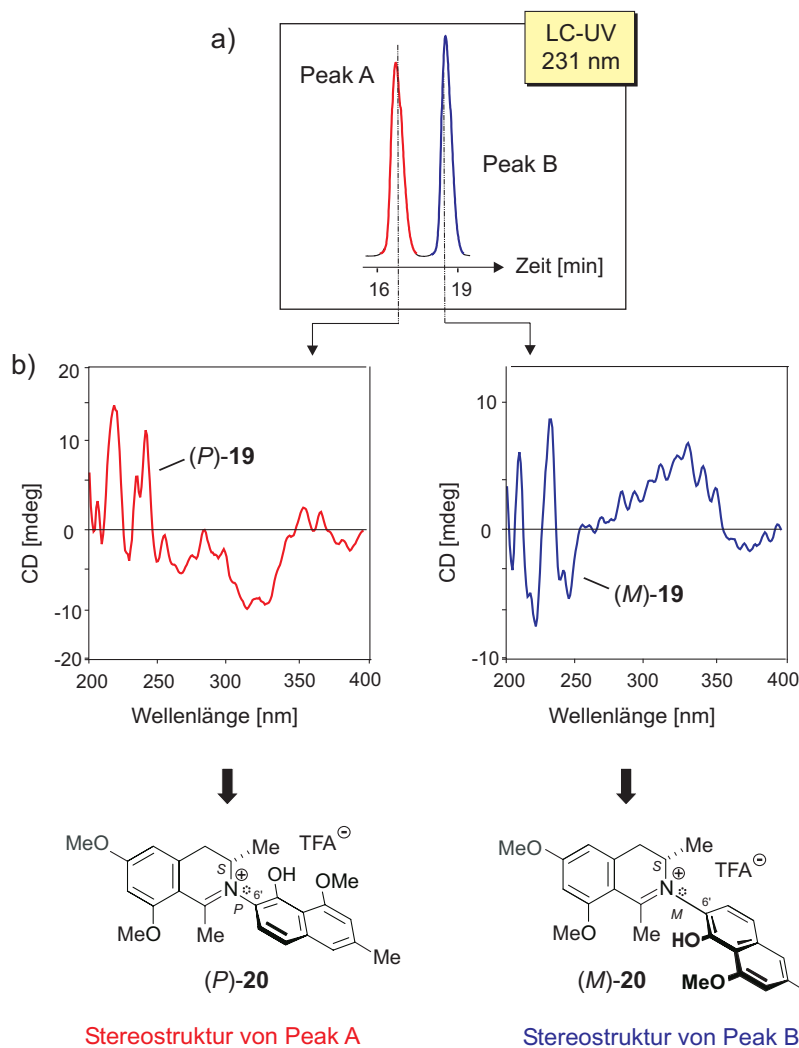


Abb. 30. Trennung der beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium B (**20**) mittels HPLC (a) und im stopped-flow-Modus aufgenommene CD-Spektren von Peak A und Peak B (b).

4.5 Synthese der potenziellen Naturstoffe 21 und 22

Bislang wurden nur Vertreter des neuartigen *N,C*-Kupplungstyps in der Natur gefunden, deren Naphthalin-Reste entweder an C-6' oder an C-8' mit dem Stickstoff des Isochinolin-Teils verbunden sind. Zur gezielten Suche nach den beiden ebenfalls denkbaren Verknüpfungsarten (*N,1'*- und *N,3'*-Kupplungstyps, Abb. 31) in den Pflanzen sollten nach dem bereits etablierten Synthesekonzept (Schema 5, S. 34) die potenziellen Naturstoffe **21** und **22** erschlossen werden.^[220]

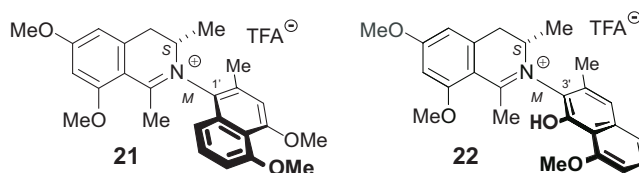
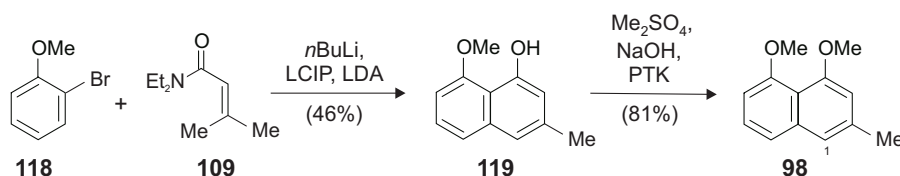


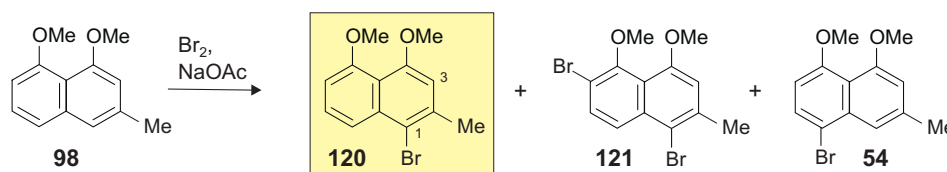
Abb. 31. Die beiden potenziellen Naturstoffe **21** und **22**.

Zur Darstellung des Isochinolinium-Salzes des *N,1'*-Kupplungstyps **21** musste zunächst ein Zugang zum entsprechenden Bromnaphthalin-Derivat **120** erarbeitet werden (Schema 28). Dabei wurde zunächst die Hydroxy-Verbindung **119** mittels einer Diels-Alder-Reaktion nach Watanabe *et al.*^[226] aufgebaut (Schema 27). Man erhielt **119** in guten Ausbeuten (46%). Die Bildung von regioisomeren Produkten zu **119** konnte nicht beobachtet werden. Anschließende *O*-Methylierung lieferte das Dimethoxynaphthalin **98** in 81proz. Ausbeute.



Schema 27. Darstellung des 4,5-Dimethoxy-2-methylnaphthalins (**98**).

Das Naphthalin **98** musste nun an C-1 regioselektiv bromiert werden. Die Wahl fiel dabei auf eine elektrophile aromatische Substitution. Vorteil dieses Reaktionstyps für die Synthese des Bromnaphthalins **120** war, dass die Substitution im Naphthalin-Derivat **98** bevorzugt am elektronenreicheren Ring und *ortho* oder *para* zu den Methoxygruppen stattfinden sollte. Die konkurrierende Position an C-3 war des Weiteren gegenüber der an C-1 für die Einführung des Brom-Substituenten sterisch benachteiligt. Der Grund hierfür waren die beiden *ortho*-Substituenten (OMe an C-4 und Me an C-2), die eine Annäherung des Brom-Elektrophils an das Kohlenstoffatom C-3 stark erschwerten. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen durch *in situ* entstehendes Hydrogenbromid war es nötig, die Reaktion in einer mit Natriumacetat gepufferten Lösung durchzuführen. Zur selektiven Bromierung von **98** mussten die idealen Reaktionsbedingungen zunächst erarbeitet werden, wobei es galt, die eingesetzten Molverhältnisse an elementarem Brom und Natrium-Salz sowie Temperatur und Reaktionszeit optimal aufeinander abzustimmen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Regioselektive Bromierung des Naphthalins **98** mittels elektrophiler aromatischer Substitution.

Versuch	Br_2	NaOAc	Zeit	Temperatur	Verhältnis der Produkte (98:120:121:54)
1	1.0 Äquiv.	1.0 Äquiv.	2 h	-40 °C	6:1:0:0
2	1.0 Äquiv.	1.0 Äquiv.	4 h	-40 °C	2:1:0:0
3	1.0 Äquiv.	1.0 Äquiv.	7 h	-40 °C	0.7:1:0:0
4	1.0 Äquiv.	1.0 Äquiv.	12 h	-40 °C	0.5:1:1:0
5	1.3 Äquiv.	1.0 Äquiv.	4 h	-40 °C	komplexe Mischung
6	1.2. Äquiv.	1.2 Äquiv.	6 h	-40 °C	1:1:0.5:0
7	1.2 Äquiv.	1.2 Äquiv.	16 h	-40 °C	1:0.4:1:0
8	1.0 Äquiv.	1.0 Äquiv.	4 h	0 °C	1:0.5:0:2
9	1.1 Äquiv.	1.2 Äquiv.	7 h	-40 °C	0.1:1:0.2:0

Die Erarbeitung der optimalen Reaktionsparameter zur Synthese von 1-Bromnaphthalin **120** wurde durch ein identisches Laufverhalten von Edukt **98** und Produkt **120** in diversen Laufmittelgemischen erschwert: So war keine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie möglich, weshalb zur Überprüfung des Reaktionsverlaufs auf $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen zurückgegriffen werden musste. Die Umsetzung von **98** mit jeweils einem Äquivalent Brom und Natriumacetat zeigte bei Kontrolle nach zwei, vier und sieben Stunden (Tabelle 3, Versuche 1-3) eine stetige Abnahme an Edukt bei gleichzeitiger Zunahme des Produkts **120**. Erst nach zwölf Stunden Reaktionszeit konnte die Bildung des Dibromnaphthalins **121** nachgewiesen werden (Tabelle 3, Versuch 4), das sich problemlos säulenchromatographisch vom 1-Bromnaphthalin-Edukt-Gemisch abtrennen ließ. Im nächsten Schritt (Tabelle 3, Versuch 5) wurde die Konzentration an Brom erhöht. Ziel war die vollständige Umsetzung des chromatographisch zu **120** identischen Naphthalins **98**. Allerdings erhielt man ein unidentifizierbares Produktgemisch. Durch eine gleichzeitige Steigerung der Äquivalente an Brom und Natriumacetat (Tabelle 3, Versuche 6 und 7) wurde der Anteil an dibromiertem Produkt **121** gesteigert, allerdings befand sich weiterhin

unsubstituiertes Naphthalin **98** in der Reaktionsmischung. Auch eine Erhöhung der Temperatur (Tabelle 3, Versuch 8) brachte nicht das erhoffte Ergebnis. Bei Durchführung unter Eiskühlung bildete sich ein erheblicher Anteil des Regioisomers **54**. Nur durch Zugabe eines geringen Überschusses an Brom (1.1 Äquiv.) und Natriumacetat (1.2 Äquiv.) wurde nach sieben Stunden Reaktionszeit bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ laut NMR-Spektroskopie des Rohproduktes ein zufriedenstellendes (0.1:1:0.2)-Verhältnis (**98**:**120**:**121**) erhalten (Tabelle 3, Versuch 9). Aufarbeitung der Reaktionsmischung und Reinigung mittels Säulenchromatographie lieferten schließlich das 1-Bromnaphthalin **120** in guter Ausbeute (87%).

Die Regioselektivität der elektrophilen aromatischen Bromierung von **98** wurde durch NOE-Wechselwirkungen der Serie Me-2 – H-3 – OMe-4 und OMe-5 – H-6 – H-7 – H-8 eindeutig bestätigt (Abb. 32).

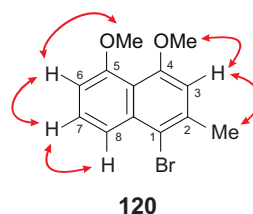
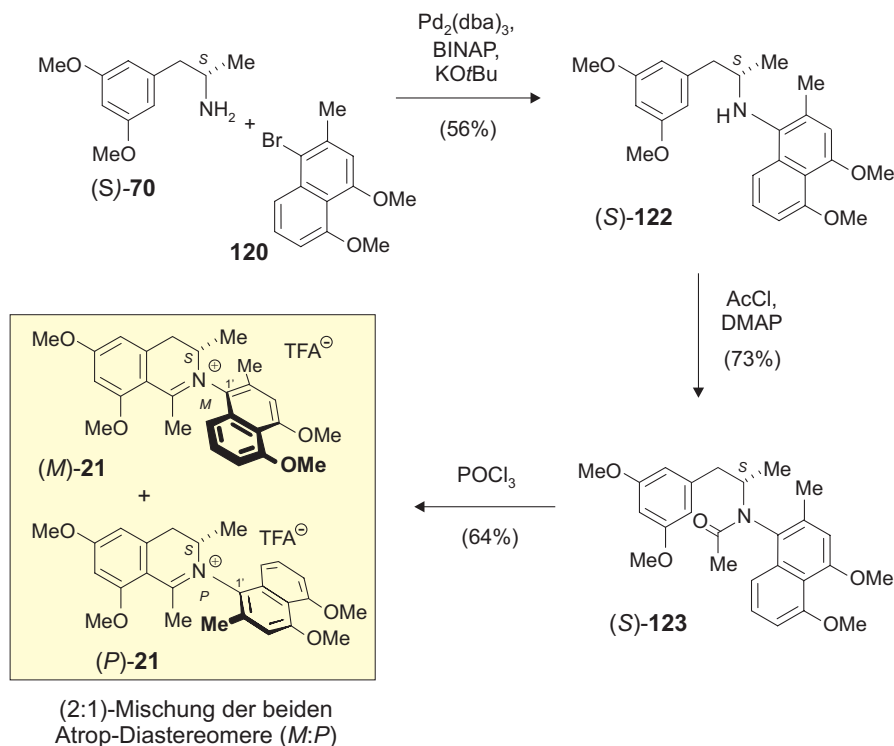


Abb. 32. NOE-Wechselwirkungen (rote Pfeile) zur Bestimmung der Regioselektivität der Bromierung im Naphthalin **120**.

Eine Herausforderung bei der Synthese des *N,1'*-gekuppelten Naphthyldihydroisochinolins **21** war die Verknüpfung des Amins (*S*)-**70** mit dem Naphthalin-Teil **120**. Aufgrund der Methylgruppe in *ortho*-Stellung zum reagierenden Kohlenstoffatom ist der sterische Anspruch des Substrates **120** im Vergleich zur Synthese von Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**) deutlich erhöht (vgl. Kapitel 4.3 und 4.4). Da es sich bei der Pd-katalysierten *N*-Arylierung von Aminen um einen Reaktionstyp handelt, der sehr empfindlichen ist gegenüber der Verwendung sterisch anspruchsvoller Substrate,^[213] wurde bei der Synthese des sekundären Amins (*S*)-**122** mit einer deutlich geringeren Ausbeute gerechnet.

Aufarbeitung der Pd-katalysierten Umsetzung des Amins (*S*)-**70** mit dem Bromnaphthalin **120** nach zwei Tagen bestätigte diese Vermutung. Es wurden nur 31% an Produkt (*S*)-**122** erhalten. Die Ausbeute konnte jedoch bis auf gute 56% gesteigert werden, indem nach zwei Tagen nochmals $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und BINAP zur Reaktionsmischung gegeben und weitere 24 h refluxiert wurde (Schema 28). Umsetzung des Amins (*S*)-**122** mit Acetylchlorid und anschließende Cyclisierung des erhaltenen Amids (*S*)-**123** lieferte in 47proz. Ausbeute über

zwei Stufen das *N*,1'-gekoppelte Naphthyldihydroisochinolin **21** in einem Atrop-Diastereomerenverhältnis von 2:1.



Schema 28. Darstellung des *N*,1'-gekoppelten Naphthyldihydroisochinolinium-Salzes **21**.

NOESY-Experimente zeigten im Hauptdiastereomer **21a** eine Korrelation zwischen dem Proton an C-8' und dem oberhalb der Molekülebene stehenden H-3, sowie zwischen den Protonen der Methylgruppe an C-3, die aufgrund der (*S*)-Konfiguration des Stereozentrums an C-3 hinter der Molekülebene liegt, und den Protonen des Me-2'-Substituenten (Abb. 33, links). Da somit die jeweiligen Spinsysteme auf derselben Molekülseite liegen müssen, wurde daraus geschlossen, dass sich im bevorzugt gebildeten Atropisomer **21** der große Teil der Naphthalin-Hälfte über der Molekülebene befindet. Die Biarylachse liegt somit in **21a** (*M*)-konfiguriert vor (Abb. 33).

Bei der Minderkomponente **21b** handelte sich um das Epimer zu **21a**, also um ein *N*,1'-gekoppeltes Isochinolinium-Salz mit einer (*P*)-konfigurierten Hetero-'Biaryl'-Achse. Dies wurde durch die NOE-Wechselwirkungen zwischen H-3 und Me-2' sowie zwischen Me-3 und H-8' nachgewiesen (Abb. 33, rechts).

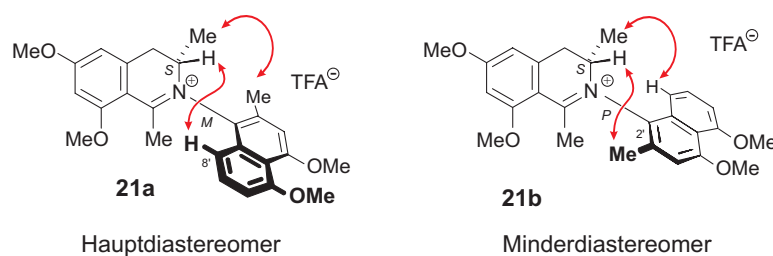


Abb. 33. Wichtige NOE-Wechselwirkungen (rote Pfeile) zur Bestimmung der relativen (und damit auch der absoluten) Achsenkonfiguration der beiden Atrop-Diastereomere von **21**.

Des Weiteren sollte die ermittelte Absolutkonfiguration der Kohlenstoff-Iminium-Achse in **21** mittels CD-Spektroskopie und quantenchemischer CD-Rechnungen bestätigt werden. Dazu wurden die beiden Atrop-Diastereomere von **21** per HPLC an achiraler Phase getrennt (Abb. 34a). Die erhaltenen HPLC-UV-Peaks (Peak A und Peak B; Abb. 34a) zeigten bei LC-CD-Messungen im stopped-flow-Modus (Abb. 34b) einen nahezu spiegelbildlichen Verlauf der CD-Spektren. Der neuartige Kupplungstyp von **21** (*N,1'*) machte eine empirische Interpretation der CD-Spektren zur Zuordnung der Achsenkonfiguration der beiden Diastereomere von **21** unmöglich, weshalb von Y. Hemberger^[227] quantenchemische CD-Rechnungen durchgeführt wurden. Wie Abbildung 34b zeigt, korreliert das gemessene CD-Spektrum von Peaks A gut mit der für (*M*)-**21** berechneten Kurve (links), während sich die für (*P*)-**21** berechnete CD-Kurve hierzu spiegelbildlich verhielt. Somit konnte dem schneller eluierenden Enantiomer (Peak A) die absolute Konfiguration *M* und dem langsameren (Peak B) die Achsenkonfiguration *P* zugeordnet werden (Abb. 34). Dies gelang jedoch erst, als das Lösungsmittel in die quantenchemische Voraussage^[228] der CD-Kurven mit einbezogen wurden. Berechnungen in der Gasphase hingegen ergaben keine eindeutige Übereinstimmung der gemessenen und der gerechneten Spektren.^[229]

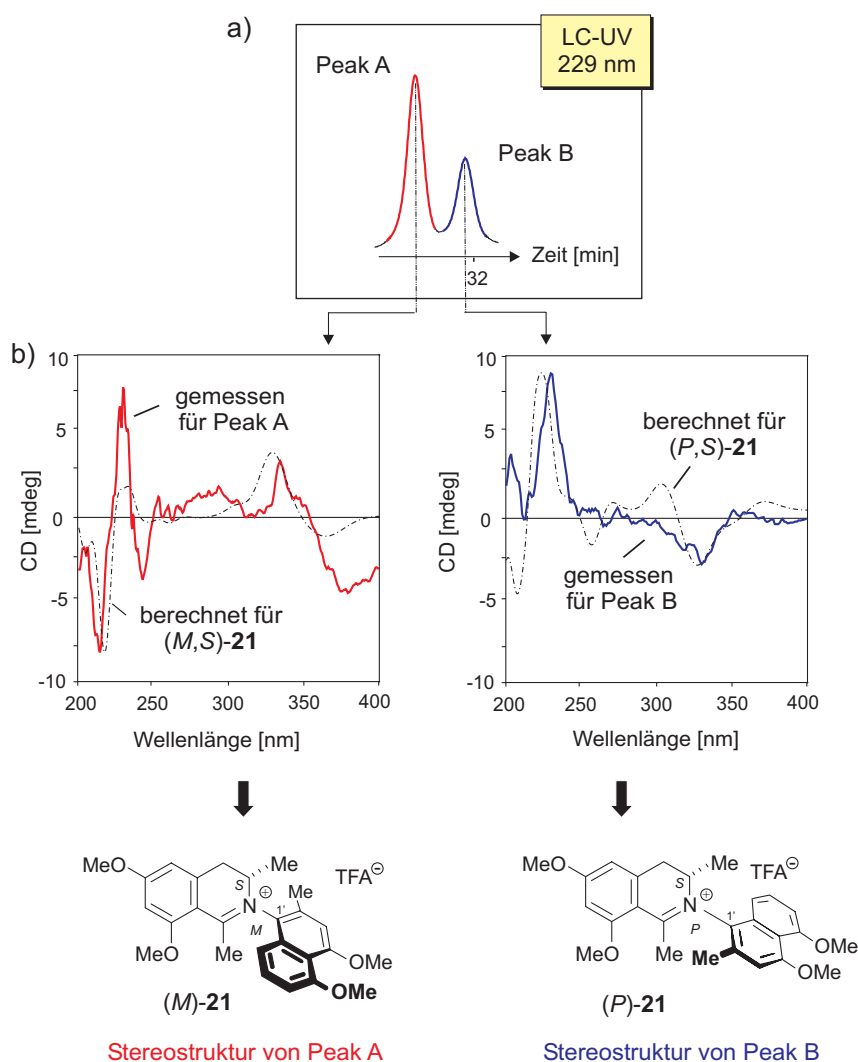


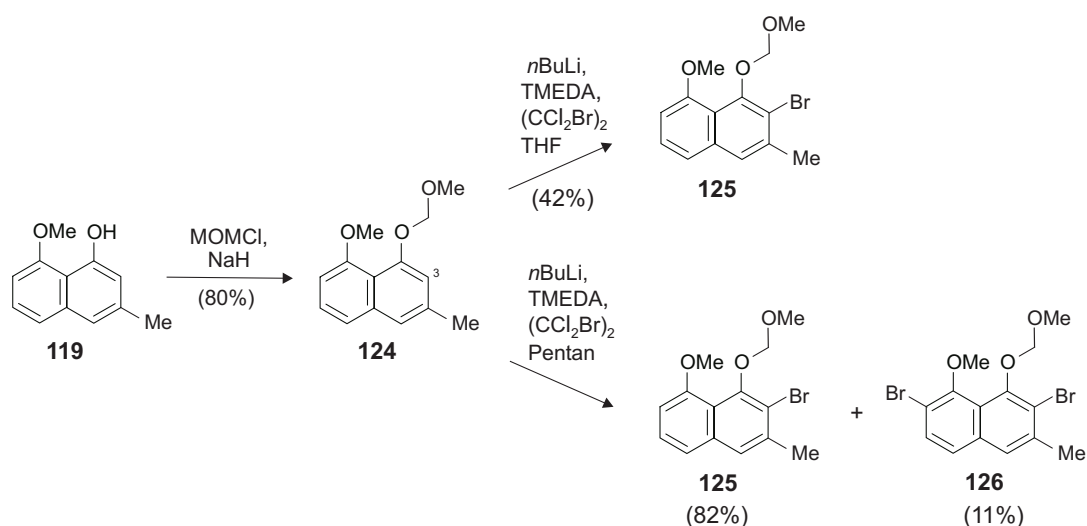
Abb. 34. Trennung der beiden Atrop-Diastereomere des *N*,1'-gekoppelten Naphthyl-dihydroisochinolinium-Salzes **21** mittels HPLC an achiraler Phase (a) sowie Vergleich der im stopped-flow-Modus gemessenen CD-Spektren der Peaks A und B mit den quantenchemisch berechneten CD-Kurven (b).

Die zur Synthese des *N*,3'-verknüpften Dihydroisochinolinium-Salzes **22** (Abb. 31) benötigte Naphthalin-Komponente **125** wurde ausgehend von dem Hydroxynaphthalin **119** erhalten, das bereits im Zuge der Synthese des *N*,1'-gekoppelten Isochinolins **21** dargestellt worden war (siehe Schema 27). Zur Bereitstellung des Edukts **125** musste nun ein Brom-Substituent an C-3 in Verbindung **124** eingeführt werden. Da mit DoM-Reaktionen zur aromatischen Bromierung *ortho* zu einer Sauerstoff-Funktion bereits sehr gute Erfahrungen bei der Synthese von Ancistrocladinium B (**20**, siehe Kapitel 4.4) gemacht worden waren, sollte diese Methode auch hier angewendet werden.

Die dirigierende MOM-Gruppe wurde zunächst durch Umsetzung des Hydroxynaphthalins **119** mit Methoxymethylchlorid und NaH als Base eingeführt (Schema

29). Das MOM-geschützte Naphthalin **124** wurde in guten Ausbeuten (80%) erhalten. Die Verbindung **124** wurde mit *n*-Butyllithium deprotoniert und das lithiierte Naphthalin mit 1,2-Tetrachlordibromethan in THF abgefangen. So erhielt man das 3-Bromnaphthalin **125** in 42proz. Ausbeute zusammen mit nicht umgesetztem Substrat **124**. Da das Monobromnaphthalin **125** und sein Edukt **124** ein identisches chromatographisches Verhalten in unterschiedlichen Laufmitteln aufwiesen, konnte keine Trennung der beiden Verbindungen voneinander erzielt werden.

Variationen der Versuchsbedingungen ergaben, dass bei Einsatz eines leichten Überschusses an *n*-Butyllithium und Tetrachlordibromethan eine dibromierte Naphthalin-Spezies **126** gebildet wurde, die sich säulenchromatographisch gut von dem Monobromderivat **125** und dem Edukt **124** trennen ließ. Ein weiterer Durchbruch bei der Einführung eines Brom-Substituenten an C-3 wurde durch die Verwendung eines apolaren Lösungsmittels, hier *n*-Pentan, anstelle des polaren Ethers THF erzielt. Grund hierfür war, dass *n*-Pentan im Gegensatz zu polaren Verbindungen, wie THF, nicht in der Lage ist, eine Solvenshülle um das *n*-Butyllithium auszubilden, weshalb die Nucleophilie des Lithierungsreagenzes erhöht wird und gleichzeitig dessen Größe abnimmt.^[230] Die Abstraktion des Protons an C-3 in **124** war dadurch stark erleichtert. Somit erhielt man durch den Einsatz von 1.5 Äquiv. *n*-Butyllithium und 1.6 Äquiv. 1,2-Tetrachlordibromethan in abs. *n*-Pentan das 3-Bromnaphthalin **125** in sehr guter Ausbeute (82%, Schema 29).



Schema 29. Synthese des in 3-Position bromierten Naphthalins **125** durch 'directed *ortho*-Metallation'.

Die Regioselektivität der DoM-Reaktion wurde durch die Aufnahme von NOESY-Spektren bestimmt. NOE-Korrelationen der Reihenfolge $\text{CH}_2\text{OMe} - \text{CH}_2\text{OMe} - \text{OMe-5} - \text{H-6} - \text{H-7} - \text{H-8} - \text{H-1} - \text{Me-2}$ bewiesen zweifelsfrei eine Bromierung des aromatischen Rings an C-3 (Abb. 35).

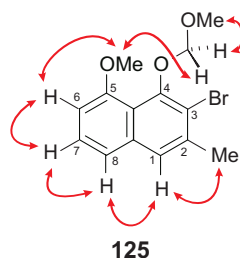
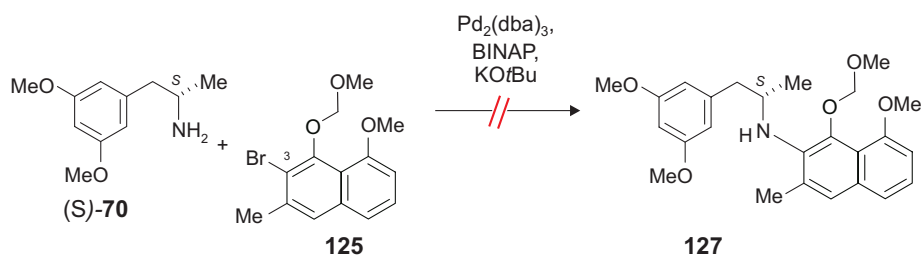


Abb. 35. NOE-Wechselwirkungen (rote Pfeile) zur Bestimmung der Regioselektivität des Produktes **125** der Bromierung.

Eine Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung des 3-Bromnaphthalins **125** mit dem primären Amin (*S*)-**70** zeigte keinerlei Reaktion zu dem gewünschten sekundären Amin (*S*)-**127** (Schema 30). Auch Variationen der Base und des Liganden sowie ein Wechsel des Lösungsmittels ergaben keine Verbesserung. Es wurden lediglich die beiden Edukte (*S*)-**70** und **125** reisoliert.

Eine mögliche Ursache hierfür liegt in der großen sterischen Hinderung der 3-Position im Naphthalin **125**. Durch die Anwesenheit sowohl einer Methyl- wie auch einer MOM-Gruppe kommt es zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen des großen Metallatoms des katalytischen Systems und der beiden *ortho*-Substituenten des reaktiven Zentrums, weshalb keine Insertion des Pd-Atoms in die C-3-Br-Bindung und somit auch keine Bildung des Produkts **127** stattfindet. Für diese Hypothese spricht zusätzlich die Tatsache, dass kein Hydrodebromierungsprodukt gefunden werden konnte, dessen Bildung eine Insertion des Palladiums vorausgegangen sein müsste.

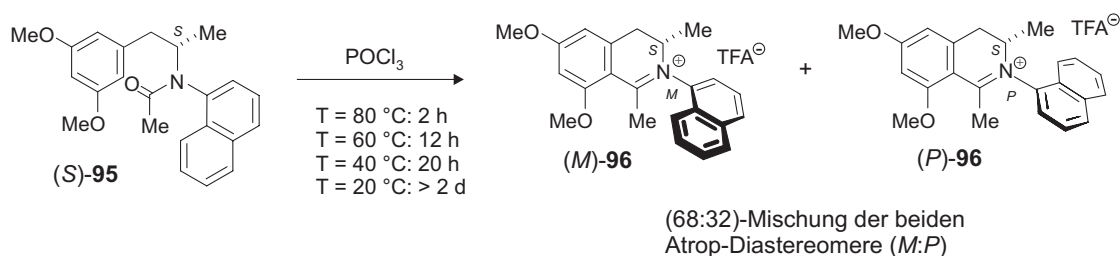


Schema 30. Versuch zur Pd-katalysierten Kreuzkupplung des primärenamins (*S*)-**70** mit dem in 3-Position bromierten Naphthalin **125**.

5 Studien zur atropselektiven Totalsynthese *N,C*-gekoppelter Naphthyl-dihydroisochinolinium-Salze

Bei der Synthese *N,C*-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze, wie z.B. Ancistrocladinium A (**19**) sowie dessen Modell **96**, zeigte sich, dass die Konfiguration der während der Ringschluss-Reaktion erzeugten Hetero-'Biarylachse' von der Absolutkonfiguration des Stereozentrums an C-3 beeinflusst wird (Kapitel 4.3.2). Die Frage, die sich daraus ableitete, war nun, ob es möglich ist, die Reaktionsbedingungen des Ringschlusses so zu wählen, dass selektiv nur eines der beiden Diastereomere gebildet wird. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit der Edukte sollte zunächst das Ancistrocladinium-A-Modell **96** und nicht der Naturstoff **19** selbst zur Erarbeitung einer atropselektiven Bischler-Napieralski-Reaktion verwendet werden.

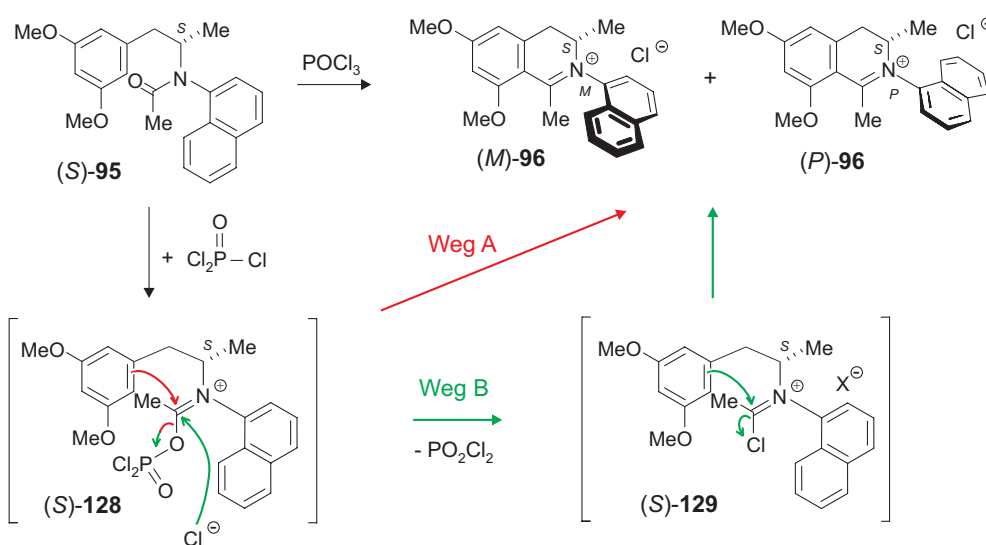
Bei der Cyclisierung des Acetamids (*S*)-**95** mit Phosphorylchlorid in siedendem Acetonitril erhielt man bereits nach einer Stunde das Isochinolinium-Salz **96** in einer (68:32)-Mischung seiner beiden Isomere zu Gunsten des (*M*)-Atrop-Diastereomers (36% *de*, siehe Kapitel 4.3.1).^[207] Zunächst wurde untersucht, ob bei Erniedrigung der Temperatur eine Erhöhung der Diastereoselektivität des Ringschlusses zu beobachten ist. Deshalb wurden Umsetzungen bei 20-80 °C durchgeführt (Schema 31), die zeigten, dass die Reaktionszeit – wie erwartet – bei Verringerung der Temperatur stark zunahm, während sich das Diastereomerenverhältnis des Produktes **96** nicht veränderte. Die Reaktionstemperatur hatte somit keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität des Ringschlusses.



Schema 31. Bischler-Napieralski-Reaktion des Acetamids (*S*)-**95** mit POCl_3 bei verschiedenen Temperaturen.

Die erste atropselektive Totalsynthese *N,C*-gekoppelter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze, wie **96**, sollte mittels einer asymmetrischen Bischler-Napieralski-Cyclisierung erzielt werden.

Bis heute findet man in der Literatur keine eindeutigen Beweise zum Mechanismus der Bischler-Napieralski-Reaktion.^[231,232] Es wird jedoch postuliert, dass bei der Umsetzung von Amiden, wie (*S*)-**95**, mit POCl₃ ein Iminium-Phosphor-Derivat, analog zu (*S*)-**128**, unter Abspaltung eines Chlorid-Ions gebildet wird (Schema 32). Die Zwischenstufe (*S*)-**128** könnte dann auf zwei unterschiedlichen Wegen weiterreagieren: Zum Einen kann es selbst bereits als Schlüsselintermediat fungieren und direkt durch eine elektrophile Cyclisierung zum Produkt **96** abreagieren (Schema 32, Weg A, rot). Zum Anderen wäre ein Angriff des Chlorid-Ions unter Entstehung eines sehr reaktiven Chloriminium-Salzes (*S*)-**129** möglich. Dieses sollte dann durch einen nucleophilen Angriff auf das Iminium-Kohlenstoffatom ebenfalls in das Isochinolinium-Salz **96** umgewandelt werden können (Schema 32, Weg B, grün).



Schema 32. Vermutlicher Mechanismus der Bischler-Napieralski-Cyclisierung zur Synthese der Dihydroisochinoline (*M*)-**96** und (*P*)-**96**.

Der postulierte Mechanismus der Bischler-Napieralski-Reaktion (Schema 32) bietet drei Möglichkeiten zur atrop-diastereoselektiven Gestaltung der Ringschluss-Reaktion (Abb. 36) an: Eine Variante besteht im Ersatz des gängigen^[232] Phosphorylchlorids durch ein chirales Ringschluss-Reagenz, wie z.B. der chiralen Lewis-Säure (*S,S*)-**130**. Geht man davon aus, dass Weg B (Schema 32) der bevorzugte Mechanismus ist, so ist die diastereoselektive Synthese auch in einer Gegenion-vermittelten asymmetrischen Reaktion denkbar. Dabei wird die Stereoinformation einer enantiomerenreinen Säure durch ein intermediär gebildetes chirales Kontakt-Ionenpaar (*M*)-**131** auf die Iminium-Kohlenstoff-Achse übertragen. Findet die elektrophile Cyclisierung jedoch bereits auf der Stufe des Intermediats (*S*)-**128** statt (Schema 32), so kann die Einführung der Axialchiralität über ein chirales Hilfsmittel erfolgen. Dieses

Auxiliar fungiert dabei in einer Additions-Substitutions-Reaktion über das Zwischenprodukt (*M*)-**132** als asymmetrischer Induktor (Abb. 36).

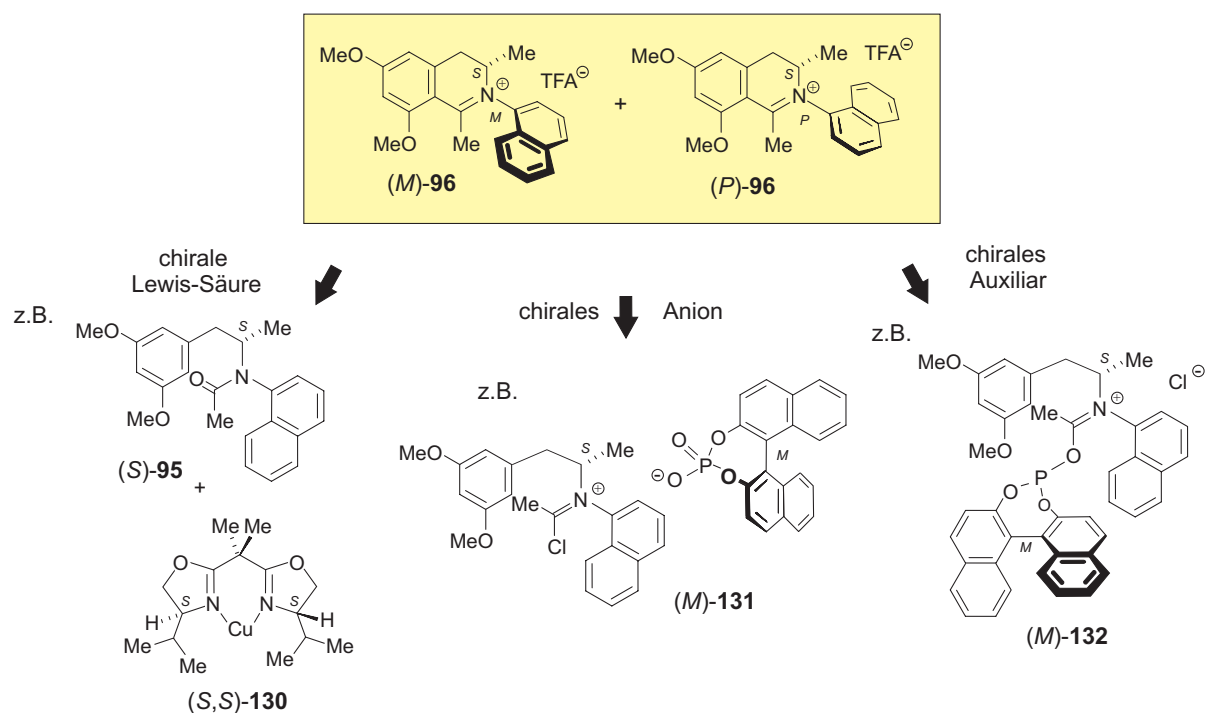
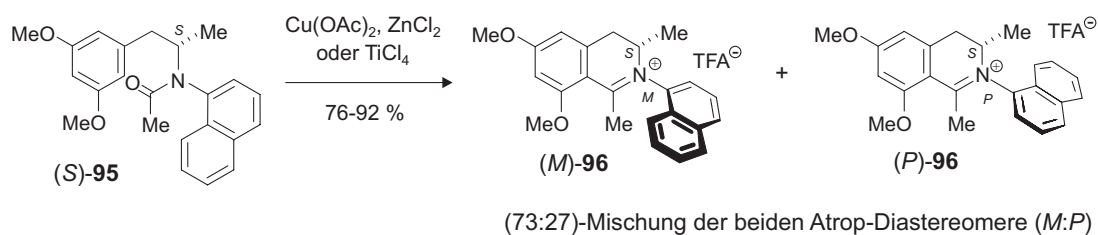


Abb. 36 Konzepte zur atropselektiven Bischler-Napieralski-Cyclisierung: durch Zusatz einer chiralen Lewis-Säure (links), über eine chirales Ionenpaar (Mitte) oder durch Zusatz eines chiralen Auxiliars (rechts).

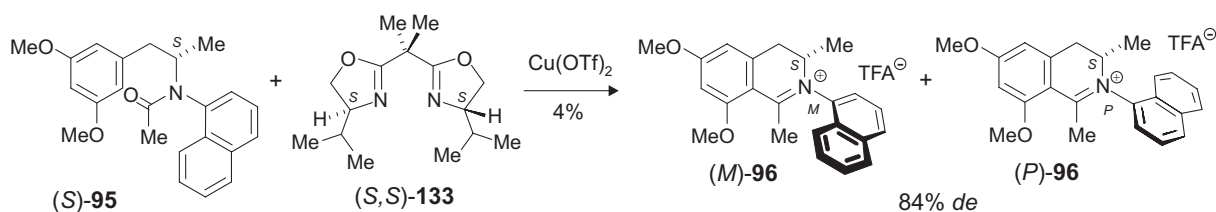
5.1 Atropselektive Cyclisierung durch chirale Lewis-Säuren

Zunächst wurde die Verwendung von chiralen Lewis-Säuren als Reagenz und deren Einfluss auf die Diastereoselektivität der Bischler-Napieralski-Cyclisierung erprobt. Zur Beantwortung der Frage, ob es grundsätzlich gelingen kann, das Isochinolinium-Salz **96** durch Behandlung des Acetamids (*S*)-**95** mit Lewis-Säuren herzustellen, wurde das Edukt (*S*)-**95** mit TiCl_4 , ZnCl_2 und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ umgesetzt (Schema 33). Man erhielt das Naphthyldihydroisochinolin **96** in guten Ausbeuten (76-92%). Stereochemische Analyse direkt aus dem Reaktionsgemisch mittels HPLC an achiraler Phase ergab ein (73:28)-Verhältnis von (*M*)-**96**:(*P*)-**96** (45% *de*) unabhängig von der verwendeten Lewis-Säure. Somit zeigte sich, dass allein durch den Wechsel des Ringschluss-Reagenzes (von Phosphorylchlorid zu einer anderen achiralen Lewis-Säure) eine Verbesserung des Diastereomerenüberschusses von 9% zu verzeichnen war.



Schema 33. Umsetzung des Amids (*S*)-**95** mit Lewis-Säuren zum Naphthyldihydroisochinolin **96**.

Bei der Suche nach einer geeigneten chiralen Lewis-Säure fiel die Wahl auf eine in der enantioselektiven Synthese weit verbreitete Klasse C_2 -symmetrischer Verbindungen mit einem Bisoxazolin-Grundgerüst (BOX).^[233] Die chiralen Lewis-Säuren werden durch einen Austausch der Liganden einer achiralen Lewis-Säure, z.B. $TiCl_4$, gegen BOX (*S,S*)-**133** *in situ* erzeugt und kommen vor allem bei asymmetrischen Cycloadditions-Reaktionen^[234-236] und Aldol-Additionen^[237-240] zum Einsatz. Erste Versuche zur atropselektiven Ringschlussreaktion mit dem (*S,S*)-konfigurierten *iso*-Propyl-Bisoxazolin (*S,S*)-**133** wurden mit $TiCl_4$ durchgeführt, da diese Lewis-Säure zuvor die besten Ausbeuten bei der Ringschluss-Reaktion (Schema 33) geliefert hatte. Allerdings wurde weder bei Raumtemperatur noch bei Refluxieren der Reaktionsmischung eine Bildung des Produkts beobachtet. Wechsel der Lewis-Säure-Komponente von $TiCl_4$ zu $Cu(OTf)_2$ zeigte eine leichte, aber immer noch nicht ausreichende, Verbesserung der Reaktivität. So wurde durch HPLC-UV-Kontrolle nach 24 h Reaktionszeit ein Umsatz von 4% ermittelt, allerdings mit sehr guten 84% *de* (Schema 34).



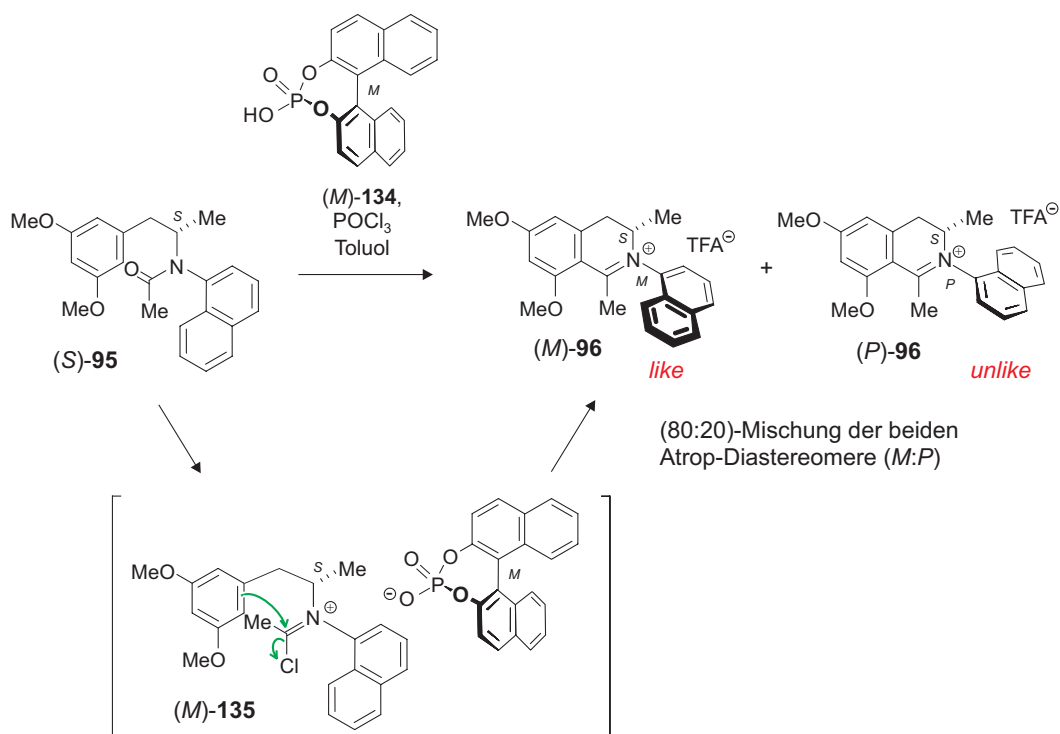
Schema 34. Reaktion des Acetamids (*S*)-**95** mit C_2 -symmetrischen Bisoxazolin-Lewis-Säuren, wie z.B. $Cu(BOX)$.

Zwar wurde durch Einsatz der $Cu(BOX)$ -Lewis-Säure eine gute Diastereoselektivität zu Gunsten des (*M*)-Atrop-Diastereomers (*M*)-**96** erreicht, jedoch wurde aufgrund der sehr schlechten Ausbeuten bei einer sehr langen Reaktionszeit auf eine weitere Ausarbeitung dieses Konzepts verzichtet.

5.2 *Gegenion-vermittelte asymmetrische Ringschlussreaktion*

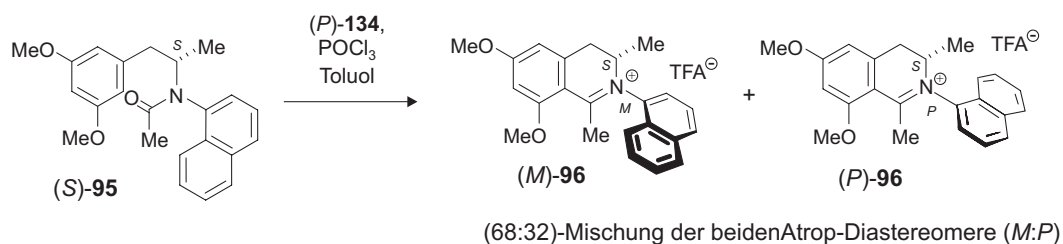
Chemische Reaktionen, die über geladene Zwischenprodukte oder Übergangszustände verlaufen, können durch die beteiligten Gegenionen beeinflusst werden. Dies gilt besonders bei der Durchführung in organischen Lösungsmitteln, die nicht in der Lage sind, Ionenpaare wirksam voneinander zu trennen. In den letzten Jahren fand dieser Reaktionstyp eine Vielzahl von Anwendungen in der asymmetrischen Synthese, vor allem bei Transferhydrierungen,^[241-245] Diels-Alder-Reaktionen,^[246] Imin-Additionen,^[247-254] Henry-Reaktionen,^[255] Morita-Baylis-Hillman-Reaktionen^[256-258] und Pictet-Spengler-Cyclisierungen.^[259] In solchen Gegenion-vermittelten asymmetrischen Katalysereaktionen werden hauptsächlich chirale Phosphate als Brønsted-Säure-Katalysatoren verwendet. Als sehr effizient erwiesen sich dabei die mit sterisch anspruchsvollen Resten an C-3 und C-3' substituierten 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylphosphate. Verbindungen dieses Typs, wie z.B. **134** (Schema 35), sind in der Form ihrer beiden Antipoden gut zugänglich und durch ihr starres Biaryl-Rückgrat in der Lage, ihre Chiralität bei einer gleichzeitig guten Zugänglichkeit des Substrats zum reaktiven Zentrum auf die Ausgangssubstanz zu übertragen. Des Weiteren können diese Substrate zur Veränderung des stereochemischen Anspruchs des Reagenzes leicht modifiziert werden. Aus diesen Gründen wurde zur Erprobung der atropselektiven Bischler-Napieralski-Reaktion über ein chirales Ionenpaar der Ringschluss des Amids (*S*)-**95** mit dem kommerziell erhältlichen (*M*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylphosphat [(*M*)-**134**] durchgeführt (Schema 35). Die Bestimmung des Atrop-Diastereomerenüberschusses von **96** mittels HPLC-UV direkt aus dem Reaktionsgemisch ergab einen *de* von 60% für (*M*)-**96**.

Dies zeigte, dass während der elektrophilen Cyclisierung des Acetamids (*S*)-**95** eine positiv geladene Zwischenstufe entstand, die mit dem Phosphorsäure-Derivat (*M*)-**134** ein chirales Ionenpaar bildete, wie z.B. (*M*)-**135**. Durch die Hydrolyseempfindlichkeit dieses Intermediats (*M*)-**135** wurde bei der Verfolgung der Umsetzung von (*S*)-**95** mit dem Phosphat (*M*)-**134** mittels HPLC unter Reversed-Phase-Bedingungen auch keine Bildung einer stabilen, intermediären Spezies nachgewiesen. In diesem Diastereomeren-Salz (*M*)-**135** sollte dann die chirale Information des Binaphthalin-Anions auf die sich beim Ringschluss bildende Iminium-Kohlenstoff-Achse übertragen werden. Das (*M*)-konfigurierte Binaphthalinphosphat erzeugte somit hauptsächlich das *like*-Produkt, nämlich das (*M*)-Diastereomer (*M*)-**96**.



Schema 35. Atropselektive Ringschlussreaktion mit 1,1'-Binaphthyl-2,2'-hydrogenphosphat [(*M*)-**134**].

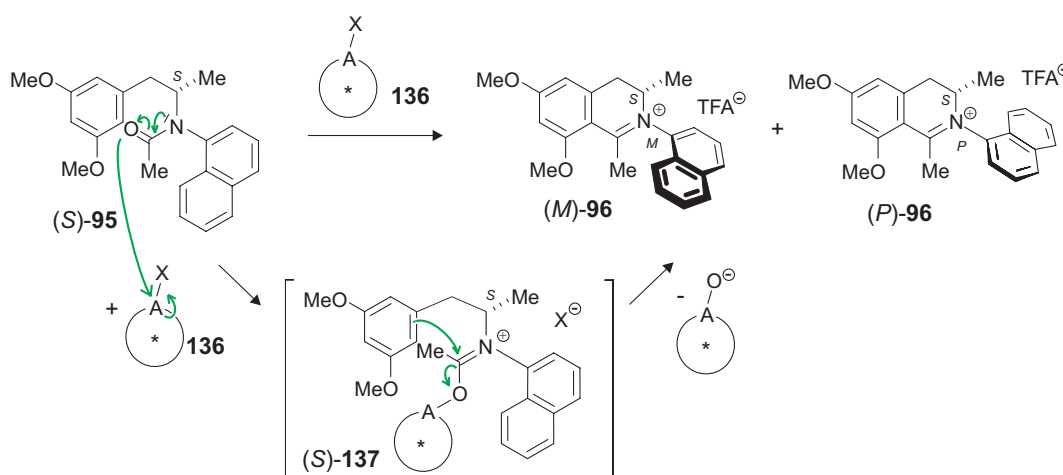
Als Konsequenz sollte die Durchführung der Reaktion mit dem enantiomeren Binaphthalinphosphat (*P*)-**134** nun zu einer verstärkten Bildung des (*P*)-konfigurierten Atropisomers (*P*)-**96** führen (Schema 36). Jedoch wurde mittels HPLC-UV das gleiche Diastereomerenverhältnis ($dr = 68:32$) wie bei der Umsetzung mit reinem POCl_3 festgestellt. Daraus lässt sich schließen, dass es zu keiner Bildung eines chiralen Ionenpaares und dadurch auch zu keiner chiralen Induktion durch das Binaphthylphosphat (*P*)-**134** gekommen war. Bei der Bildung des intermediären Diastereomeren-Salzes (*M*)-**135** handelte es sich somit um eine Diastereomer-differenzierende Reaktion, die zwar gute Selektivitäten lieferte, aber nur zu einem Atrop-Diastereomer. Aus diesem Grund wurden alle weiteren Versuche zur Gegenion-vermittelten asymmetrischen Synthese des Naphthylisochinolinium-Salzes **96** eingestellt.



Schema 36. Umsetzung des Acetamids (*S*)-**95** mit 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diylhydrogenphosphat [(*P*)-**134**] und POCl_3 .

5.3 Atropselektive Bischler-Napieralski-Reaktion mit chiralen Chlorophosphiten zur Darstellung *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinolinium-Salze

Die dritte Möglichkeit zur diastereoselektiven Darstellung *N,C*-verknüpfter Isochinolinium-Salze war die Cyclisierung des Acetamids (*S*)-**95** durch ein chirales Auxiliär in einer Additions-Substitutions-Reaktion. Dabei sollte im ersten Schritt das enantiomerenreine Hilfsmittel **136** zunächst nucleophil vom Sauerstoffatom der Amid-Funktion des Edukts (*S*)-**95** angegriffen werden (Schema 37). Im Additionsprodukt (*S*)-**137** könnte sich nun der Naphthalin-Teil je nach Konfiguration des Stereoelements in **136** nur in eine Position ausrichten, entweder *pro-M* oder *pro-P*. Durch Angriff der Dimethoxyaryl-Einheit auf das Iminium-Kohlenstoffatom in (*S*)-**137** würde der Isochinolin-Ring geschlossen und gleichzeitig das chirale Auxiliär wieder abgespalten werden, wodurch das gewünschte Produkt **96** entstünde (Schema 37).



Schema 37. Additions-Substitutions-Mechanismus der Ringschlussreaktion bei Verwendung eines chiralen Auxiliärs.

Zur effizienten Übertragung der Stereoinformation des chiralen Hilfsmittels auf das Cyclisierungsprodukt benötigte man Verbindungen, die ein starres, sterisch anspruchsvolles Rückgrat besitzen. Hierfür schienen BINOL-Derivate sehr gut geeignet zu sein, die sowohl als (*M*)- wie auch als (*P*)-Enantiomer leicht zugänglich und in *ortho*-Position zu den Sauerstoff-Substituenten leicht derivatisierbar sind. Insertiert man in das Binaphthalin-Grundgerüst eine P(III)-Chlorid-Spezies, so erhält man Chlorophosphite des Typs **138** (Abb. 37), die neben der optimalen Starrheit des Rückgrats dem nucleophilen Sauerstoff einen immer noch guten Zugang zu dem Phosphoratom bieten. Die dadurch erhaltenen Phosphite

bilden zudem gute Abgangsgruppen, die durch Nucleophile wieder abgespalten werden können. Beispiele für Additionen an Chlorophosphite stammen aus dem Gebiet der Synthese von Liganden für die asymmetrische Übergangsmetall-Katalyse, in der Phosphite und Phosphoramidite eine große Rolle spielen.^[260-269]

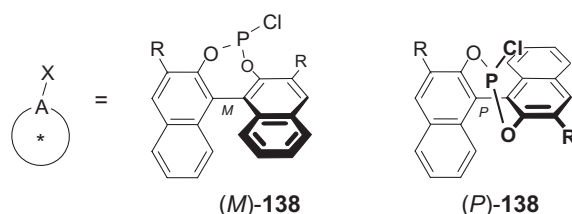
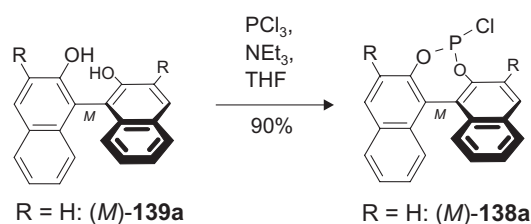


Abb. 37. BINOL-abgeleitete Chlorophosphite **138** als geplante chirale Hilfsmittel für die Bischler-Napieralski-Cyclisierung.

In der Literatur wurden zur Einführung der Chlorophosphit-Gruppe in das Binaphthalin-Gerüst (*M*)-**139** bislang eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden beschrieben, die sich hauptsächlich in der verwendeten Base und dem Lösungsmittel voneinander unterscheiden. Allerdings waren einige dieser Syntheserouten^[260,264-267,269,270] aufgrund des Auftretens von Polykondensationsprodukten nur sehr schwer reproduzierbar, wie z.B. die Verwendung von *N*-Methyl-2-pyrrolidon als Base in PCl_3 als Solvens.^[260]

Als optimale Bedingung zur Insertion der Phosphor-Einheit erwies sich eine Methode nach Baker^[271] und Scherer.^[272] Durch Umsetzung der BINOL-Verbindung (*M*)-**139a** mit PCl_3 in THF und NEt_3 als Base erhielt man nach Abfiltrieren des ausgefallenen HNEt_3Cl ohne weitere Aufreinigung das Chlorophosphit (*M*)-**138a** in sehr guten Ausbeuten von 90% (Schema 38). ^{31}P -NMR-spektroskopische Untersuchungen von (*M*)-**138a** zeigten die Existenz nur einer Verbindung, nämlich einer P(III)-Halogenid-Spezies **138** ($\delta = 177.1$ ppm; R = H). Die in der Literatur^[267] teilweise beschriebenen Mehrfachsubstitutionen und Polykondensationen konnten somit ausgeschlossen werden. Wegen der Hydrolyseempfindlichkeit wurde die Verbindung (*M*)-**138a** möglichst schnell weiter umgesetzt (siehe Schema 39a).



Schema 38. Herstellung des (*M*)-BINOL-Chlorophosphit-Derivates (*M*)-138 nach Baker^[271] und Scherer^[272] *et al.*

Verfolgung des Reaktionsverlaufs des Amids (*S*)-95 mit (*M*)-138a als chiraalem Auxiliar mittels HPLC-UV (Abb. 38) zeigte während des Erhitzens der Reaktionsmischung auf 80 °C eine stete Abnahme an Edukt (*S*)-95 bei gleichzeitiger Zunahme eines polareren Peaks mit einer Retentionszeit von *ca.* 8 min (Abb. 38b, Peak 1). Allerdings stimmten weder die Retentionszeit noch das UV-Spektrum der gebildeten Substanz mit den Werten des Naphthyldihydroisochinolins 96 überein. Auch bei der Durchführung der Umsetzung bei höheren Temperaturen (z.B. THF/Xylol-Gemisch; T = 120 °C) wurde nur die unbekannte Verbindung bei 8 min, jedoch kein Produkt 96 detektiert.^[273]

Erst nach Zugabe von Phosphorylchlorid zur intermediär entstehenden Substanz (Peak 1) wurde die Bildung des Isochinolins 96 beobachtet. Gleichzeitig verringerte sich der Anteil an Peak 1, bis dieser nach einer Reaktionszeit von 13 h vollständig verschwunden und nach HPLC ein nahezu quantitativer Umsatz von (*S*)-95 zu dem gewünschten Produkt 96 zu verzeichnen war (Abb. 38c). Somit wurde postuliert, dass es sich bei Peak 1 um ein Zwischenprodukt, z.B. des Typs (*S*)-137 (siehe Schema 37), der Ringschlussreaktion handelt, das aus dem Edukt (*S*)-95 und dem Chlorophosphit (*M*)-138a gebildet wurde.

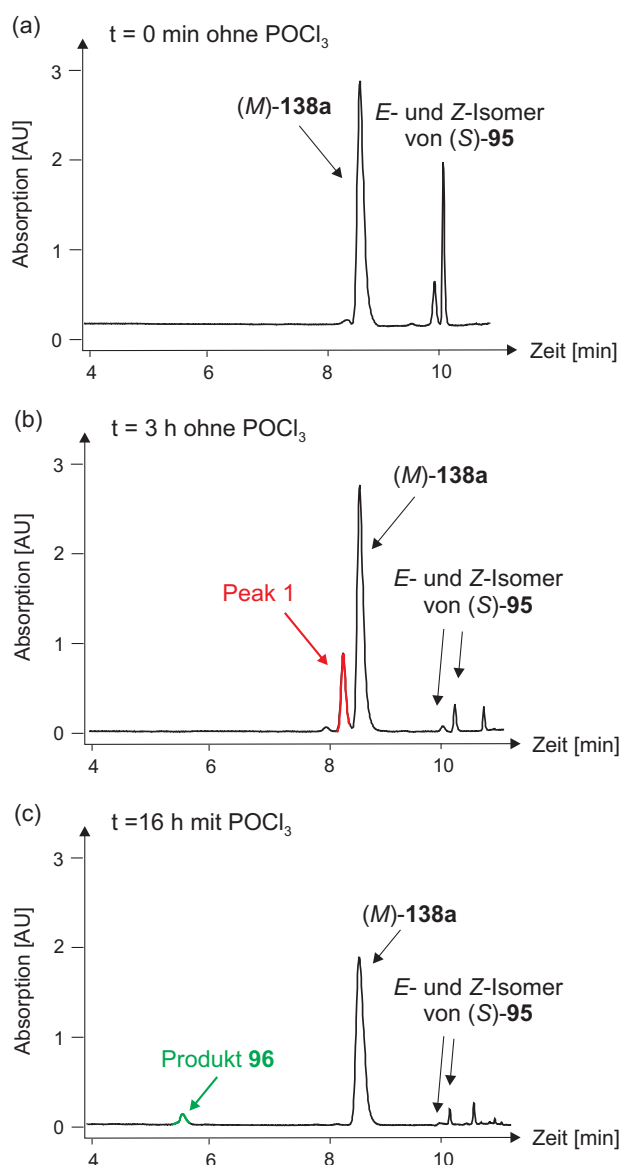
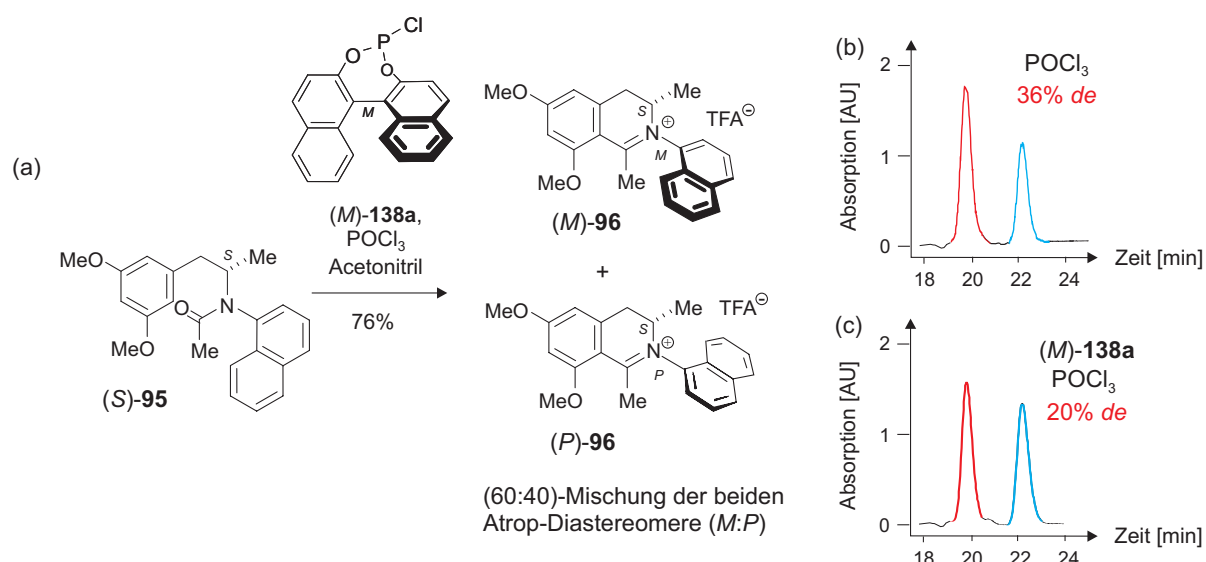


Abb. 38. HPLC-Analyse des Reaktionsverlaufs der Umsetzung von (*S*)-**95** mit dem Chlorophosphit (*M*)-**138a**.

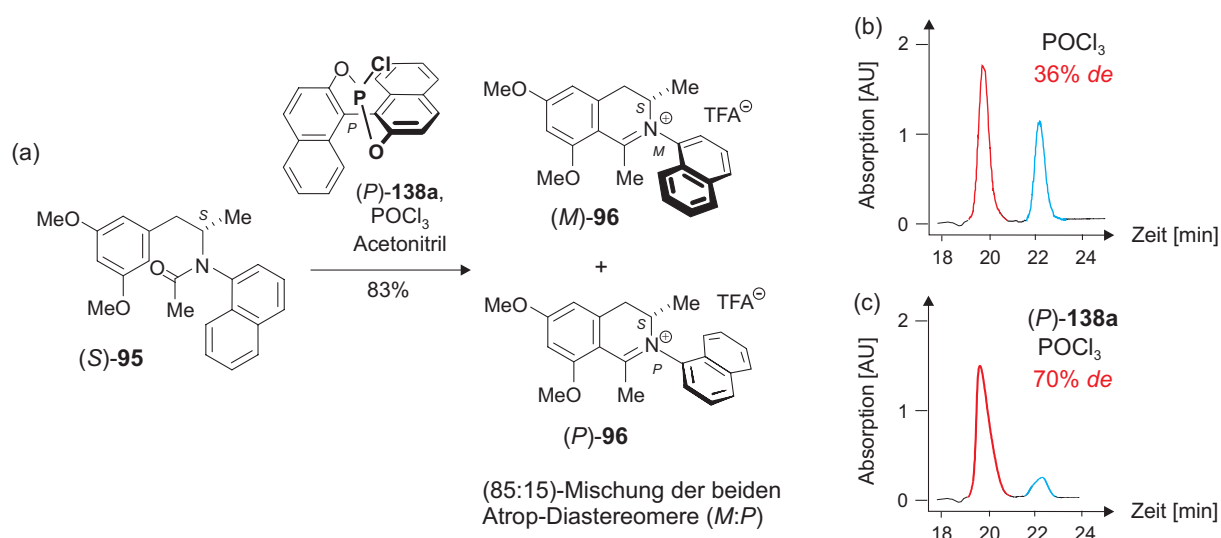
Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **96** ergab eine (60:40)-Mischung zu Gunsten des (*M*)-Atrop-Diastereomers (Schema 39c).^[273] Dieses Ergebnis bestätigte die Hypothese eines zweistufigen Reaktionsverlaufs über ein Intermediat wie (*S*)-**137** (siehe Schema 37). Offenbar hatte ein Transfer der Stereoinformation des Binaphthyls (*M*)-**138a** auf das Naphthyldihydroisochinolinium-Salz **96** stattgefunden. Die Verschlechterung des Diastereomerenüberschusses um 16% im Vergleich zu dem Produkt **96** aus der alleinigen Umsetzung des Amids (*S*)-**95** mit POCl₃ (Schema 39b und 39c) ließ hier das Vorliegen des 'mismatched'-Falls vermuten.



Schema 39. Ringschlussreaktion mit (*M*)-**138a** als chiraless Hilfsmittel (a) und HPLC-Analyse des Diastereomerenverhältnisses von **96**: nach Umsetzung von (*S*)-**95** mit POCl_3 (b) und mit (*M*)-**138a** und POCl_3 (c).

Bei der Durchführung der Reaktion mit dem enantiomeren BINOL-Chlorophosphit (*P*)-**138a** (Schema 40a) entstand ebenfalls erst nach Zugabe von Phosphorylchlorid das Isochinolin **96**, wieder über das bereits beschriebene Intermediat. Die Trennung des Naphthylisochinolinium-Salzes **96** in seine beiden Atrop-Diastereomere ergab einen *de* von 70% zu Gunsten von (*M*)-**96** (Schema 40c).^[273]

Somit wurde bewiesen, dass durch Verwendung von enantiomerenreinem Chlorophosphit des Typs **138** eine Induktion der Axialchiralität während des Ringschlusses erfolgte, die durch die Absolutkonfiguration der Biarylachse im Binaphthalin-Rückgrat steuerbar war: So wurde die aufgrund der (*S*)-Konfiguration des Stereozentrums an C-2 in (*S*)-**95** bevorzugte Ausrichtung des Naphthalin-Restes durch die Umsetzung mit (*P*)-Binaphthylchlorophosphit (*P*)-**138a** verstärkt, wohingegen das enantiomere Hilfsmittel (*M*)-**138a** dem entgegenwirkte.



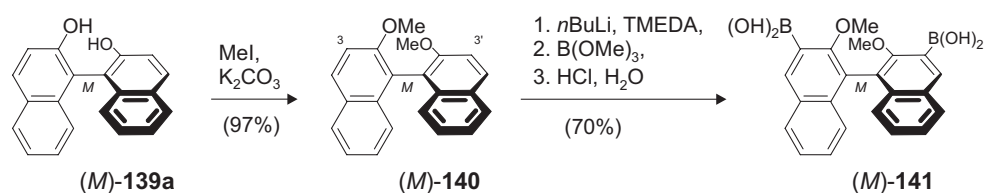
Schema 40. Ringschlussreaktion mit (P)-138a als chiraless Hilfsmittel (a) und HPLC-Analyse des Diastereomerenverhältnisses von 96: nach Umsetzung von (S)-95 mit POCl₃ (b) und mit (P)-138a und POCl₃ (c).

Neben dem Einfluss der Axialchiralität (*M* vs. *P*) sollte nun auch der Effekt der Substituenten in der 3,3'-Position (z.B. H vs. Ph) des Binaphthalin-Rückgrats auf die Atropselektivität der Cyclisierung von (S)-95 untersucht werden. Hierzu wurde eine Reihe unterschiedlich substituierter BINOL-Derivate mit einer (*M*)-konfigurierten Biarylachse, (*M*)-138, synthetisiert. Diese sollten anschließend in das entsprechende Chlorphosphit umgewandelt und durch Umsetzung mit dem Amid (S)-95 getestet werden. Aus den erhaltenen Ergebnissen sollten dann Schlüsse gezogen werden, die zu weiteren Verbesserungen der nächsten Auxiliar-Generation dienen könnten. Dieses 'try-and-error'-Prinzip ist heute immer noch gängige Praxis bei der Entwicklung von chiralen Liganden, sowohl auf dem Gebiet der Übergangsmetall- wie auch der Organokatalyse, da vor allem in der asymmetrischen Synthese die sterischen, elektronischen und geometrischen Effekte der Liganden nur sehr schwer vorhersagbar sind.^[263,265]

Aus diesem Grund wurde versucht, Substituenten einzuführen, die möglichst unterschiedliche elektronische Eigenschaften (elektronenreich und -arm) und verschiedene sterische Ansprüche [Phenyl, Mesityl, Tri-(*iso*-propyl)phenyl] aufwiesen.

Die Derivatisierung des BINOL-Grundgerüsts (*M*)-139 wurde analog der Vorschrift von Wipf *et al.*^[274] durchgeführt. Dabei schützte man zunächst die Hydroxy-Funktionen als Methylether (97% Ausbeute). In einer 'directed-ortho Metallation' wurde das Binaphthalin an C-3 und C-3' lithiiert. Nach Zugabe von Boronsäuremethylester erhielt man das Diborat, das

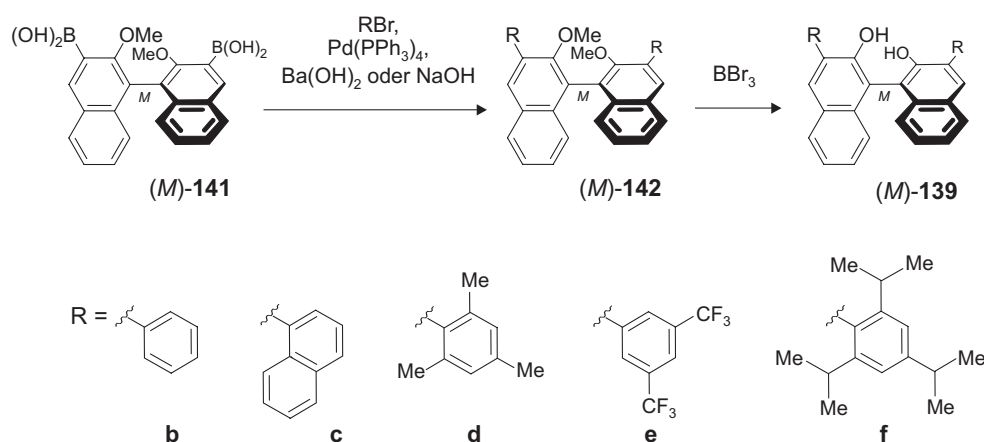
nach Verseifung mittels verdünnter Salzsäure die Diboronsäure (*M*)-**141** in 70% Ausbeute über drei Stufen lieferte.



Schema 41. Synthese der Diboronsäure (*M*)-**141** ausgehend von (*M*)-BINOL [(*M*)-**139a**].

Durch Suzuki-Miyaura-Kupplung wurden nun unterschiedliche Aryl-Reste in die Positionen 3 und 3' des Binaphthalin-Grundgerüsts eingeführt. Die Diboronsäure (*M*)-**141** wurde dazu mit unterschiedlichen Arylbromiden und Pd(PPh₃)₄ als Katalysator sowie Ba(OH)₂ als Base umgesetzt.^[251,274] Man erhielt die Kupplungsprodukte in Ausbeuten von maximal 76% für R = Phenyl (Tabelle 4). Die Verwendung von sterisch anspruchsvolleren Arylbromiden resultierte in einem drastischen Rückgang der Ausbeute. Bei der Reaktion mit 2,4,6-Tri-*iso*-propylphenylbromid kam die Reaktion schließlich vollständig zum Erliegen. Eine Erklärung liefert die Empfindlichkeit der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung gegenüber sterisch anspruchsvollen Substraten.^[275,276] Die Transmetallierung zur Bildung des Pd(II)-Komplexes während des Katalysezyklus ist vor allem bei *ortho*-disubstituierten Substraten aufgrund der sterischen Hinderung stark beeinträchtigt bis unmöglich.^[276,277]

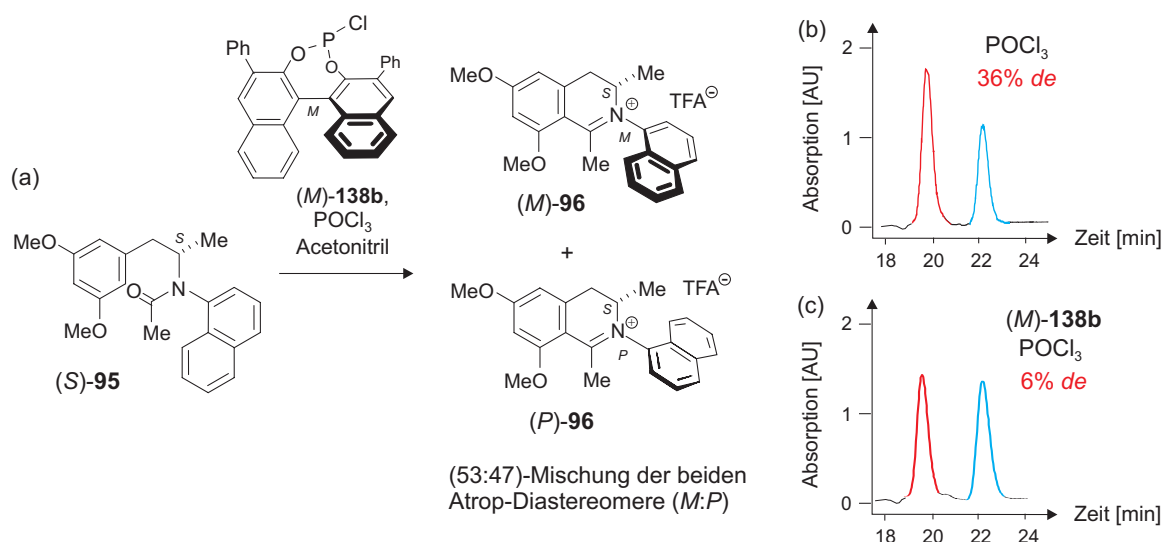
Im letzten Schritt wurde (*M*)-**142** mit der Lewis-Säure BBr₃ umgesetzt, wodurch man die *O*-demethylierten Produkte (*M*)-**139b-d** erhielt (Tabelle 4). Einzig die Einführung des elektronenarmen Di-(trifluormethyl)phenyl-Substituenten wurde analog der Darstellung von Akiyama *et al.*^[251] mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator und Natronlauge als Base durchgeführt. Die weitere Umsetzung zum *O*-Demethylprodukt (*M*)-**139e** erfolgte ohne Isolierung von (*M*)-**142e**.

Tabelle 4. Suzuki-Miyaura-Kupplung der Diboronsäure (*M*)-141 mit verschiedenen Arylbromiden und anschließende *O*-Demethylierung.

	Rest R	Ausbeute an (<i>M</i>)-142 [%]	Ausbeute an (<i>M</i>)-139 [%]
b	Phenyl	74	79
c	1-Naphthyl	32	82
d	Mesityl	26	15
e	3,5-Di-(trifluormethyl)phenyl	(nicht isoliert)	71 (über zwei Stufen)
f	2,4,6-Tri-(<i>iso</i> -propyl)phenyl	0	-

Die Umwandlung der BINOL-Derivate (*M*)-139**b-e** in die entsprechenden Chlorophosphate (*M*)-138**b-e** erfolgte analog der Synthese von (*M*)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)-chlorophosphit [(*M*)-138**a**, Schema 38] mit Ausbeuten zwischen 84% und 92%. Im nächsten Schritt wurden die Phosphor-Verbindungen **138b-e** jeweils zusammen mit dem Acetamid (*S*)-95 zur atropselektiven Darstellung des Isochinolinium-Salzes **96** eingesetzt.

Bei Verwendung des an C-3 und C-3' mit Phenyl-Resten substituierten Chlorophosphits (*M*)-138**b** wurde analog der Versuche mit den unsubstituierten Derivaten (*M*)- und (*P*)-138**a** die Bildung eines Intermediats, wenn auch langsamer als im Vergleich zu (*M*)- und (*P*)-138, beobachtet. Nach 16 h wurden nur noch Spuren an Edukt (*S*)-95 detektiert, woraufhin begonnen wurde, Phosphorylchlorid zur Reaktionsmischung zu tropfen (Schema 42a). Die HPLC-Analyse von **96** zeigte zwar eine vermehrte Entstehung des (*P*)-Diastereomers (*P*)-96 (*de* = 6%, Schema 42c) im Vergleich zur Umsetzung mit dem sterisch weniger gehinderten (*M*)-138**a**, jedoch wurde immer noch hauptsächlich das 'unlike'-Produkt (*M*)-96 gebildet.^[273]



Schema 42. Ringschlussreaktion mit (*M*)-138b als chiralem Hilfsmittel (a) und HPLC-Analyse des Diastereomerenverhältnisses von 96: nach Umsetzung von (*S*)-95 mit POCl₃ (b) und mit (*P*)-138b und POCl₃ (c).

Die Reaktionen des Amids (*S*)-95 mit den Binaphthylchlorophosphiten (*M*)-138c-e, die sterisch anspruchvollere (R = Mesityl, 1-Naphthyl) oder elektronenärmere Substituenten (R = 3,5-Di-(trifluormethyl)phenyl) trugen, zeigten eine sehr langsame Bildung des Intermediats. So wurde z.B. bei Verwendung von (*M*)-138c nach drei Tagen Reaktionszeit laut HPLC nur eine 20proz. Umwandlung des Edukts (*S*)-95 in das beschriebene Zwischenprodukt beobachtet.^[273] Zugabe von POCl₃ zur Darstellung des Naphthylisochinolins 96 schien aufgrund des hohen Anteils an Edukt (*S*)-95 nicht sinnvoll, da dieses selbst ohne Induktion des chiralen Hilfsmittels (*M*)-138c mit dem P(V)-Reagenz POCl₃ zu dem Isochinolin 96 reagiert und somit das Verhältnis der Atrop-Diastereomeren stark verfälscht worden wäre.

5.4 Studien zum mechanistischen Verlauf der atropselektiven Bischler-Napieralski-Cyclisierung unter Verwendung chiraler Chlorophosphite

Vor weiteren Arbeiten zur Verbesserung der chiralen Auxiliare sollte zuerst der mechanistische Verlauf der Reaktion und die Rolle des zum Ringschluss benötigten POCl₃ geklärt werden. Aufgabe war es dabei, u.a. ein Reagenz zu finden, welches das Phosphorylchlorid ersetzt und dabei nicht selbst in der Lage ist die Ringschlussreaktionen zu Isochinolinium-Salzen durchzuführen. Durch Verwendung eines solchen von POCl₃ abweichenden Reagenzes könnten auch in 3,3'-Position substituierte Chlorophosphite wie

(*M*)-**138c-e** bei der atropselektiven Ringschlussreaktion benutzt werden, ohne dass es zu einer Verschlechterung des Diastereomerenüberschusses durch eine direkte Umwandlung des Amids (*S*)-**95** in das Produkt **96** kommt.

Nach Reaktion von (*S*)-**95** mit (*M*)-**138a** wurde die gebildete Verbindung **143** (Peak 1, Abb. 38) mittels präparativer HPLC in Reinform isoliert. Man erhielt mit 41proz. Ausbeute ein gelbes Harz, das das typische UV-Profil eines 1,1'-Binaphthalines besaß, jedoch aufgrund unterschiedlicher Reaktionszeiten nach der Isolierung nicht mehr dem Intermediat der Umsetzung von (*S*)-**95** mit dem Chlorophosphit (*M*)-**138a** entsprach. Somit musste bei der Aufreinigung von Peak 1 eine Artefaktbildung stattgefunden haben.

Mit Hilfe hochauflösender Massenspektrometrie konnte der Substanz **143** die Summenformel $C_{33}H_{30}NO_5P$ zugeordnet werden, was dem postulierten Zwischenprodukt der Ringschlussreaktion, allerdings ohne den Naphthalin-Teil, entsprach. NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten diese Vermutung. So zeigte das Protonenresonanzspektrum von **143** Signale, die einer C_2 -symmetrischen 1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy-Einheit zugeordnet werden konnten. COSY-Wechselwirkungen der Serie H-3''' – H-4''' und H-5''' – H-6''' – H-7''' – H-8''' – H-9''' sowie eine NOESY-Korrelation zwischen H-4''' und H-5''' bestätigten diese Annahme.

Das verbleibende aromatische Triplet ($\delta = 6.30$ ppm) und das zu zwei Protonen integrierende Dublett bei 6.28 ppm wurden als H-4' bzw. H-2' eines symmetrischen Phenylrings mit *meta*-ständigen Methoxy-Gruppen identifiziert, da beide Signale HMBC-Korrelationen mit einem tieffeldverschobenen Kohlenstoff-Atom ($\delta = 161.1$ ppm) aufwiesen. Eine solche Verschiebung ist typisch für aromatische Kohlenstoffatome, die Sauerstofffunktionen tragen. Somit wurde dem Signal bei 161.1 ppm die Position 3' zugeordnet. Durch die Existenz von NOESY-Interaktionen der Methoxygruppe bei 3.72 ppm zu H-2' und H-4' konnte diese an C-3' lokalisiert werden. Des Weiteren zeigte das 1H -NMR-Spektrum das typische Spin-Kopplungsmuster von zwei diastereotopen Protonen in Nachbarschaft zu einer CH-Funktion (je ein Dublett von Dubletts bei 2.48 und 2.68 ppm), wodurch bewiesen war, dass die Propyl-Seitenkette des Edukts (*S*)-**95** noch intakt war. Ein weiteres tieffeldverschobenes Kohlenstoff-Atom C-1'' ($\delta = 161.5$ ppm) wies als einzige Wechselwirkung eine HMBC-Korrelation mit dem Proton an C-1 ($\delta = 3.82$ ppm) auf. Durch die starke Tieffeldverschiebung von H-1 musste dieses in α -Position zu einer Imin-Einheit lokalisiert sein, weshalb C-1'' über eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung an die Propyl-Seitenkette gebunden sein musste, was NOE-Wechselwirkungen von Me-1'' ($\delta = 1.23$ ppm)

zu der Methyl-Gruppe an C-1 weiter untermauert. Das ^{31}P -NMR-Spektrum wies eine für Phosphite typische Verschiebung von 155.0 ppm auf. Dies bedeutete, dass der Binaphthylphosphit-Teil über die Sauerstoff-Funktion des früheren Amids an das Imin gebunden sein muss.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die isolierte Verbindung **143** einen 1''',1''''-Binaphthyl-2''',2''''-diylphosphonsäureester entsprach, in dem ein Amid-Teil über eine Sauerstoff-Funktion mit dem Binaphthalin-Teil verbunden ist (Abb. 39).

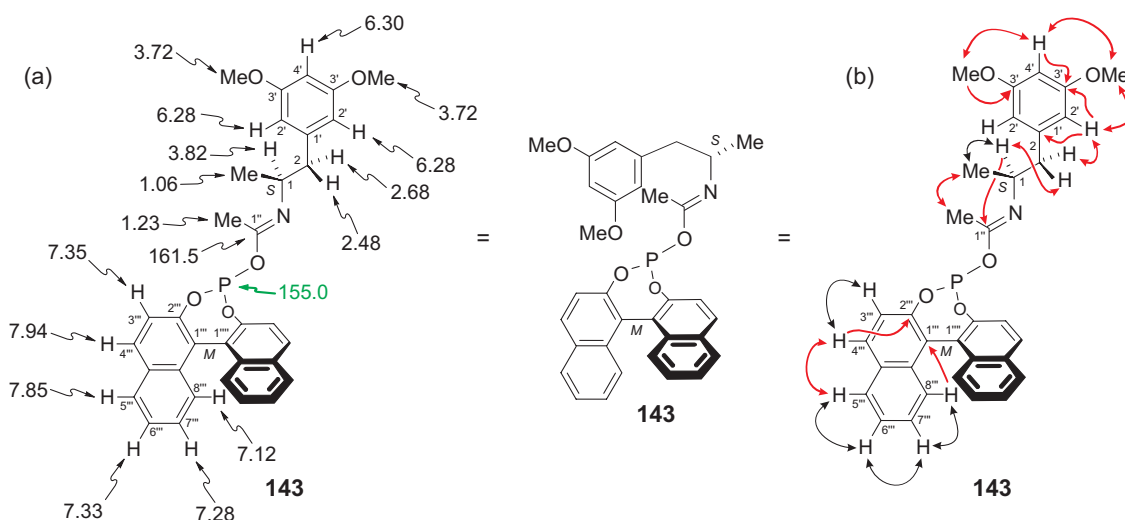
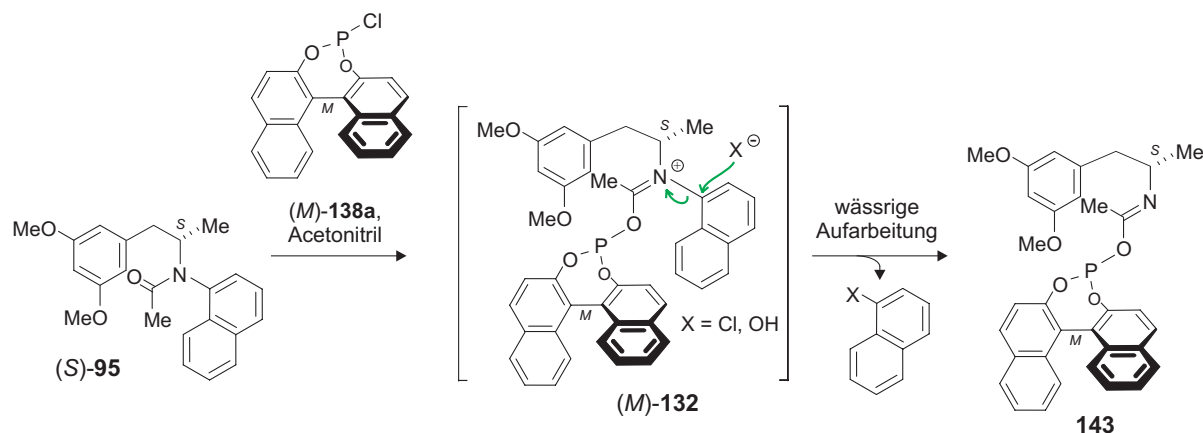


Abb. 39 Für die Strukturaufklärung von Substanz **143** wichtige ^1H -, ^{13}C - und ^{31}P -NMR Verschiebungen in ppm (a) und COSY- (schwarze Doppelpfeile), HMBC- (rote Pfeile), sowie NOESY-Wechselwirkungen (rote Doppelpfeile; b).

Das erhaltene Phosphit **143** war jedoch nicht das postulierte Intermediat (*M*)-**132** der Cyclisierungsreaktion des Amids (*S*)-**95** mit dem Chlorphosphit (*M*)-**138a**, sondern ein durch Isolierung und wässrige Aufarbeitung entstandenes Artefakt, was durch HPLC-Analyse von **143** und Vergleich der erhaltenen Retentionzeit mit der des Ringschlussintermediats bewiesen wurde. Es ist denkbar, dass bei der Reinigung der Zwischenstufe (*M*)-**132** eine nucleophile aromatische Substitution am quartären Kohlenstoff-Atom des Naphthalin-Teils durch ein Chlorid-Ion oder Hydroxid-Ion stattfand (Schema 43). Aufgrund der positiven Ladung des Iminium-Stickstoffatoms fungierte **143** als gute Abgangsgruppe und wurde deshalb leicht aus (*M*)-**132** eliminiert (Schema 43). Durch die Isolierung des Imins **143** konnte somit indirekt die Existenz der intermediären Phosphor(III)-Spezies (*M*)-**132** während der atropselektiven Bischler-Napieralski-Reaktion mit chiralen Auxiliaren bewiesen werden. Die Phosphit-Verbindung (*M*)-**132** ist allerdings nicht das Substrat der elektrophilen Cyclisierung,

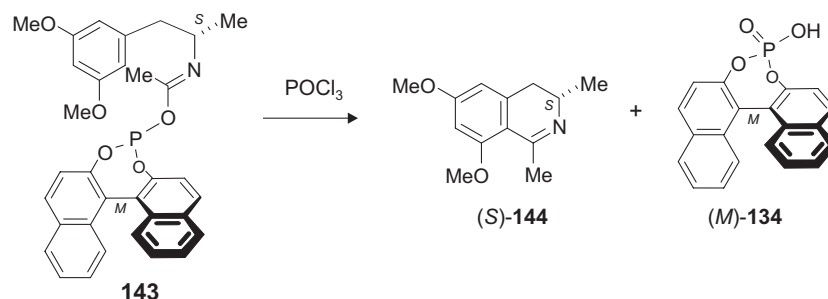
sondern benötigt zur Ausbildung eines Dihydroisochinolin-Rings ein weiteres Reagenz wie POCl_3 .



Schema 43. Postulierter Mechanismus der Bildung von **143**.

Zur weiteren Bestätigung, dass Phosphite des Typs **143** Edukte der Bischler-Napieralski-Reaktion mit chiralen Chlorophosphiten unter Einwirkung von POCl_3 sind, wurde das isolierte Imin **143** mit Phosphorylchlorid umgesetzt (Schema 44). Nach Aufreinigung der Reaktionsmischung wurde das (bekannte) Dihydroisochinolin (*S*)-**144**^[162] und das Phosphorsäure-Derivat (*M*)-**134** als Hydrolyseprodukt isoliert.

Mit der Isolierung von **143** und dessen Cyclisierung zum Dihydroisochinolin (*S*)-**144** konnte gezeigt werden, dass Phosphite während der Ringschluss-Reaktion zwar gebildet werden, sie jedoch nicht selbst in der Lage sind, den Ringschluss zum Isochinolin zu vollziehen. Dafür wird ein weiteres aktivierendes Reagenz, wie POCl_3 , in stöchiometrischen Mengen benötigt.

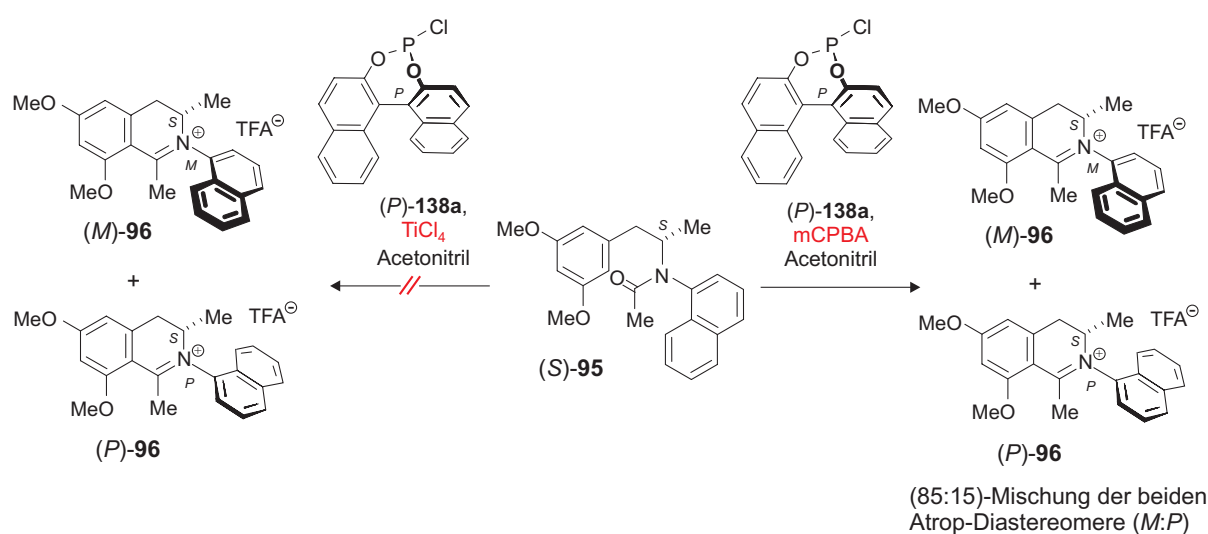


Schema 44. Bischler-Napieralski-Reaktion des Imins **143** zu dem Dihydroisochinolin (*S*)-**144** und dem 1,1'-Binaphthyl-2,2'-dioxyphosphat (*M*)-**134**.

Weiterhin blieb die Rolle des Phosphorylchlorids bei der Synthese des Isochinolinium-Salzes **96** aus dem Intermediat (*M*)-**132** fraglich. Prinzipiell waren zwei Wirkprinzipien möglich: Zum einen könnte das Phosphorylchlorid die Aufgabe einer Lewis-Säure übernehmen und durch Anlagerung an die Verbindung (*M*)-**132** diese zusätzlich für einen nucleophilen Angriff aktivieren. Ebenfalls denkbar wäre die Oxidation des Phosphits (*M*)-**132** durch POCl_3 in die entsprechende Phosphat-Verbindung, die dann eine bessere Abgangsgruppe tragen und dadurch als Substrat für die Ringschluss-Reaktion dienen sollte.

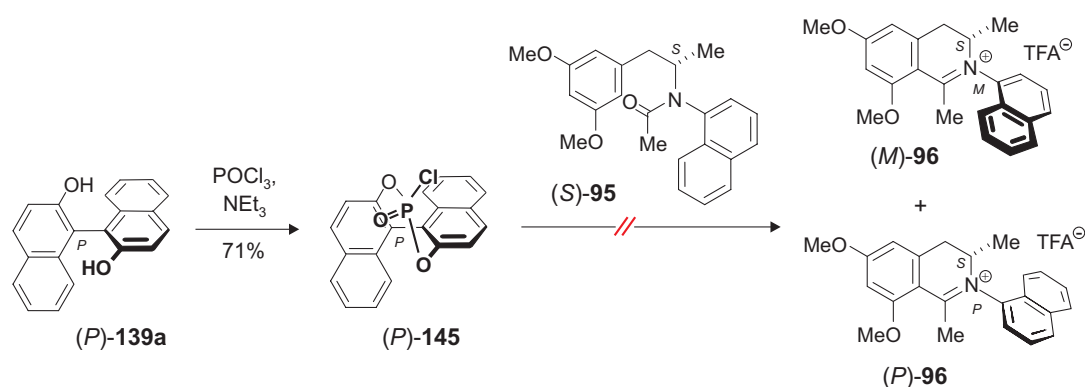
Aus diesem Grund wurde (*S*)-**95** mit (*P*)-**138a** umgesetzt und nach vollständiger Umwandlung des Edukts (*S*)-**95** in das Zwischenprodukt (*P*)-**134** der Ansatz halbiert (Schema 45). Ein Teil wurde dann mit der Lewis-Säure TiCl_4 versetzt. Kontrolle des Reaktionsverlaufs per HPLC zeigte keinerlei Naphthylisochinolin **96**. Auch bei der Durchführung der Reaktion unter Verwendung anderer Lewis-Säuren, wie ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ oder BCl_3 , wurde keinerlei Produkt **96** detektiert (Schema 45).

Zu dem zweiten Teil des Reaktionsansatzes wurde das Oxidationsmittel *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) gegeben und die Reaktionsmischung refluxiert. Nach zwölf Stunden Reaktionsdauer wurde mittels HPLC die Bildung des Naphthylisochinolinium-Salzes **96** beobachtet, das einen *de* von 70% zu Gunsten des (*M*)-Atrop-Diastereomers aufwies (Schema 45) und damit genau das gleiche Diastereomerenverhältnis wie bei der Reaktion des Acetamids (*S*)-**95** mit dem (*P*)-konfigurierten Chlorphosphit (*P*)-**138a** und POCl_3 (vgl. Schema 40).^[273]



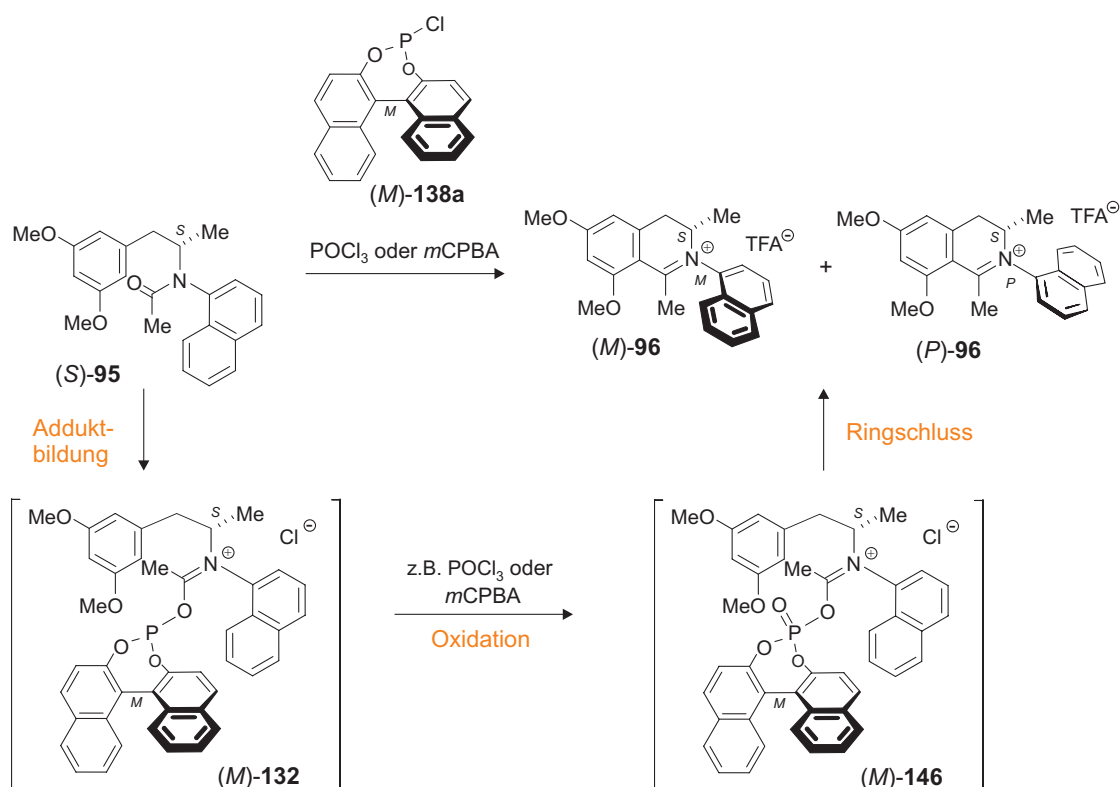
Schema 45. Untersuchungen zur Rolle des Co-Reagenzes bei der atropselektiven Cyclisierung von (*S*)-**95**.

Diese Erkenntnis warf die Frage auf, ob mit dem Austausch der Phosphor-(III)-Verbindungen **138** durch analoge Phosphor-(V)-Spezies ein sofortiger Ringschluss – ohne den Zusatz weiterer Reagenzien – aus der entsprechenden Phosphat-Zwischenstufe stattfinden könnte. Hierfür wurde (*P*)-BINOL [(*P*)-**139a**] mit Phosphorylchlorid und Triethylamin als Base umgesetzt (Schema 46).^[278-280] Dabei erhielt man das Phosphorsäurechlorid (*P*)-**145** in 71prozentiger Ausbeute, das sofort mit dem Acetamid (*S*)-**95** weiter umgesetzt wurde. Reaktionskontrolle mittels HPLC zeigte jedoch weder die Bildung des Naphthylisochinolins **96** noch die einer Zwischenstufe. Nach Refluxieren der Reaktionsmischung (4 d) wurde lediglich das Edukt (*S*)-**95** und das Hydrolyseprodukt des Phosphorsäurechlorids (*P*)-**146** isoliert. Dies zeigte, dass das Phosphorsäurechlorid (*P*)-**145** keine Additionsreaktion mit dem Acetamid (*S*)-**95** eingegangen war und somit keine Bildung des Produktes **96** stattgefunden hatte.



Schema 46. Umsetzung des Amids (*S*)-**95** mit (*P*)-1,1'-Binaphthylphosphorsäurechlorid [(*M*)-**145**].

Fasst man die in Kapitel 5 beschriebenen Ergebnisse zusammen, so konnte gezeigt werden, dass bei der Umsetzung des Acetamids (*S*)-**95** mit chiralen 1,1'-Binaphthyl-2,2'-dioxychlorophosphit-Derivaten **138** ein Transfer der Stereoinformation des enantiomerenreinen Auxiliars **138** auf das Produkt erfolgte. Der mechanistische Verlauf dieser atropselektiven Bischler-Napieralski-Reaktion beginnt mit einem nucleophilen Angriff des Sauerstoffatoms der Amid-Funktion in (*S*)-**95** auf das Chlorophosphit (*M*)-**138a**. Dabei wird das Phosphit (*M*)-**132** gebildet, das jedoch nicht selbst zur elektrophilen Cyclisierung fähig ist. Durch die Zugabe eines Oxidationsmittels, wie POCl₃ oder *m*CPBA, wird die Phosphor-(III)-Verbindung in das analoge Phosphat (*M*)-**146** umgewandelt. Dieses besitzt nun eine bessere Abgangsgruppe und ist somit in der Lage, durch einen nucleophilen Angriff des Dimethoxyphenyl-Teils an das Iminium-Kohlenstoffatom unter Substitution des Phosphats den Ring zum Dihydroisochinolin zu schließen (Schema 47).^[273]



Schema 47. Postulierter Mechanismus der diastereoselektiven Bischler-Napieralski-Cyclisierung mit chiralen Chlorophosphiten.

Ziel zukünftiger Arbeiten ist es,^[281] die begonnenen Entwicklungen eines optimalen Grundgerüsts für das Chlorophosphit-Auxiliar zu verfeinern und durch ein Screening verschiedenster Oxidationsmittel ein optimales Co-Reagenz zur Generierung des Phosphor-(V)-Intermediats zu finden. Viel versprechend scheint dabei die Verwendung von Dimethyldioxiran zu sein, da dieses Oxidationsmittel bereits erfolgreich bei der Oxidation von P(III)- zu P(V)-Spezies eingesetzt worden ist.^[282] Mit einem optimal abgestimmten Auxiliar-Co-Reagenz-System müsste es möglich sein, Diastereomenüberschüsse >95% zu Gunsten des (*M*)-Isomers und, im mismatched-Fall, zumindest eine deutliche Umkehr des Diastereomenverhältnisses zu erreichen.

6 Synthese und stereochemische Untersuchungen N,C-gekoppelter Tetrahydroisochinoline

Die noch sehr junge Naturstoffklasse der N,C-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide bestand bislang nur aus Vertretern, die einen Dihydroisochinolin-Teil besitzen, wie z.B. Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**),^[35] und einer voll dehydrierten Verbindung, nämlich Ancisheynin^[34] (**18**, vgl. Kapitel 3). Bis heute gelang es jedoch noch nicht, N,C-gekoppelte *Tetrahydroisochinoline* aus den Pflanzen der Familie der Ancistrocladaceae und Dioncophyllaceae zu isolieren und zu charakterisieren. Aus diesem Grund schien es lohnenswert, Verbindungen dieses Strukturtyps, wie z.B. das Tetrahydroancisheynin **147** (Abb. 40), synthetisch zugänglich zu machen. Neben Untersuchungen zur Stereochemie der Tetrahydroisochinoline sollten diese Substanzen auch als Referenzen bei einer gezielten Suche nach solch potenziellen Naturstoffen in den Pflanzen eingesetzt werden.

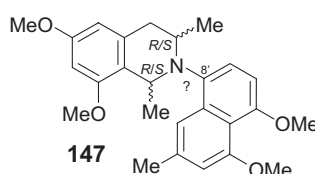


Abb. 40. Die N,C-gekoppelten Tetrahydroisochinoline **147**.

Nach Literaturangaben sind Tetrahydroisochinoline, die einen Substituenten am Stickstoff tragen, aus Dehydro- oder Dihydroisochinolinium-Salzen durch Reduktion mittels NaBH₄ in protischen Lösungsmitteln, wie Methanol oder Wasser, leicht zugänglich.^[283-285] Wegen der besseren Verfügbarkeit der Modellsubstanz **50** wurden erste Testreaktionen zur Etablierung der optimalen Reaktionsbedingungen an **50**, und nicht an den Naturstoffen selbst, durchgeführt. Umsetzung des 1-Naphthylisochinoliniumperchlorats **50** mit NaBH₄ in Methanol lieferte in 64proz. Ausbeute das racemische Tetrahydroisochinolin **148** (Abb. 41). NMR-spektroskopische Untersuchungen von **148** zeigten NOE-Korrelationen zwischen den beiden – daher – axialen Protonen an C-1 und C-3, was das Vorliegen der erwarteten^[286,287] *cis*-Konfiguration im Produkt **148** bewies. Neben dem Hauptprodukt **148** wurde in Spuren das *trans*-Diastereomer detektiert.

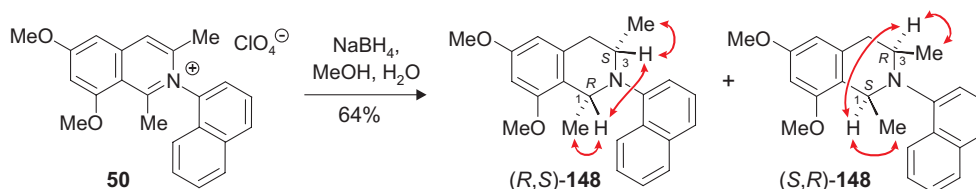


Abb. 41. Reduktion des 1-Naphthylisochinolinium-Salzes **50** mit NaBH_4 und wichtige NOE-Korrelationen zur Etablierung der relativen Konfiguration (rote Doppelpfeile).

Setzt man hingegen Dihydroisochinolinium-Salze mit komplexen Metallhydriden um, so sollte dies hauptsächlich zu einem *trans*-konfigurierten Produkt führen.^[288,289] Die Reaktion von Ancistrocladinium A (**19**, Abb. 42a), das in einem (10:1)-Verhältnis der Atrop-Diastereomeren aus *A. cochinchinensis* isoliert worden war,^[290] zeigte nach HPLC-Analyse der Reaktionsmischung zwei Produkt-Peaks mit einem Verhältnis von 1:2 (Abb. 42b). Allerdings wies das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **147** drei Signalsätze im Verhältnis 1:1:1 auf, die von Substanzen stammen mussten, deren Konstitutionen identisch waren und die die gleiche Konfiguration an C-3 (*S*) hatten. Somit musste Peak B aus zwei Verbindungen bestehen.^[291]

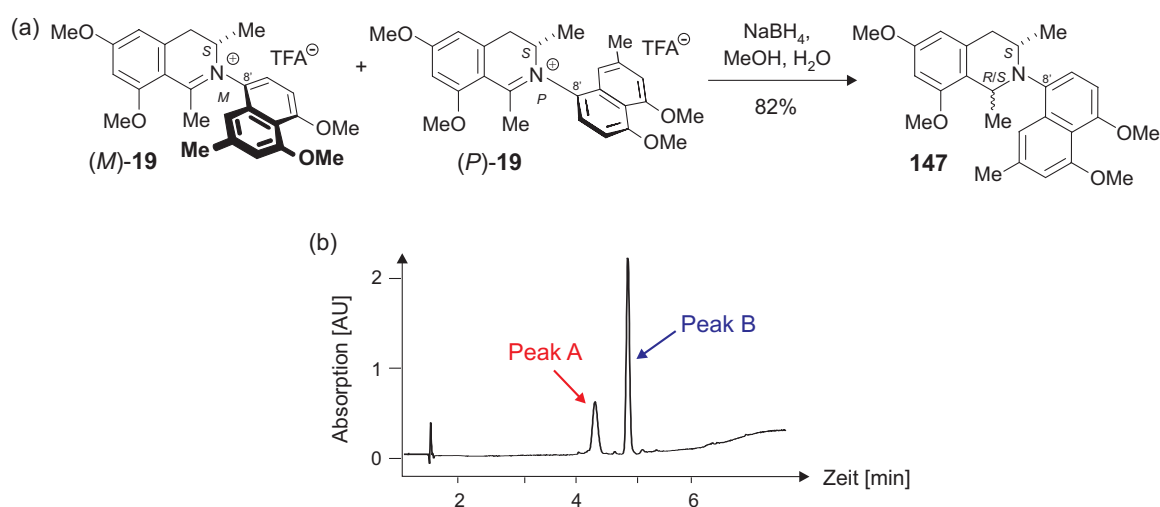


Abb. 42. Umsetzung des Naturstoffs Ancistrocladinium A (**19**) mit NaBH_4 (a) und HPLC-Analyse des Reaktionsproduktes **147**.

Dies stand in klarem Widerspruch zu den Erwartungen. Unter der Voraussetzung, dass das Stereozentrum an C-3 während der Reaktion unverändert blieb, also weiterhin wie im Edukt **19** (*S*)-konfiguriert war und die Stickstoff-Kohlenstoffbindung, die den Isochinolin-Teil mit der Naphthalin-Hälfte verbindet, frei drehbar ist, schien lediglich die Entstehung von zwei Diastereomeren, nämlich des *trans*- und des *cis*-Isochinolins **23** und **24** denkbar (Abb. 43).

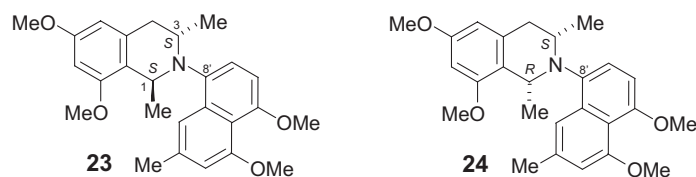


Abb. 43. Bei der Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**) erwartete Diastereomere von Tetrahydroancisheynin **23** und **24**.

Die Existenz von drei Diastereomeren ist nur dann zu erklären, wenn die *N,C*-Achse von **23** und **24**, wie auch im Ancistrocladinium A (**19**), rotationsgehindert ist und somit ein weiteres Stereoelement bildet oder stabile Konformere von **23**, nämlich C-1 axial und C-3 äquatorial und umgekehrt) vorhanden sind.

Zur Untersuchung eines eventuellen Einflusses der Konfiguration der Iminium-Kohlenstoff-Achse des Alkaloids **19** auf die Diastereomerenverteilung im Produkt **147** wurde eine erneute Reduktion von **19** durchgeführt, jedoch nun mit synthetischem Ancistrocladinium A (**19**), das ein (2.5:1)-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere aufwies. Diese Reaktion führte jedoch zu einer identischen Produktverteilung von 1:1:1 in **147**. Somit konnte festgehalten werden, dass das Atrop-Diastereomerenverhältnis der Ausgangssubstanz sich nicht auf die Selektivität der Bildung der Tetrahydroisochinoline **147** auswirkt.^[291]

Zur Klärung, ob das Stereozentrum an C-3 im Tetrahydroisochinolin **147**, wie auch im Edukt **19**, die absolute Konfiguration *S* aufwies, wurde das Produktgemisch von **147** dem in unserer Arbeitsgruppe etablierten oxidativen Abbau unterzogen (Abb. 44).^[148,292] Dabei konnte mittels GC-MS ausschließlich der (*S*)-Aminobuttersäuremethylester **63** detektiert werden, wodurch bewiesen war, dass während der Reaktion keine Veränderung der Absolutkonfiguration an C-3 stattgefunden hatte. Allerdings erhielt man sowohl das (*S*)- als auch das (*R*)-konfigurierte Alanin-Derivat **64** in einer (2:1)-Verteilung. Daraus konnte geschlossen werden, dass es sich bei den drei Diastereomeren von **147** um zwei Verbindungen mit der relativen Konfiguration *trans* (*S,S*) und einer Substanz mit einem (*cis*)-konfigurierten Tetrahydroisochinolin-Teil (*R,S*) handelte.

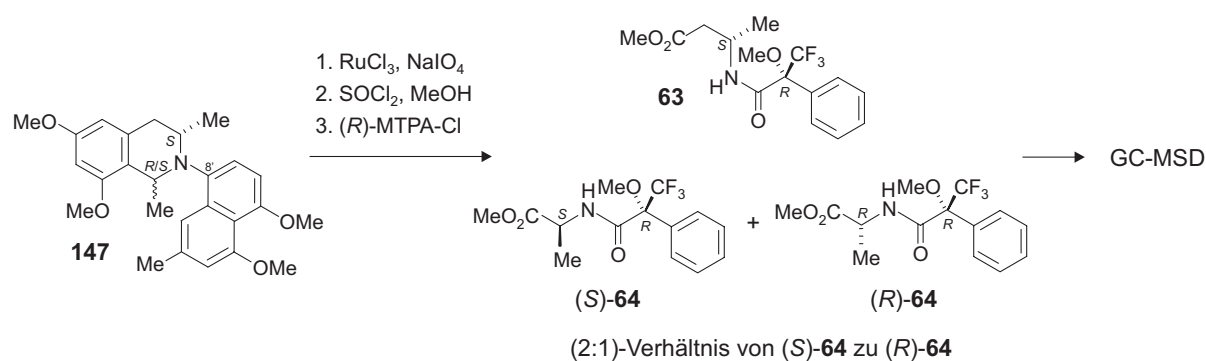


Abb. 44. Oxidativer Ru-katalysierte Abbau des Diastereomeren-Gemisches von **147**.

NOESY-Untersuchungen des Diastereomergemisches von **147** bestätigten das Ergebnis des oxidativen Ru-katalysierten Abbaus. So zeigten zwei Verbindungen Wechselwirkungen zwischen dem axialen Proton H-3 mit der Methyl-Gruppe an C-1. Dadurch musste in diesen zwei Diastereomeren ein *trans*-konfigurierter Tetrahydroisochinolin-Ring vorliegen (Abb. 45). Des Weiteren wies das Proton an C-3 wie auch die Methylgruppe an C-1 einer der beiden *trans*-Verbindungen NOE-Korrelationen zu dem Proton an C-1' der Naphthalin-Komponente auf. Gleichzeitig wurde eine Interaktion der hinter der Molekülebene liegenden Methylgruppe an C-3 und H-7' beobachtet. Daraus wurde geschlossen, dass der Naphthalin-Teil so angeordnet sein musste, dass H-1' auf derselben Seite wie Me-1 und H-3 liegt, also vor der Ebene der Isochinolin-Hälfte. Somit handelte es sich bei einer der beiden Substanzen mit einem *trans*-konfigurierten Isochinolin-Ring um das (*M*)-Atrop-Diastereomer (*M*)-**23** (Abb. 45, links). Durch den Nachweis komplementärer Wechselwirkungen der zweiten *trans*-Verbindung, nämlich der Serie H-3 – H-7' – Me-1 und Me-3 – H-1', konnte dieser die Absolute Konfiguration *P* zugeordnet werden (Abb. 45, Mitte).

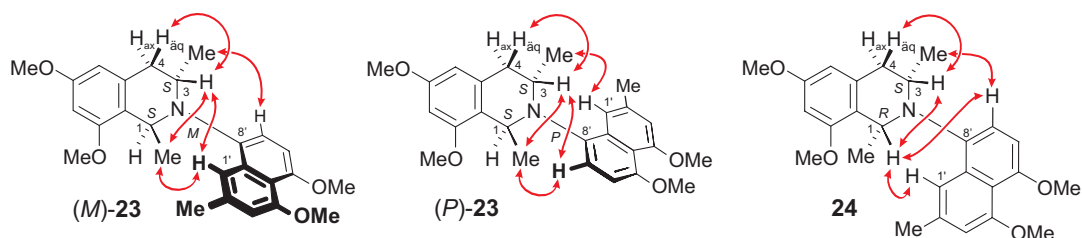


Abb. 45. Wichtigste NOE-Wechselwirkungen zur Etablierung der relativen Konfiguration der drei Diastereomeren nach Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**).

Im dritten Diastereomer von **147** wurde eine relative *cis*-Konfiguration der Methyl-Substituenten an C-1 und C-3 beobachtet, was NOE-Korrelationen zwischen H-1 und H-3

zeigten (Abb. 45, rechts). Unspezifische Wechselwirkungen der Protonen des Naphthalins zu Wasserstoffatomen der Isochinolin-Hälfte, die sowohl vor als auch hinter der Molekülebene lagen (z.B. Me-3 – H-7' – H-1 – H-1'), wiesen darauf hin, dass im *cis*-Diastereomer **24** im Gegensatz zu den beiden *trans*-Isomeren eine freie Drehbarkeit der Stickstoff-Kohlenstoffbindung, die den Naphthalin- mit dem Isochinolin-Teil verbindet, vorliegen muss.

Somit konnte endgültig aufgezeigt werden, dass bei der Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**) unabhängig vom Atrop-Diastereomerenverhältnis ein *cis*-Tetrahydroisochinolin **24**, dessen Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung frei drehbar ist, und zwei rotationsgehinderte Atrop-Diastereomere mit einer *trans*-konfigurierten Isochinolin-Hälfte (*M*)-**23** und (*P*)-**23** gebildet wurden. Dabei musste während der Reduktion, die einen Wechsel des Hybridisierungsgrades des Stickstoffatoms (von sp^2 zu sp^3) und damit verbunden eine Änderung dessen Geometrie durchläuft, eine Zwischenstufe gebildet worden sein, in der eine freie Rotation des Naphthalin-Teils um die Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung möglich war. Nur so konnte es zu einer Racemisierung der 'axialen' Konfiguration und somit zu einem (1:1)-Verhältnis des (*M:P*)-Isomers von **23** kommen.^[291]

Für eine Zuordnung der Diastereomere von **23** und **24** zu den Signalen des Chromatogramms des Produktgemisches (siehe Abb. 42) wurden die beiden Peaks mittels präparativer HPLC isoliert. Dabei wurde beobachtet, dass sich aus einem der Diastereomere (Peak B) wieder das Dihydroisochinolin **19** bildete. Dieser Prozess war beendet, als ein Verhältnis von ungefähr 1:1 zwischen Peak B und Ancistrocladinium A (**19**) erreicht war. Dies legte die Vermutung nahe, dass nur eine der beiden Verbindungen, aus denen Peak B bestand, in der Lage war, sich wieder in das Edukt der Reduktion **19** zurückzuverwandeln. Der Oxidationsprozess konnte durch Säure beschleunigt werden: Während man nach Lösen der drei Diastereomeren **147** an Luft in Acetonitril-Wasser erst nach zehn Tagen eine Umwandlung zu **19** feststellte (Abb. 46), zeigte sich das gleiche Bild nach Zugabe von 0.1% TFA zum Lösungsmittel bereits nach einer Stunde. Eine Analyse der Atrop-Diastereomeren des reoxidierten Dihydroisochinolins **19** wies das gleiche Verhältnis von 2.5:1 zu Gunsten des (*M*)-Atrop-Diastereomers auf, wie es bei der Synthese von Ancistrocladinium A (**19**) durch eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung mit $POCl_3$ auftritt (siehe Kapitel 4.4).

Das gleiche Phänomen der Reoxidation durch Luftsauerstoff war bereits von Tetrahydroisochinolin mit einer *cis*-Konfiguration im Heterocyclus bekannt.^[29] Aus stereoelektronischen Gründen, wahrscheinlich verursacht durch die axiale Position des

Protons an C-1, können *cis*-Tetrahydroisochinoline im Gegensatz zu ihren *trans*-Isomeren viel leichter zu Dihydroisochinolinen oxidiert werden.^[29,162]

Somit lag die Vermutung nahe, dass Peak A alleine aus einer der beiden *trans*-konfigurierten Tetrahydroisochinolin-Verbindungen **23** und Peak B aus einem *cis/trans*-Gemisch besteht.

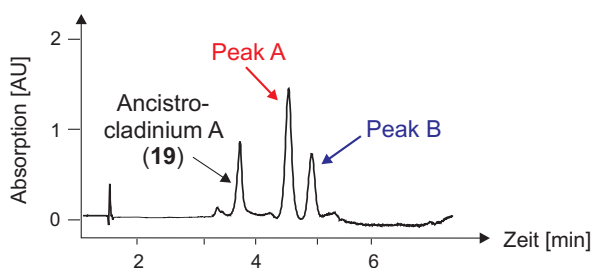


Abb. 46. HPLC des Produktgemisches von Abb. 42 nach zehn Tagen.

Zur weiteren Bestimmung der Stereostruktur der Tetrahydroisochinoline **147** und der Zuordnung der Signale im Chromatogramm zu dem jeweiligen Diastereomeren, wurde nach beendeter Reoxidation Peak A und Peak B durch Kombination von HPLC mit CD-Spektroskopie untersucht. Im stopped-flow-Modus konnten LC-CD-Spektren der beiden Peaks aufgenommen werden (Abb. 47b), die in weiten Wellenlängenbereichen spiegelbildlich zueinander waren. Die neuartige Struktur von **147** machte eine empirische Interpretation der CD-Spektren zur Zuordnung der Absolutkonfiguration der beiden Diastereomere von **147** unmöglich, weshalb quantenchemische CD-Rechnungen die Methode der Wahl waren, die von Dr. T. Bruhn durchgeführt wurden.^[293] Wie bereits bei Berechnungen der CD-Spektren des *N*,1'-gekoppelten Dihydroisochinolins **21** (siehe Kapitel 4.6) musste auch hier für eine genaue Zuordnung der gerechneten zu den experimentellen Kurven das Verfahren COSMO^[228] hinzugezogen werden, das eine Lösungsmittel-abhängige Berechnung der Spektren erlaubte, nach dem Rechnungen in der Gasphase keine eindeutigen Ergebnisse lieferten.

Wie aus Abb. 47b hervorgeht, überlagerte das gemessene CD-Spektrum des Peaks A gut mit dem für (*M*)-**23** berechneten (links), während die für (*P*)-**23** berechnete CD-Kurve mit dem für Peak B gemessenen CD-Spektrum übereinstimmte. Somit konnte dem schnelleren Diastereomer (Peak A) die absolute Konfiguration *M,S,S* und dem langsameren (Peak B) die Achsenkonfiguration *P* zugeordnet werden.^[291]

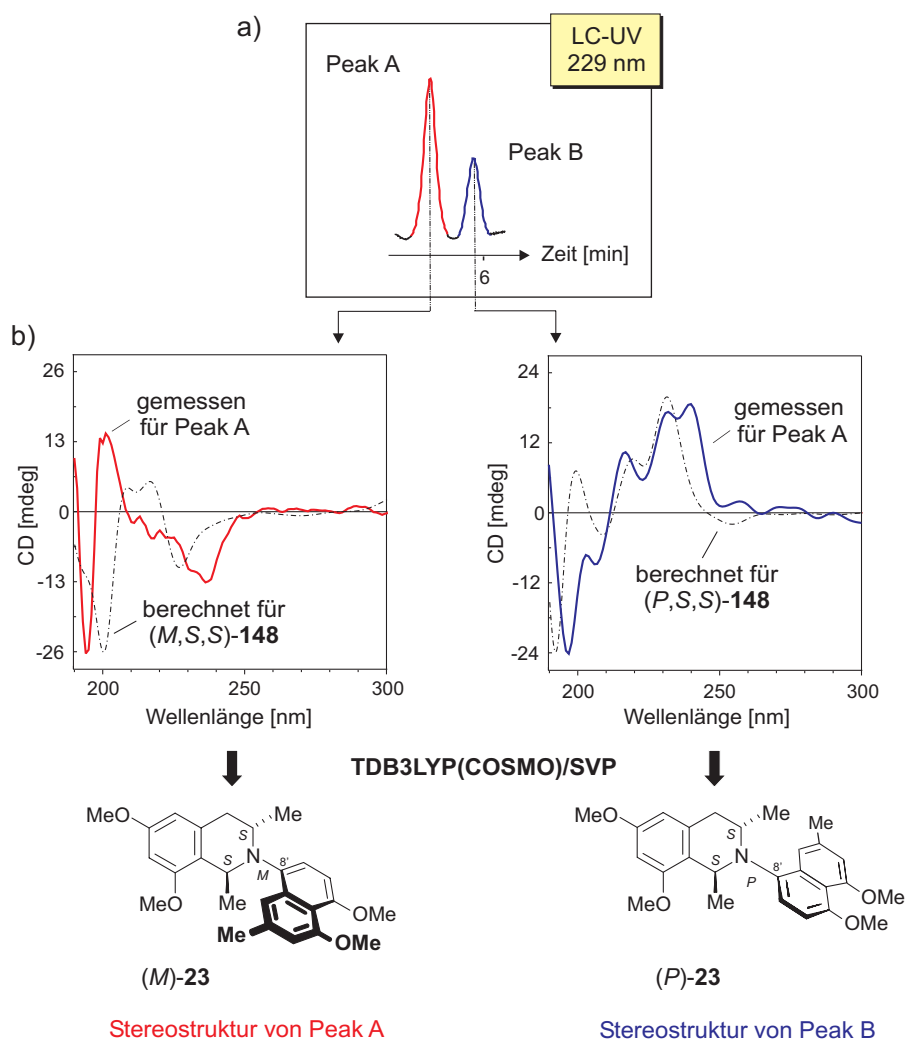
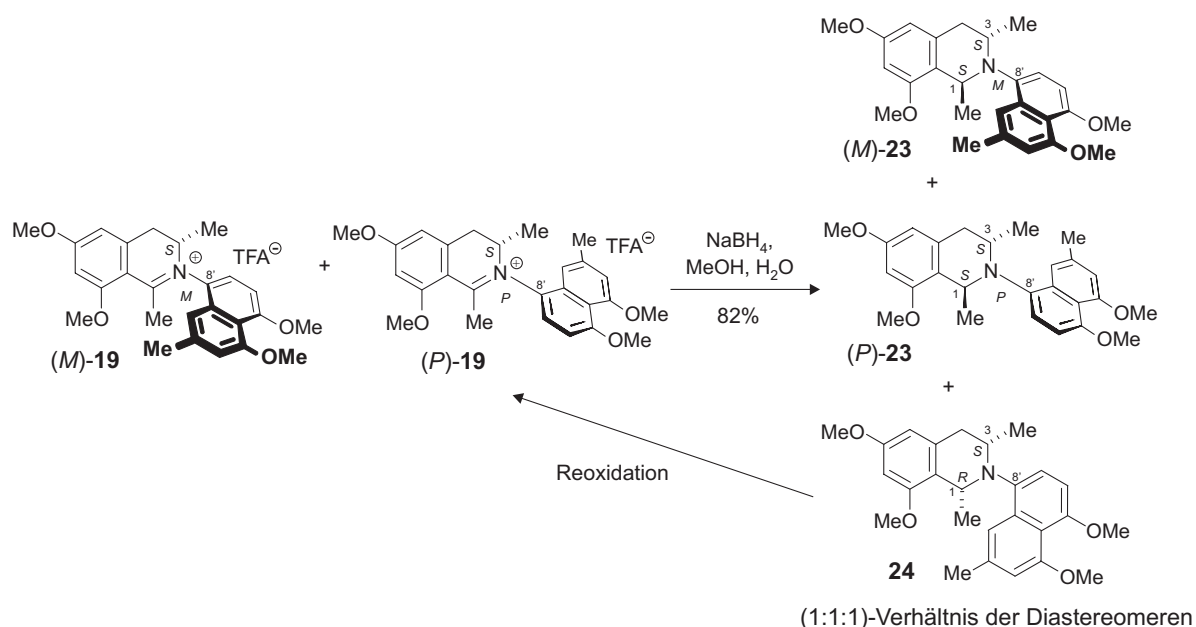


Abb. 47. Zuordnung der Absolutkonfiguration der beiden Diastereomere von Tetrahydroancisheynin **23** durch HPLC-CD-Messungen in Verbindung mit quantenchemischen CD-Rechnungen.

Da die experimentell bestimmten CD-Kurven nur für die beiden *trans*-Tetrahydroisochinoline **23** und nicht für das *cis*-Diastereomer **24** eine Übereinstimmung mit den berechneten Spektren lieferten, musste, wie bereits postuliert, **23** das Edukt der Oxidation zu Ancistrocladinium A (**19**) gewesen sein. Untersuchungen der relativen Konfiguration durch NOESY-¹H-Spektroskopie und durch oxidativen Abbau von Peak A und Peak B nach deren Isolierung bestätigten die beschriebenen Resultate.

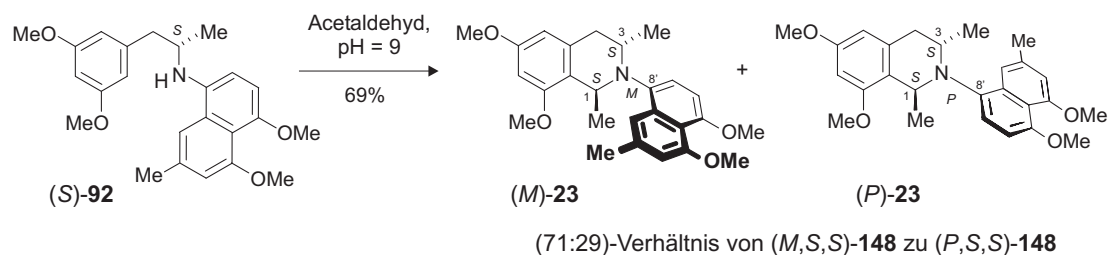
Bei der Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**) mit NaBH₄ wurde somit, unabhängig vom Atrop-Diastereomerenverhältnis des Edukts **19**, zwei *trans*-konfigurierte Tetrahydroisochinoline **23** und ein *cis*-Isomer **24** im Verhältnis 1:1:1 erhalten, wobei sich letzteres an Luft leicht wieder in das Dihydroisochinolin **19** zurückverwandelte (Schema 48). Die *trans*-Tetrahydroisochinoline **23** zeigten eine bei Raumtemperatur rotationsstabile

Stickstoff-Aryl-Achse, deren absolute Konfiguration mittels CD-Spektroskopie in Kombination mit quantenchemischen CD-Rechnungen der jeweiligen Verbindung zugeordnet werden konnte. Die Stickstoff-Kohlenstoffbindung des *cis*-Diastereomer **24** hingegen erwies sich – zumindest bei Raumtemperatur und innerhalb der NMR-Zeitskala – als frei drehbar.



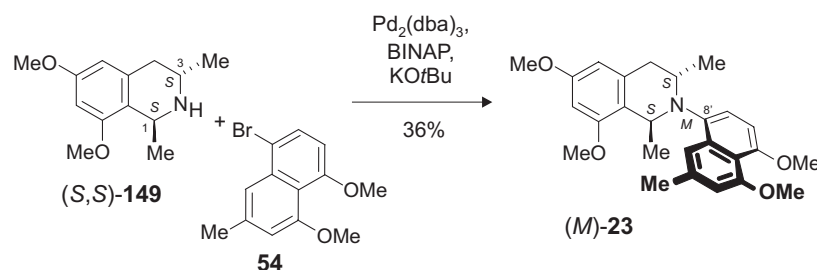
Schema 48. Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**) mit NaBH₄.

Nach der Analyse und Zuordnung der absoluten Konfigurationen der Diastereomeren von **23** wurde nun begonnen, nach Syntheserouten zu suchen, die einen selektiven Zugang zu einem bestimmten Isomer erlaubten. Eine Methode zum stereokontrollierten Aufbau des Stereozentrums an C-1 ist die Pictet-Spengler-Reaktion des sekundären Amins (*S*)-**92** mit Acetaldehyd (Schema 49). Diese Umsetzung lieferte ausschließlich die beiden *trans*-Diastereomere (*M*)-**23** und (*P*)-**23** in 69proz. Ausbeute. Neben der *trans*-Selektivität wurde auch eine Induktion der Atropselektivität beobachtet. Wie bereits bei der Bischler-Napieralski-Ringschlussreaktion zu Dihydroisochinolinen war auch hier bei einem (*S*)-konfigurierten Stereozentrum an C-3 das (*M*)-Atrop-Diastereomer (*M*)-**23** mit 42% *de* das bevorzugte Produkt (Schema 49). Die Bildung des *cis*-Isomers wurde anhand des ¹H-NMR-Spektrums nicht beobachtet.^[291]



Schema 49. Synthese der Tetrahydroisochinoline **(M)-23** und **(P)-23** durch Pictet-Spengler-Reaktion.

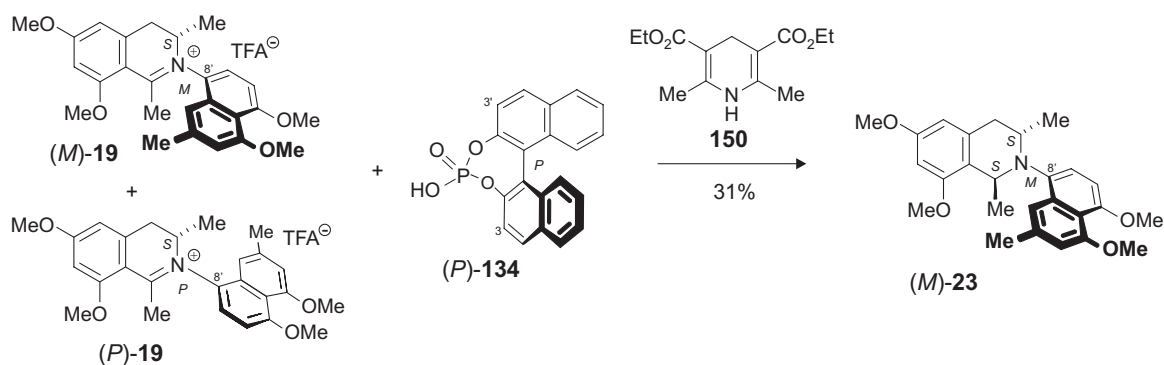
In Zusammenarbeit mit B. Hertlein in unserer Arbeitsgruppe wurden weitere Versuche zur diastereoselektiven Synthese *N*,8'-gekuppelter Tetrahydroisochinoline **23** unternommen. Da Übergangsmetall-katalysierte *N*-Arylierungsreaktionen auch mit sekundären Aminen als Substraten durchführbar sind,^[204,219,294,295] bestand eine Darstellungsmöglichkeit des *N*,*C*-gekuppelten Isochinolins **23** in der Umsetzung des Tetrahydroisochinolins **(S,S)-149** mit dem Bromnaphthalin **54** (Schema 50).^[291] Dabei erhielt man bei Verwendung von Pd₂(dba)₃ als Katalysator und BINAP als Ligand selektiv nur ein Diastereomer. HPLC-Analyse dieses Produktes zeigte, dass durch Buchwald-Hartwig-Aminierung allein das (*M*)-Diastereomer von **23** gebildet wurde. Somit schienen die beiden Stereozentren an C-1 und C-3 einen erheblichen Einfluss auf die Atroposelektivität der Stickstoff-Aryl-Bindung in **23** zu besitzen.



Schema 50. Pd-katalysierte *N*-Arylierung des Isochinolins **(S,S)-149** mit dem Bromnaphthalin **54**.

Eine Möglichkeit zur stereodivergenten Reduktion bietet die Gegenion-vermittelte asymmetrische Reduktion unter zur Hilfenahme von chiralen Brønsted-Säuren, wie 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylphosphat (**134**) und dessen an C-3 und C-3' substituierten Derivaten (siehe Kapitel 5.2). Mit dieser Methode erzielten vor allem die Arbeitsgruppen um List und Rueping sehr gute Erfolge bei Hydrierungen von Iminen^[241-245] und Chinolinen^[296] unter Verwendung des Hantzschschen Dihydropyridins **150** als Hydridquelle. Da es sich bei dem Edukt Ancistrocladinium A (**19**) um eine geladene Spezies handelte, sollte die Bildung eines

chiralen Kontakt-Ionenpaars zwischen dem Edukt **19** und dem chiralen Phosphorsäure-Analogon (*P*)-**134** stattfinden und damit diastereoselektiv ein Hydrid auf dieses Ionenpaar übertragen werden. Die Umsetzung von **19** in einem (2.5:1)-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere mit der enantiomerenreinen Binaphthalinphosphorsäure (*P*)-**134** und dem Dihydropyridin **150** lieferte in 31proz. Ausbeute einzig das Tetrahydroisochinolin (*M,S,S*)-**148** (Schema 51).

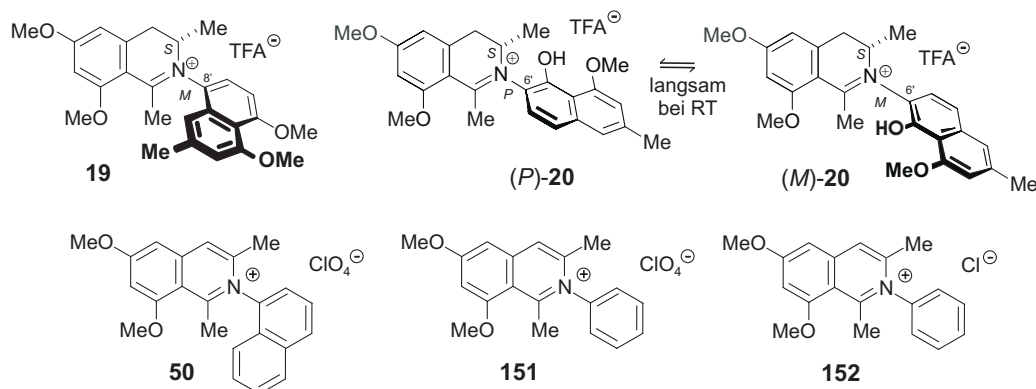


Schema 51. Asymmetrische Gegenion-vermittelte Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**).

Weitere Untersuchungen zur diastereoselektiven Darstellung von *N,C*-verknüpften Tetrahydroisochinolininen, wie z.B. die Reduktion von Ancistrocladinium A (**19**) mit (*M*)-**134** als chiraless Hilfsmittel, sowie die Suche nach *N,C*-gekoppelten Tetrahydroisochinolin-Alkaloiden in den Pflanzen sind zur Zeit Bestandteil einer Diplomarbeit^[297] in unserer Arbeitsgruppe.

7 **Biologische Aktivität *N,C*-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide und strukturell vereinfachter, synthetischer Analoga gegen die Erreger von Infektionskrankheiten**

Einige Vertreter der *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide besitzen eine hervorragende Aktivität gegen Erreger tropischer Infektionskrankheiten, wie Plasmodien, Leishmanien und Trypanosomen.^[30,33,100,102-104] Aus diesem Grund schien es sinnvoll, die neuartigen *N,C*-gekuppelten Naphthylisochinolinium-Salze Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**)^[35] sowie deren vereinfachte Modellsubstrate **50**, **151** und **152**, die bei der Erarbeitung der Synthese von Ancisheynin (**18**) angefallen waren (siehe Kapitel 3.1), im Teilprojekt Z1 (Zentrale Testung) des Sonderforschungsbereichs 630 ebenfalls auf ihre Bioaktivität hin zu untersuchen. Dabei wiesen die Naturstoffe **19** und **20** eine moderate antiplasmodiale Aktivität gegen den K1-Stamm von *Plasmodium falciparum* auf (Anhang A, Tabelle 25). Jedoch erreichten die IC₅₀-Werte nicht die exzellenten Resultate mancher *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloide. Allerdings zeigten die Verbindungen **19**, **20** und **50** vor allem gegen *Leishmania major*, dem Erreger der Orientbeule, eine hervorragende Aktivität (Tabelle 5).^[298] Zur Inhibition des Parasitenwachstums genügten bereits niedrige mikromolare oder sogar nur submikromolare Konzentrationen der untersuchten Isochinolinium-Salze, wohingegen eine drei- bis neunfach höhere Konzentration für die Beeinträchtigung des Wachstums der Makrophagen, der Wirtszellen des Parasiten, benötigt wurde.^[36] Vor allem die beiden Alkaloide Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**) sowie das 1-Naphthylderivat **50** (Tabelle 5) besaßen im *In-vitro*-Test eine vergleichbare Wirksamkeit gegen diesen Erreger wie der zur Leishmaniose-Therapie eingesetzte Standard Amphotericin B (Tabelle 5). Die aussichtsreichste synthetische Verbindung war das Naphthalin-substituierte Isochinolinumperchlorat **50**, dessen Aktivität um das Zehnfache höher war als die des Phenyl-Derivats **151**. Die weniger aktiven Verbindungen **151** und **152** variierten in ihrem IC₅₀-Wert gegen *L. major* um den Faktor zwei (Tabelle 5). Dieser Unterschied war ein erster Hinweis darauf, dass das Gegenion einen Effekt auf die antileishmaniale Aktivität *N,C*-gekuppelter Isochinolinium-Salze besitzt.

Tabelle 5. *In-vitro*-Aktivitäten der *N,C*-gekoppelten Naphthylisochinolin-Alkaloide **19** und **20** sowie deren synthetischen Analoga **50**, **151** und **152**.

Verbindung	IC ₅₀ -Wert [μM]*		Index [†]
	<i>L. major</i>	Makrophagen J774.1	
19	4.90	31.8	6.5
20	1.24	11.2	9.0
50	2.91	10.2	3.5
151	26.6	39.2	1.5
152	47.9	43.7	<1
Amphotericin B	2.51	>100	n.b.

*Die Experimente mit den Parasiten und den Makrophagen wurden parallel zueinander durchgeführt. [†]Der Index wurde als Quotient aus dem IC₅₀-Wert der Makrophagen und dem IC₅₀-Wert der Parasiten berechnet. n.b.: nicht bestimmt.

7.1 Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen *N,C*-verknüpfter Arylisochinoline

Ermutigt durch die sehr guten IC₅₀-Werte der Verbindungen **19**, **20** und **50** in den *In-vitro*-Testungen gegen *L.-major*-Promastigoten (Tabelle 5) wurden in Zusammenarbeit mit Prof. H. Moll und Prof. A. Ponte-Sucre (Zentrum f. Infektionsforschung, ZINF, Würzburg), Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung ausgehend von der gut zugänglichen Leitstruktur des 1-Naphthylisochinolins **50** begonnen. Dabei sollte durch schrittweise Veränderung der Strukturmerkmale von **50** eine Steigerung der Bioaktivität bei einer gleichzeitigen Senkung der Cytotoxizität erreicht werden und letztendlich das Pharmakophor dieser äußerst aktiven

Substanzklasse identifiziert werden. Der Strukturraum der Wirkstoffe wurde erschlossen, in dem modifizierter Derivate synthetisiert und unseren Partnern für *In-vitro*-Testungen gegen die Parasiten zur Verfügung gestellt wurden.

Die Leitstruktur **50** sollte sich in drei Struktureinheiten aufteilen lassen: den Isochinolin-Teil (violett), die Naphthalin-Hälfte (grün) und das Gegenion (orange, Abb. 48). Diese Molekülteile sollten nun unabhängig voneinander variiert werden. Dabei war darauf zu achten, dass die Veränderungen an **50** nur schrittweise vorgenommen wurden, damit diese genau einem Effekt, z.B. Erhöhung der Cytotoxizität gegen den Erreger, zugeordnet werden konnten.

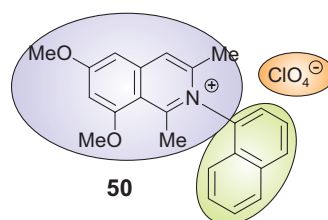


Abb. 48. Einteilung der Leitstruktur **50** in drei strukturelle Untereinheiten.

Für die schnelle Bereitstellung einer großen Anzahl an modifizierten Derivaten des Typs **50**, die – wie oben erwähnt – eine möglichst große strukturelle Breite abdecken sollten, war die Ausarbeitung einer kurzen, effizienten und flexiblen Synthesestrategie notwendig, die eine hohe Substratvariabilität erlaubte (Abb. 49). Als optimal erwies sich die Verwendung der in Kapitel 3.1 und 4 erarbeiteten Wege zu Dehydro- und Dihydroisochinolinium-Salzen, wie Ancisheynin (**18**) und Ancistrocladinium A (**19**). Durch die Verknüpfung des Arylamins **154** mit dem Benzopyryllium-Salz **153** oder des Bromids **156** mit dem Amin **155** zu einem sehr späten Zeitpunkt der Synthese sind diese Routen besonders konvergent und flexibel, wodurch eine Vielzahl an unterschiedlichen Verbindungen dargestellt werden können. Die so gewonnenen Dehydro- und Dihydro-Verbindungen dienten wiederum als Edukte für weitere Modifikationen, die nun möglichst divergent angelegt waren. So wurden verschiedene Substituenten an C-4 und C-5 des Isochinolin-Rings eingeführt. Dabei erhielt man Verbindungen des Typs **157** und **160**. Auch die Änderung des Oxidationsgrads des Heterocyclus von Dehydro- und Dihydroisochinolin zu Tetrahydro-Derivaten wurde so erreicht (siehe Kapitel 6). Anhand dieses Synthesekonzepts, das auf eine sehr effiziente Art die Möglichkeiten zur strukturellen Variation bei einer geringen Anzahl an Reaktionsschritten nutzte, wurden bis heute rund 100 *N,C*-gekuppelte Arylisochinoline dargestellt, die sich hauptsächlich im Naphthalin-Teil, aber auch im Anion oder im Substitutions- oder Oxidationsmuster der Isochinolin-Hälfte unterschieden.

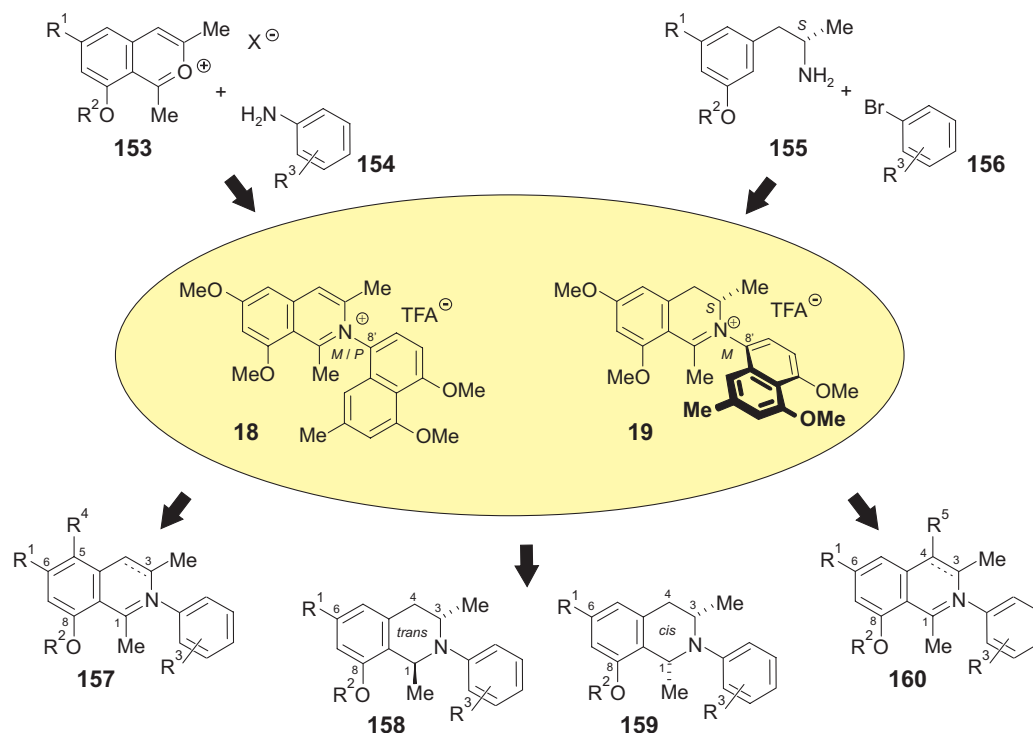


Abb. 49. Synthesestrategie zur effizienten Generierung von strukturell modifizierten Substanzen für Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung *N,C*-verknüpfter Arylisoquinoline.

Die Testung dieser SAR-Verbindungen sowie von Syntheseintermediaten innerhalb des SFBs 630 (in Zusammenarbeit mit PD Dr. A. Stich, Missionsärztliches Institut, Würzburg; Prof. H. Moll, Prof. A. Ponte-Sucre, Prof. W. Ziebuhr, PD U. Hentschel, Prof. J. Morschhäuser und Dr. G. Pradel, Zentrum für Infektionsforschung, Würzburg) sowie bei externen Kooperationspartner (Dr. R. Brun, Schweizer Tropeninstitut, Basel) ergaben zum Teil ganz hervorragende Aktivitäten gegen verschiedene protozoische und bakterielle Erreger. Besonders wertvoll war dabei, dass sich bei Veränderung der strukturellen Parameter die Selektivität der Aktivität spezifisch gegen jeweils nur einen bestimmten Erreger verändern ließ, bei z.T. vergleichsweise sehr niedrigen Toxizitäten.^[207]

(Zur besseren Übersicht werden in Kapitel 7 nur die zur Diskussion wichtigsten Substanzen mit deren Aktivitätswerten abgebildet. Die Strukturen sowie die *In-Vitro*-Testergebnisse aller SAR-Verbindungen sind im Anhang A, Tabelle 25 und 26, aufgelistet.)

7.1.1 Antileishmaniale Aktivität

Arylisochinoline mit lipophilen, schwach elektronenschiebenden Substituenten am Aryl-Teil, wie z.B. Alkyl-Gruppen, waren hauptsächlich gegen den Erreger *L. major* aktiv. Die Konzentrationen der aktivsten Verbindungen, die zu einer 50proz. Hemmung des Parasitenwachstums von *L. major* notwendig waren, lagen im niedrigen mikromolaren bis submikromolaren Bereich (0.54 μ M - 11.6 μ M). Die Substanzen mit der höchsten Aktivität gegen den Erreger und gleichzeitig dem geringsten Effekt gegen die Wirtszellen des Parasiten, dem J774.1-Makrophagen, waren die Isochinolinium-Salze **50**, **172**, **190** und **197** (Abb. 50). Ihre IC₅₀-Werte waren mit dem des Standards Amphotericin B vergleichbar (IC₅₀ = 2.51 μ M). Auffällig war, dass alle aktiven Verbindungen einen Dehydroisochinolin-Teil trugen und, mit Ausnahme der 2-Naphthyl-Derivate **165** und **166** (siehe Anhang A, Tabelle 25), eine Alkyl-Gruppe *ortho* oder *para* zur Hetero-Biarylachse besaßen.^[299] Betrachtet man den sterischen Anspruch des Aryl-Teils sowie die Größe der Substituenten, so schien dieser keinen Einfluss auf die Aktivität der Arylisochinoline gegen *L. major* zu besitzen (vgl. z.B. Substanz **165-172** und **188-193**, Anhang A, Tabelle 25). Jedoch spielte der räumliche Anspruch der eingeführten Funktionalitäten eine wichtige Rolle bei der Cytotoxizität der Salze gegen die Makrophagen. Platz erfüllende Aryl-Reste, wie z.B. Anthracenyl (Verbindungen **167-170**, Anhang A, Tabelle 25), wiesen einen drei- bis zehnfach niedrigeren IC₅₀-Wert gegen die Wirtszellen und damit eine um denselben Faktor höhere Toxizität auf als die vergleichbaren Naphthylisochinolinium-Salze **50** und **161-166**. Ähnliche Befunde ergaben sich auch aus der Erhöhung der Anzahl an Seitenketten an der Aryl-Hälfte. So ist das 2,6-Dimethyl-Derivat **197** zwar weniger wirksam gegen die Leishmanien als das 2,4,6-Trimethylphenylisochinolinium-Salz **199**. Allerdings zeigte **197** auch eine zehnfach niedrigere Toxizität (siehe Anhang A, Tabelle 25).

Zusammenfassend betrachtet ergab sich, dass die Wirkung der aktivsten SAR-Substanzen gegen *L.-major*-Promastigoten vergleichbar mit den zuvor getesteten Verbindungen **19**, **20**, **50**, **151** und **152** war. Die Toxizität gegen die Wirtszellen war jedoch deutlich geringer, was zu einer wesentlichen Verbesserung der Cytotoxizitäts-Aktivitäts-Indices führte. Durch eine weitere strukturelle Verfeinerung der Arylisochinolinium-Salze muss jedoch ein selektiverer Effekt auf die Parasiten bei gleichzeitiger Erniedrigung der Toxizität gegen die Wirtszelle erreicht werden.^[36,299]

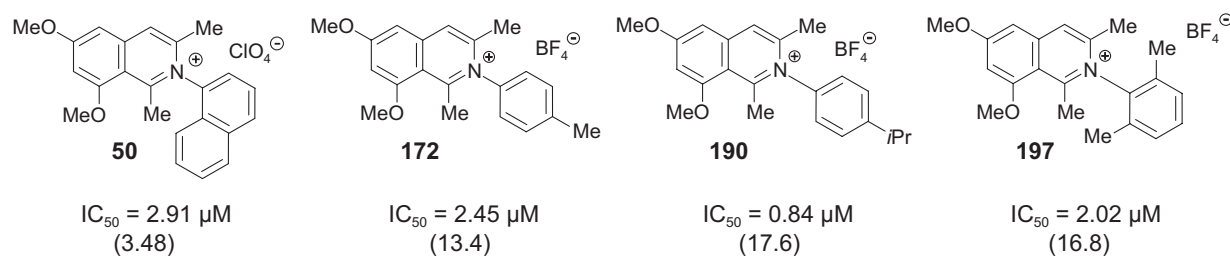


Abb. 50. Strukturen, *In-vitro*-Aktivitäten gegen *L. major* und Indices (Quotient aus Cytotoxizität gegen J774.1-Makrophagen und Bioaktivität) der aussichtsreichsten *N,C*-gekuppelten Arylisoquinolinium-Salze **50**, **172**, **190** und **197**.

Ermutigt durch die selektive Aktivität der Wirkstoffe **20**, **50**, **172**, **190** und **197** gegen extrazelluläre *L.-major*-Promastigoten wurden weiterführende Analysen zur antileishmanialen Aktivität der Verbindungen bei unseren Kooperationspartnern Prof. A. Ponte-Sucre und Prof. H. Moll durchgeführt.^[36,299-301] So evaluierten sie zunächst, ob die ausgewählten Arylisoquinolinium-Salze Effekte auf weitere Säugerzellen, wie Fibroblasten, dendritische Zellen und peritoneale Makrophagen zeigten (Tabelle 6). Dabei erwiesen sich die Substanzen zwar als toxisch gegen die getesteten Zelllinien, jedoch waren die IC_{50} -Werte signifikant höher als die benötigte Konzentration zur Inhibition des Parasitenwachstums.

Tabelle 6. Cytotoxizität der Arylisoquinolinium-Salze **20**, **50**, **172**, **190** und **197** gegen NIH 3T3 Fibroblasten, dendritische Zellen (DZ) und peritoneale Makrophagen (MΦ).

Verbindung	IC_{50} [μM]		
	NIH 3T3	DZ	MΦ
20	11.0	39.4	18.3
50	15.4	27.4	15.5
172	49.8	24.0	12.8
190	11.1	7.60	2.67
197	37.6	8.76	9.67

Innerhalb eines Lebenszyklus existieren Leishmanien in zwei unterschiedlichen Formen: den extrazellulären Promastigoten und den intrazellulären Amastigoten. Da Wirkstoffe, die eine Aktivität gegen *L.-major*-Promastigoten zeigen, nicht *a priori* auch gegen deren intrazelluläre Form wirksam sein müssen, wurde der Effekt der Arylisoquinoline **20**, **50**, **172**, **190** und **197** auf die Infektionsrate von peritonealen Makrophagen mit den *Leishmania*-

Parasiten und somit indirekt die Wirkung gegen Amastigoten untersucht. Dabei wurde eine Dosis-abhängige Abnahme der Infektionsrate beobachtet, wobei die EC_{50} -Werte im niedrigen submikromolaren Bereich lagen und ungefähr um ein 25-faches niedriger waren als die Konzentration, die zu einer 50proz. Inhibierung des Promastigoten-Wachstums benötigt wurde (Tabelle 7).^[36,299]

Tabelle 7. Infektionsrate der Arylisochinolinium-Salze **20**, **50**, **172**, **190** und **197**.

Verbindung	Infektionsrate EC_{50} [μ M]	Index*
20	0.05	366
50	0.11	141
172	0.09	138
190	0.16/0.04 ⁺	76 ⁺
197	0.24	40

* Der Index wurde berechnet als das Verhältnis zwischen dem IC_{50} (MΦ) und dem EC_{50} der Reduktion der Infektionsrate. ⁺ Der IC_{50} (MΦ) und der EC_{50} von **190** wurden korrigiert aufgrund einer ca. 70proz. Bindung von **190** an Serum-Albumin.^[302]

Die Aktivität der Isochinoline **20**, **50**, **172**, **190** und **197** war dabei analog zu der von Amphotericin B ($EC_{50} = 0.08 \mu$ M). Vergleich man die EC_{50} -Werte der Isochinoline **20**, **50**, **172**, **190** und **197** gegen die Amastigoten mit deren Cytotoxizität gegen frisch isolierte peritoneale Makrophagen, so zeigte sich eine bis zu 360fach höhere Sensitivität gegen die intrazelluläre Leishmanien-Form. Interessanterweise wurde durch C. Albert in der AG Holzgrabe eine ca. 70proz. Bindung des 4'-*iso*-Propyl-Derivats **190** an das Plasmaprotein Serum-Albumin bestimmt.^[303] Dies bedeutet, dass die Wirkstoffkonzentration, die effektiv gegen den Parasiten wirkt, viel niedriger ist als die verabreichte Dosis. Somit sank der EC_{50} -Wert von **190** gegen Amastigoten drastisch von 0.16μ M auf 0.04μ M (Tabelle 7). Die Konzentration zur 50proz. Inhibierung des Makrophagen-Wachstums nahm dadurch ebenfalls ab.

Behandelte man die infizierten Makrophagen gleichzeitig mit Arylisochinolinen und dem Makrophagen-stimulierenden Interleukin (IFN) γ , so wurde für die Verbindungen **20** und **50** eine Beeinflussung der Wirksamkeit der Substanzen durch IFN- γ festgestellt, wohingegen sich die Zugabe von IFN γ nicht auf die Aktivität der Substrate **172**, **190** und **197** auswirkte. Der EC_{50} -Wert bei Ancistrocladinium B (**20**) erhöhte sich auf 0.31μ M. Bei dem 1-

Naphthylisochinolin **50** hingegen wurde die Konzentration, die zu einer 50proz. Hemmung der Infektionsrate bei Inkubation mit IFN γ nötig ist auf 0.03 μM abgesenkt (Abb. 51). Dies deutet auf einen synergistischen Effekt der Verbindung **50** mit IFN- γ hin.

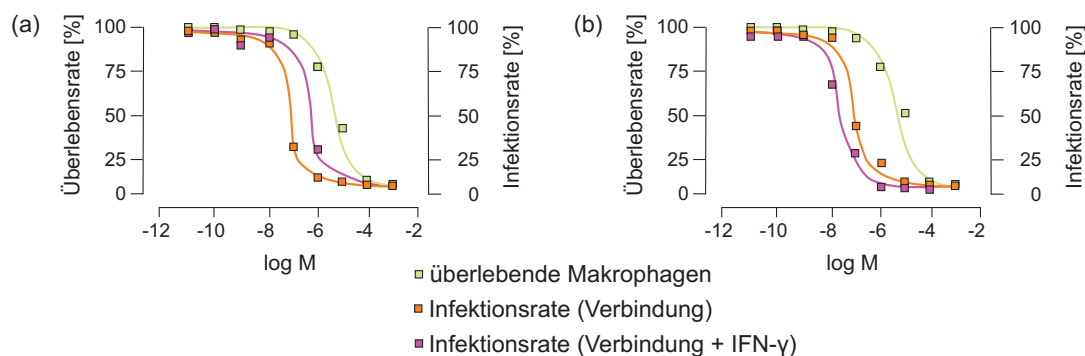


Abb. 51. Effekt von Ancistrocladinium B (**20**, a) und 1-Naphthylisochinoliniumperchlorat **50** (b) auf das Überleben und die Infektionsrate von Makrophagen in An- und Abwesenheit von IFN- γ .

Fasst man die Ergebnisse der Untersuchungen zusammen, so stellte sich die Frage, warum die Arylisoquinoline **20**, **50**, **172**, **190** und **197** in geringen Konzentrationen die Infektionsrate der Makrophagen inhibieren, jedoch bei dieser Substanzmenge nicht in der Lage sind, die Promastigoten abzutöten. Eine Erklärung dieses Effekts könnte eine größere Empfindlichkeit der Amastigoten oder eine erhöhte Selektivität der Arylisoquinoline gegen die intrazelluläre Form der *Leishmania*-Erreger sein. Ebenfalls denkbar wäre, dass die Substrate **20**, **50**, **172**, **190** und **197** über einen selektiven Aufnahmemechanismus durch die Makrophagen-Plasmamembran in die Wirtszelle gelangen und somit das Erreichen der parasitären Vakuole durch die Isochinolinium-Salze innerhalb der Makrophagen verbessert wird.

Allgemein stellen die Makrophagen ein wichtiges Target bei der Leishmaniose-Therapie dar, da sie in der Lage sind, durch die Produktion von Cytokinen und reaktiven Stickstoffverbindungen, wie Stickstoffmonoxid, intrazelluläre Parasiten zu vernichten.^[304] So besitzen verschiedene Wirkstoffe – wie z.B. die im Teilprojekt A4 (Prof. Schirmeister, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Würzburg) unseres SFBs 630 entwickelten Cystein-Protease-Inhibitoren – nicht nur einen direkten Effekt auf die Parasiten, sondern beeinflussen die Immunantwort der infizierten Makrophagen.^[305] Aus diesem Grund wurde die Regulierung der proinflammatorischen Cytokine IL-1 β , IL-6 und der Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) sowie das zur Induktion einer protektiven T-Zell-Antwort des Typs Th1 wichtige Cytokin IL-12 in infizierten Makrophagen, die mit den Arylisochinolinium-Salzen **20**, **50**, **172**,

190 und **197** behandelte worden waren, untersucht.^[36,299] Dabei zeigte sich bei allen Verbindungen, dass der IL-1 β -Spiegel unverändert blieb, während die Produktion von IL-6, TFN- α und IL-12 stark beeinträchtigt oder sogar vollständig inhibiert wurde. Auch durch eine zusätzliche Behandlung der Makrophagen mit verschiedenen die Cytokin-Bildung stimulierenden Substanzen, wie IFN- γ und dem bakteriellen Lipopolysaccharid (LPS), konnte kein Anstieg an Cytokinen beobachtet werden.

Einzig bei Inkubation der infizierten Makrophagen mit dem 4'-*iso*-Propyl-Derivat **190** zeigte sich ein Effekt auf den TGF- β - und IL-10-Level. Normalerweise kommt es bei einer Leishmanien-Infektion zu einem Anstieg an TGF- β , was wiederum einen Anstieg an IL-10 bewirkt.^[306,307] IL-10 sichert durch die Beeinflussung verschiedener immunomodulatorischer Wege^[308] das Überleben der Protozoen innerhalb der Zelle und spielt somit eine wichtige Rolle für den Beginn und das Fortschreiten der Leishmaniose-Erkrankung.^[309] Interessanterweise erhöhte das Substrat **190** die Konzentration an dem pro- wie auch antiinflammatorischen Cytokin TGF- β und senkte gleichzeitig den IL-10-Level signifikant. Zusätzlich stimulierte das Isochinolinium-Salz **190** die Stickstoffmonoxid-Produktion der Makrophagen, wohingegen alle anderen Arylisochinolinium-Salze **20**, **50**, **172** und **197** keinen Einfluss auf die Bildung reaktiver Stickstoffverbindungen hatten.^[299]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Verbindungen **20**, **50**, **172** und **197** keine Produktion von Makrophagen-stimulierende Cytokinen induzieren. Allerdings griffen sie durch die Hemmung der Produktion von IL-6, TFN- α und IL-12 stark in die Cytokin-Antwort der Zelle ein, wodurch die Immunantwort sowie die Homöostasis der Wirtszellen stark beeinträchtigt wurden. Dies deutete darauf hin, dass die Abnahme der Infektionsrate der Makrophagen schon bei geringen Konzentrationen an den Isochinolinium-Salzen **20**, **50**, **172** und **197** auf einem direkt gegen die Leishmanien gerichteten Effekt beruht und keine Anregung der Makrophagen zur Vernichtung der Erreger ausgelöst wurde.^[36,299]

Eine Ausnahme hierzu bildet das Substrat **190**, das aufgrund seiner Modulation des TGF- β - und des IL-10-Gehalts sowie der stimulierenden Wirkung auf die Bildung von Stickstoffmonoxid durch die Makrophagen die Immunantwort der Zelle unterstützt. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass der Wirkmechanismus von **190** sich vollständig von den anderen getesteten Arylisochinolinium-Salzen unterscheidet.^[299]

Ein möglicher Wirkmechanismus der *N,C*-gekuppelten Arylisochinoline wäre die Apoptose. So regen z.B. die in der Leishmaniose-Therapie eingesetzten Wirkstoffe,

Amphotericin B und Miltefosin, diesen 'programmierten Selbstmord' der Zelle an. Zur Untersuchung, ob auch im Fall der Arylisochinolinium-Salze Apoptose vorliegt, wurden von unseren Kooperationspartnern^[300] Doppelfärbungsexperimente mit Annexin V und Propidiumiodid durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Anzahl der durch Annexin V markierten Zellen nach Inkubation mit den Arylisochinolinium-Salzen **50**, **172**, **190** und **197** im Vergleich zu unbehandelten Zellen deutlich anstieg (Abb. 52), was einen Apoptose-ähnlichen Wirkmechanismus der getesteten Verbindungen bewies.

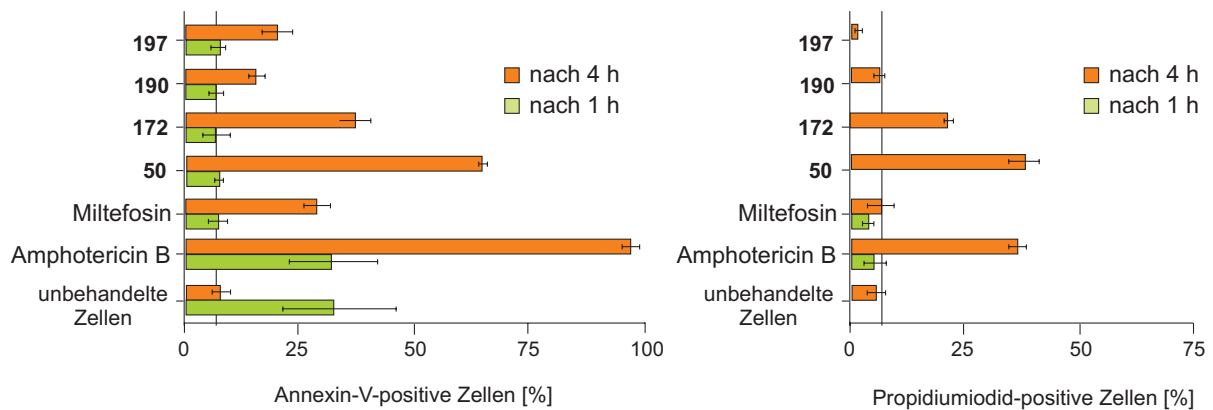


Abb. 52. Nachweis eines Apoptose-ähnlichen Wirkmechanismus durch Doppelfärbungsexperimente.

Von unseren Partnern^[300] durchgeführte Lokalisationsexperimente der Arylisochinolinium-Salze in *L.-major*-Promastigoten sollten Hinweise auf ein mögliches Target der Verbindungen liefern. Dafür wurden die Erreger mit dem fluoreszierenden 1'-Naphthylisochinoliniumperchlorat **50** inkubiert und nach Versetzen mit Farbstoffen, die unterschiedliche Zellkompartimente markieren, unter dem Fluoreszenzmikroskop untersucht.^[301] Eine Akkumulation der Substanz **50** im Parasiten wurde bereits nach 5 min Inkubationszeit sichtbar (Abb. 53a). Die stete Zunahme der Fluoreszenz zeigte, dass die Aufnahme von **50** kontinuierlich fortschritt (Abb. 53b).

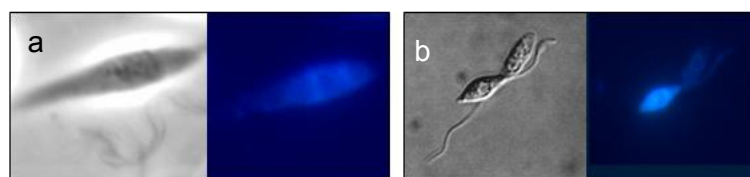


Abb. 53. Mit dem 1'-Naphthylisochinolin **50** behandelte *L.-major*-Promastigoten (Lichtmikroskop-Bild, links; Fluoreszenzmikroskop-Aufnahme, (rechts) nach 5 min (a) und nach 3 h Inkubationszeit (b).

Die Morphologie der Parasitenzellen mit ihrem charakteristischen Zigarren-ähnlichen Körper und mit einem Flagellum, das länger ist als die Zelle (Abb. 54a), wurde durch Behandlung mit der Verbindung **50** stark verändert. So wiesen die intrazellulären Organellen, der Kern, die Mitochondrien und das Flagellum bereits nach 2 h Behandlungszeit eine starke Verformung auf. Zusätzlich wurde die Bildung einer intrazellulären Vakuole beobachtet (Abb. 54b und c sowie Abb. 53b).

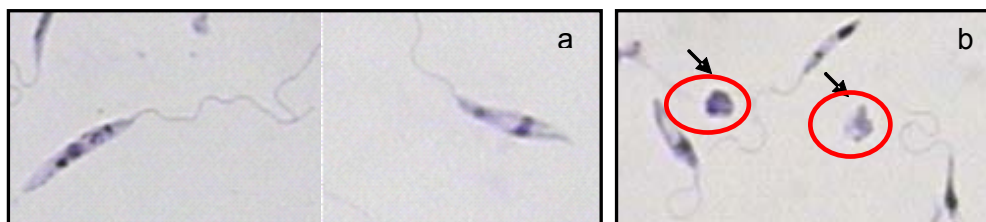


Abb. 54. Lichtmikroskop-Aufnahmen von *L.-major*-Promastigoten: unbehandelt (a) und inkubiert mit 1'-Naphthylisochinoliniumperchlorat **50** (b).

Ein Anfärben der *L.-major*-Promastigoten mit LysoTracker-Red, das in der Lage ist, Zellteile mit niedrigem pH-Wert zu markieren, zeigte eine Anhäufung des Isochinolins **50** in den Acidocalciosomen (Abb. 55).^[310] In allen anderen Kompartimenten des Erregers wurden kein Naphthylisochinolin **50** nachgewiesen.

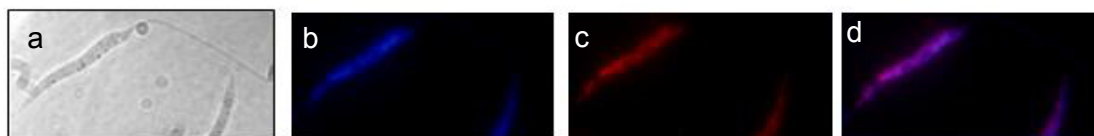


Abb. 55. Lokalisierungsexperimente von **50** in *L. major*: Lichtmikroskop-Bild (a) und Fluoreszenzmikroskop-Bild des Parasiten inkubiert mit **50** (b), Fluoreszenz-Aufnahme von *L. major* mit LysoTrack-Red (c) sowie Überlagerung von Bild b und c (d).

Acidocalciosome sind Organelle, die einzig in Trypanosomatiden auftreten,^[311] zu denen Trypanosomen und Leishmanien zählen. Sie spielen dort eine wichtige Rolle bei der pH-Regulierung und der Osmolarität der Zelle. Des Weiteren dienen sie als Speicherplatz für energiereiche Teilchen, z.B. für Ca^{2+} -Ionen.^[310,311] Durch die bevorzugte Akkumulation der Arylisochinoline in einem für die Leishmanien und die Trypanosomen spezifischen Zellkompartiment wurde die Spezifität der Verbindungen gegen diesen Erregertyp nochmals untermauert.

Zur Klärung der Frage, ob die Arylisochinoline selbst die aktive Spezies darstellen oder ob sie als sog. Pro-Drugs fungieren, sie also durch den Erreger verstoffwechselt werden und somit metabolische Folgeprodukte für die antiinfektive Wirkung verantwortlich sind, wurden im Projekt B3 des SFBs 630 Inkubationsexperimente mit *L.-major*-Promastigoten und den Arylisochinolin **50**, **172**, **190** und **197** durchgeführt. Man ließ den jeweiligen Wirkstoff 1, 2, 3, 6 oder 24 h lang auf die Promastigoten einwirken und extrahierte im Anschluss die Parasiten. Der so gewonnene Rohextrakt wurde in unserer Arbeitsgruppe in Kooperation mit T.A.M. Gulder untersucht. Ziel war es, die eventuell entstandenen Stoffwechselprodukte zu identifizieren und zu charakterisieren. Gegebenenfalls sollten die Metabolite synthetisiert und ihre Aktivität gegen Leishmanien evaluiert werden.

Die LC-MS-Untersuchungen der Rohextrakte der Isochinolinium-Salze **50**, **172**, **190** und **197** besaßen alle einen identischen Verlauf (Abb. 56). So wurde nach 1 h Inkubationszeit eine drastische Abnahme der freien Verbindungen um bis zu 20% detektiert. Dies stand im Einklang mit den Lokalisierungsexperimenten, die zeigten, dass die Aufnahme der Verbindungen sehr schnell von statten geht. Bei längerer Behandlungszeit stieg die Konzentration der Arylisochinoline wieder an und pendelte sich nach 3 h auf einem konstanten Niveau ein.^[301] Überraschenderweise wurden keine Metabolite gefunden, wie z.B. hydroxylierte oder *O*-demethylierte Substanzen, die als Stoffwechselprodukte nach der Behandlung von *L. major* mit anderen antileishmanialen Arzneistoffen auftreten.^[312,313]

Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass die Verbindungen **50**, **172**, **190** und **197** innerhalb der ersten Stunde in den Leishmanien gebunden waren. Nach längerer Inkubationszeit wurden die Arylisochinoline, wahrscheinlich durch die Zerstörung der intrazellulären Organisation der Zelle, wie sie durch mikroskopische Untersuchungen beobachtet wurden,^[301] wieder freigesetzt. Die Bindung der Substanzen im Erreger muss daher reversibel sein, da zumal nur die intakten Arylisochinoline **50**, **172**, **190** und **197** detektiert wurden und sich keine Metabolisierung zeigte.^[301]

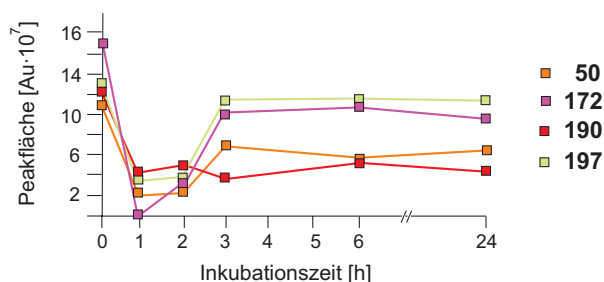


Abb. 56. Konzentration der reisolierten Arylisochinolinium-Salze **50**, **172**, **190** und **197** nach Inkubation mit *L.-major*-Promastigoten.

7.1.2 Antitrypanosomale Aktivität

War der Aryl-Teil im Isochinolinium-Salz mit hydrophilen, elektronenschiebenden Funktionen ausgestattet, so erhielt man eine selektive Aktivität gegen Trypomastigoten der Spezies *Trypanosoma brucei brucei*, des Erregers der afrikanischen Schlafkrankheit (siehe Anhang A, Tabelle 25).^[207] Die Sensitivität der Trypanosomen war dabei, verglichen mit den *L.-major*-Promastigoten, bis zu einem Faktor 24 größer gegenüber den *N,C*-verknüpften Aryl-Verbindungen. Auch hier zeigte sich, dass die Position des Substituenten am Phenyl-Ring die Wirksamkeit der Substanzen gegen die Parasiten stark beeinflusst. So besaßen die *ortho*- und *meta*-*O*-Methyl-Derivate **175-177** eine ausgezeichnete Aktivität im submikromolaren Bereich (Abb. 57), wohingegen die analogen *para*-Verbindungen **173** und **174** gegen *T. brucei brucei* nur mäßig aktiv waren (siehe Anhang A, Tabelle 25). Ersetzte man die Methylether-Funktionen gegen andere polare und/oder elektronenschiebende Gruppen (Verbindungen **203-206** und **208**, siehe Anhang A, Tabelle 25), so führte dies zu einem Verlust der Aktivität bei Verwendung von phenolischen oder benzyllischen Hydroxy-Funktionen oder, bei Einführung von Amin-Resten, zu einer erhöhten Toxizität der Substanzen.^[207]

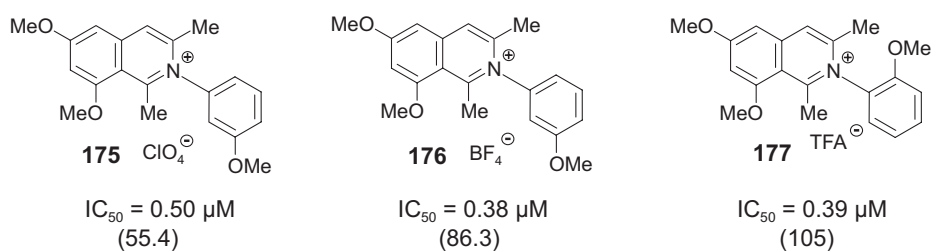


Abb. 57. Strukturen, *In-vitro*-Aktivitäten gegen *T. brucei brucei* und Indices (Quotient aus Cytotoxizität gegen J774.1-Makrophagen und Bioaktivität) der wirksamsten *N,C*-gekuppelten Arylisochinolinium-Salze **175-177**.

Aufgrund der sehr guten Aktivitäten der Verbindung **177** gegen den Erreger *T. brucei brucei* und ihrer hohen Selektivität im Vergleich zu *L.-major*-Promastigoten (Faktor 41) wurden auch hier Experimente zur Aufklärung des Wirkmechanismus durch unsere Partner Dr. A. Stich und J. Strasen (Missionsärztliches Institut, Würzburg) durchgeführt. Dabei ergab sich, ähnlich wie bei den Untersuchungen mit *L. major*, eine starke Änderung der Morphologie der Erreger, die nach 2 h Inkubationszeit ihr Maximum erreicht hatte (Abb. 58c). Besonders ausgeprägt war auch hier die Bildung von großen Vakuolen innerhalb des Parasiten (Abb. 58d und e, rote Pfeile). Eine Behandlung der Trypanosomen mit dem Standard Amphotericin B zeigte eine identische Wirkung (Abb. 58b), weshalb angenommen wurde, dass das getestete Arylisochinolin **177** einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Amphotericin B aufweist. Analysen durch Doppelfärbungsexperimente mit Annexin V/Propidiumiodid bestätigten diese Annahme. Das Arylisochinoliniumtetrafluoroborat **177** besitzt, wie Amphotericin B, eine Apoptose-ähnliche Wirkweise.

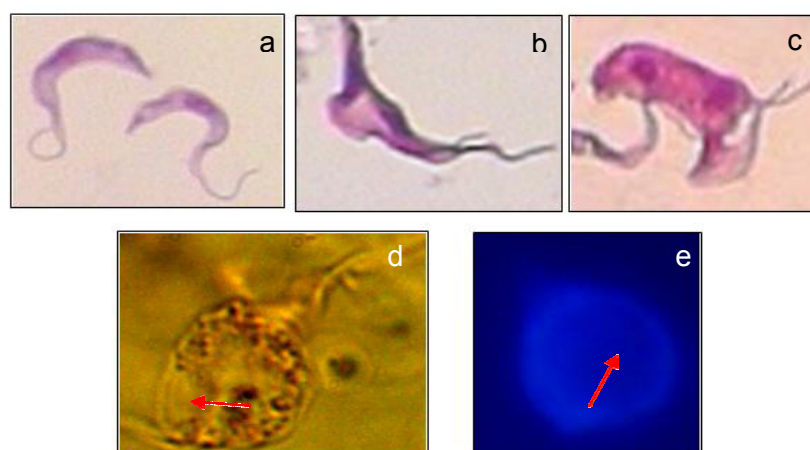


Abb. 58. Untersuchungen zur Wirkweise des Arylisochinolins **177** gegen *T. brucei brucei* auf zellulärer Ebene: Kontrolle (a), nach Behandlung mit Amphotericin B (b) sowie mit **177** (c-e).

7.1.3 Antiplasmodiale Aktivität

Verbindungen, deren Aryl-Teil über elektronenziehende Substituenten (z.B. Halogenide oder Amid-Funktionen) verfügten, zeigten eine selektive Aktivitäten gegen den Chloroquin-resistenten Parasitenstamm *Plasmodium falciparum* K1 (siehe Anhang A, Tabelle 25), den Erreger der oftmals letal verlaufenden *Malaria tropica*. Die Konzentrationen für eine 50proz. Hemmung des Erregerwachstums lagen dabei im niedrigen submikromolaren Bereich und

waren mit denen von Chloroquin ($IC_{50} = 0.19 \mu\text{M}$) vergleichbar oder sogar bis zu einer Zehnerpotenz geringer.^[207] Als wirksam erwiesen sich die in *para*-Position zur Hetero-Biaryl-Achse substituierten Isochinolinium-Salze, wie das 4'-Chlorphenyl- und das 4'-Trifluormethyl-Derivat **180** und **215**, die jedoch auch cytotoxisch waren (Abb. 59). Herausragend waren hingegen das Acetamid **212** sowie das 6-Benzothiazol-Derivat **223**. Diese Verbindungen besaßen neben ausgezeichneten IC_{50} -Werten von $0.21 \mu\text{M}$ für **212** und $0.04 \mu\text{M}$ für das Isochinolinium-Salz **223** gegen den protozoischen Erreger nur einen geringen Effekt auf Makrophagen und zeigten sogar keinerlei Toxizität gegen L6-Mauszellen (Abb. 59). Interessanterweise zeigte die zu **223** regioisomere 2'-Benzothiazol-Verbindung **224** (siehe Anhang A, Tabelle 25), wie auch die meisten der getesteten Verbindungen, die einen Heteroaromaten trugen, überhaupt keine Aktivität gegen Plasmodien. Deshalb lag die Vermutung nahe, dass die Verknüpfung des Isochinolin-Teils mit einem Phenyl-Ring und nicht direkt mit einem heteroatomtragenden Cyclus eine wichtige Rolle für die Bioaktivität der Arylisochinoline spielte.

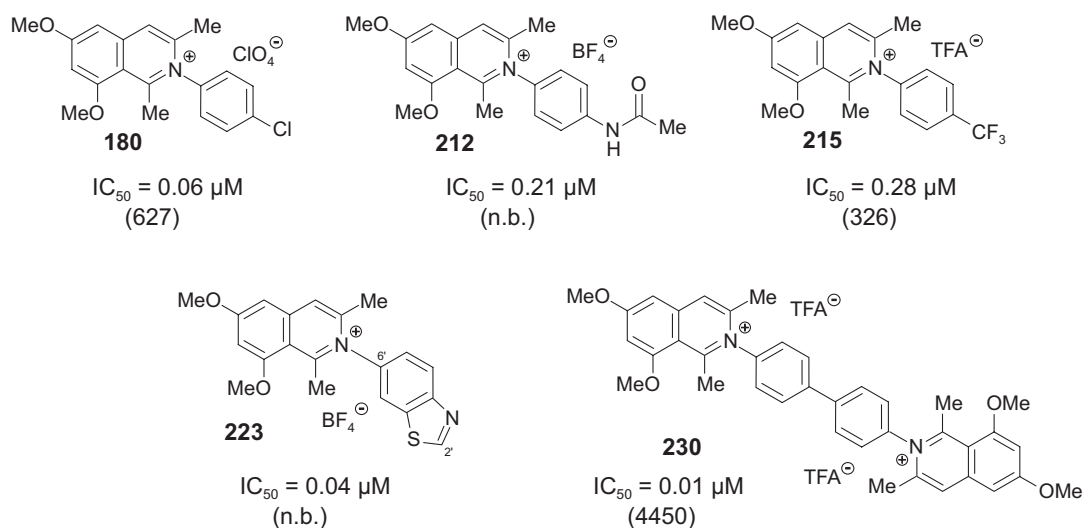


Abb. 59. Strukturen, *In-vitro*-Aktivitäten gegen *P. falciparum* K1 und Indices (Quotient aus Cytotoxizität gegen L6-Mauszellen und Bioaktivität) der wirksamsten *N,C*-gekuppelten Arylisochinolinium-Salze **180**, **212**, **215**, **223** und **230** (n.b.: der Index konnte aufgrund eines IC_{50} -Werts gegen L6-Mauszellen von $>100 \mu\text{M}$ nicht bestimmt werden).

Während des Blutstadiums der Malariainfektion dient das Hämoglobin den in den roten Blutkörperchen sitzenden Plasmodien als Nahrung. Das dabei als Abfallprodukt entstehende Hämin, das für den Parasiten giftig ist, wird in der Nahrungsvakuole des Erregers durch Polymerisation in das ungiftige Hämozoin überführt, das als schwarze Flecken ('Malaria-Pigment') in den Erythrozyten infizierter Patienten nachgewiesen werden kann. Viele antimalaria Medikamente, wie z.B. die Gruppe der Aminoquinoline, bilden Komplexe mit

freiem Hämin und verhindern dadurch die Bildung von Hämозoin, was zur Schädigung der Parasitenmembran und letztendlich zum autokatalytischen Tod des Erregers führt.^[3,314-317] Erste Studien zum Wirkmechanismus des antiplasmodialen *C,C*-verknüpften Naphthylisochinolins Dioncophyllin C (**16**, siehe Kapitel 1, Abb. 3) mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen zeigten bereits, dass das Alkaloid in der Lage ist, wie Chloroquin (**5**), freies Hämin zu komplexieren.^[318] Aus diesem Grund sollte auch bei den gegen *P. falciparum* aktiven *N,C*-gekoppelten Arylisoquinolinium-Salzen **180**, **212** und **223** überprüft werden, ob hier ein ähnlicher Wirkmechanismus verglichen mit Dioncophyllin C (**16**) oder Chloroquin (**5**) vorlag.

Eine wichtige Voraussetzung für eine Komplexbildung zwischen dem Wirkstoff und freiem Hämin ist die Anhäufung der Substanz in der Nahrungsvakuole des Parasiten. Bei Chloroquin (**5**) geht man davon aus, dass es im Cytosol (pH = 7.4) als lipophile, neutrale Verbindung vorliegt und somit die Parasitenmembran passieren kann. Durch den sauren pH-Wert in der Nahrungsvakuole (pH = 5.2) wird **5** protoniert, wodurch eine geladene, hydrophile Spezies entsteht, die nun den Parasiten nicht mehr durch die Membran verlassen kann. Somit spielt der pH-Unterschied zwischen Cytosol und der Nahrungsvakuole eine wichtige Rolle bei der Akkumulation von **5**. Diese unterschiedlichen Löslichkeiten bei verschiedenen pH-Werten könnte ebenfalls ein wichtiger Aspekt der Aktivität der Arylisoquinolinium-Salze sein. Aus diesem Grund wurde der Verteilungskoeffizient $\log D$ (*n*Octanol/Phosphat-Puffer) bei den beiden pH-Werten 7.4 (Cytosol) und 5.2 (Nahrungsvakuole) mittels HPLC-UV bestimmt.^[319-322] Dieser physicochemische Parameter ist ein Maß für die Ansammlung der Verbindungen in der Nahrungsvakuole, wenn man davon ausgeht, dass keine speziellen Transportmechanismen involviert sind.^[319,321,322]

Überraschenderweise wiesen alle getesteten Arylisoquinolinium-Salze, trotz ihrer ionischen Struktur, bei cytosolischem pH-Wert eine ausgeprägte Lipophilie auf (Tabelle 8). Die Verbindungen **212** und **223** waren bei pH = 5.2 stark hydrophil und besaßen somit vergleichbare Eigenschaften wie Chloroquin (**5**). Alleine der $\log D$ -Wert des 4'-Chlorphenyl-Derivats **180**, das bereits bei pH = 7.4 am schwächsten lipophil war, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden pH-Werten. Somit konnte festgehalten werden, dass unter der Voraussetzung der Abwesenheit von speziellen Transportmechanismen die Arylisoquinoline **212** und **223** aufgrund der unterschiedlichen Lipophilie im neutralen und im sauren pH-Bereich in der Nahrungsvakuole der Plasmodien ähnlich wie Chloroquin (**5**) akkumulieren können.

Tabelle 8. Bestimmung des Verteilungskoeffizienten (*n*-Octanol/Phosphat-Puffer) bei pH = 7.4 und pH = 5.2.

Verbindung	log <i>D</i> (pH = 7.4)	log <i>D</i> (pH = 5.2)
180	0.96	0.75
212	1.29	-1.06
223	2.47	-0.25
Chloroquin (5)	3.34/2.95 ^[319]	-1.39/-1.20 ^[319]

Für die Detektion und Messung der inhibitorischen Eigenschaften von Wirkstoffen bei der Bildung von synthetischem Hämозoin (β -Hämatin) stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.^[314,319,323-325] Ein kürzlich von Egan *et al.*^[326] vorgestelltes Verfahren machte sich dabei zu nutze, dass freies Hämin in wässrigem Pyridin im Gegensatz zu β -Hämatin löslich ist. Mit diesem Assay können durch Messung der Konzentration an freiem Hämin mittels UV nach Inkubation von Häm mit verschiedenen Wirkstoffen sowohl Trends als auch IC₅₀-Werte der Inhibitionsaktivität dieser Verbindungen bestimmt werden. Zur Evaluierung einer möglichen Hemmung der Bildung von β -Hämatin durch die Arylisoquinolinium-Salze wurden die antiplasmodialen Verbindungen **5**, **180**, **212** und **223** sowie als Negativ-Kontrolle die inaktiven Salze **50** und **176** mit dieser Methode untersucht. Dabei wiesen die gegen *P. falciparum* aktiven Isochinoline **180**, **212** und **223** eine 50proz. Hemmung der β -Hämatin-Bildung bei Konzentrationen im niedrigen mikromolaren Bereich auf, die vergleichbar waren mit der für Chloroquin (**5**). Keine Inhibierung war hingegen bei den inaktiven Substraten **50** und **176** (IC₅₀ >10 μ M) zu beobachten (Tabelle 9).

Tabelle 9. Bestimmung des IC₅₀-Werts der Inhibition der β -Hämatin-Bildung der Arylisochinoline **50**, **176**, **180**, **212** und **223**.

Verbindung	IC ₅₀ [μ M]
50	>10
176	>10
180	2.49
212	1.67
223	2.14
Chloroquin (5)	2.48/1.91 ^[326]

Diese Ergebnisse zeigten deutlich, dass die *N,C*-verknüpften Arylisoquinolinium-Salze **180**, **212** und **223**, wie die meisten Arzneistoffe gegen Malaria, eine Inhibition der β -Hämatin-Bildung bewirken. Da dieser Effekt nur bei Verbindungen auftritt, die zuvor in *In-vitro*-Testungen gegen *P. falciparum* aktiv waren, scheint ein Zusammenhang zwischen der Wirkung gegen den Malaria-Erreger und der Hemmung der β -Hämatin-Bildung zu bestehen. Dies könnte, zumindest teilweise, eine Erklärung der antiplasmodialen Aktivität der *N,C*-verknüpften Arylisoquinolinium-Salze sein.

Untersuchungen, ob die Inhibierung der β -Hämatin-Bildung der Arylisoquinoline **180**, **212** und **223** auf einer Aggregation zwischen Hämin und den Isoquinolinium-Salzen beruht, wurden in Kooperation mit K. Schwedhelm und C. Faber (Experimentelle Physik 5, Würzburg) durchgeführt.^[327] Hierzu wurden UV- und NMR-Titrationsexperimente bei verschiedenen pH-Werten (5.6, 6.0 und 7.4) vorgenommen.

Eine Komplexbildung zwischen den Arylisoquinolinen **180**, **212** und **223** und freiem Hämin wurde mittels UV-Spektroskopie nachgewiesen. Eine Job's-Plot-Analyse der Veränderung der Absorption bei 402 nm zeigte, dass der gebildete Komplex eine Stöchiometrie von zwei Teilen Hämin und einem Teil Substrat aufwies. Durch die Bestimmung der T_1 -Relaxationszeiten der Wasserstoffatome der Arylisoquinoline **180**, **212** und **223** wurden die Abstände der Atome zum paramagnetischen Eisen des Hämins mit Hilfe der Solomon-Bloembergen-Gleichung berechnet. Aus den so erhaltenen Daten wurden in der AG Faber mittels MD-Simulationen Strukturmodelle für den Hämin-Wirkstoffkomplex berechnet, die in Abbildung 60 gezeigt werden. Dabei zeigte sich, dass sich alle drei Verbindungen **180**, **212** und **223** bei allen gemessenen pH-Werten ohne Ausbildung von kovalenten Bindungen oder Wasserstoffbrücken an das μ -Oxo-Dimer des Hämins anlagern. Die Komplexe werden durch π,π -Wechselwirkungen der nahezu parallel zueinander angeordneten Isoquinolin-Hälften von **180**, **212** und **223** und der Tetrapyrrol-Einheit des Häms stabilisiert.

Des Weiteren wurde durch Anwendung der Evans-Methode^[328,329] der Spin-State der Fe^{3+} -Atome bestimmt. Dies sollte Aufschluss auf den Bindungsmechanismus der beiden Spezies im Komplex geben. Wie bereits bei den Untersuchungen zur Komplexbildung von Dioncophyllin C (**16**) und Hämin wurde keine signifikante Änderung der Anzahl an freien Elektronen pro Eisen-Atom ($S = 5/2$) nach Bindung der *N,C*-verknüpften Arylisoquinoline detektiert, was auf einen ähnlichen Bindungsmechanismus wie bei den *C,C*-gekuppelten Alkaloiden hinweist.

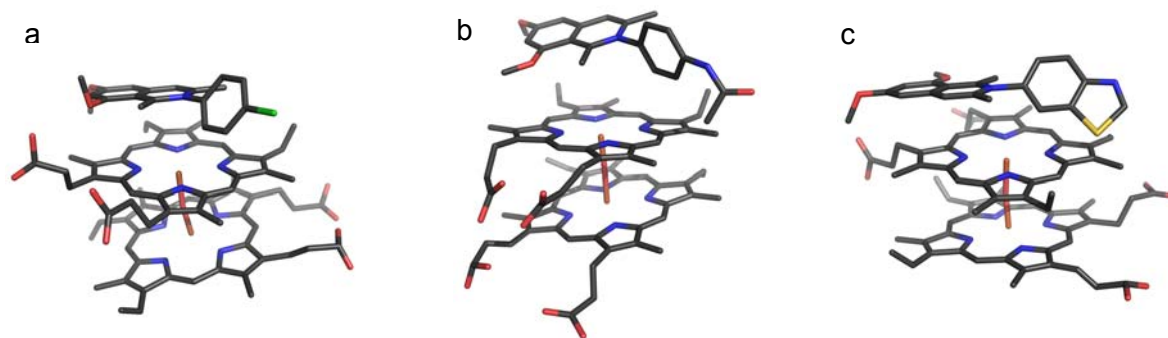


Abb. 60. Berechnete Strukturmodelle der Hämin-Arylisochinolinium-Salz-Komplexe: Hämin mit **180** (a), Hämin mit **212** (b) und Hämin mit **223** (c).

Somit wurde bewiesen, dass die antiplasmodial wirksamen *N,C*-verknüpften Arylisochinoline freies Hämin komplexieren und somit die Bildung von β -Hämatin unterbinden können. Zumindest ein Teil des Wirkmechanismus der Vertreter dieser neuen Substanzklasse weist damit große Ähnlichkeiten mit dem der Aminochinoline, wie z.B. Chloroquin (**5**), auf.

7.1.4 Antibakterielle Aktivität

Testungen der Arylisochinoline gegen verschiedene mikrobielle Erreger (siehe Anhang A, Tabelle 26) ergaben, dass ausschließlich sterisch anspruchsvolle Vertreter dieser Strukturklasse eine Wirksamkeit zeigten. Dabei wiesen vor allem die dimeren Verbindungen **230-232** und **234** eine hervorragende wachstumshemmende Wirkung gegen Gram-positive Infektionserreger wie Staphylokokken sowie gegen den Hefepilz *C. albicans* auf (Abb. 61), wohingegen die entsprechenden Monomere, wie z.B. die Phenylisochinolinium-Salze **151** und **152** (siehe Anhang A, Tabelle 25), gänzlich inaktiv waren. Der Effekt war besonders deutlich gegen die beiden Biofilm-bildenden Staphylokokken-Stämme *S. aureus* 325 (klinisches Isolat aus einer Blutkultur, Wildtyp) und *S. epidermidis* RP62A (multiresistenter Referenzstamm) ausgeprägt. Gegen Enterobakterien wie *E. coli* sowie gegen Pseudomonaden wie *P. aeruginosa* hatten alle getesteten Verbindungen eine geringe bis keine Wirksamkeit.^[207]

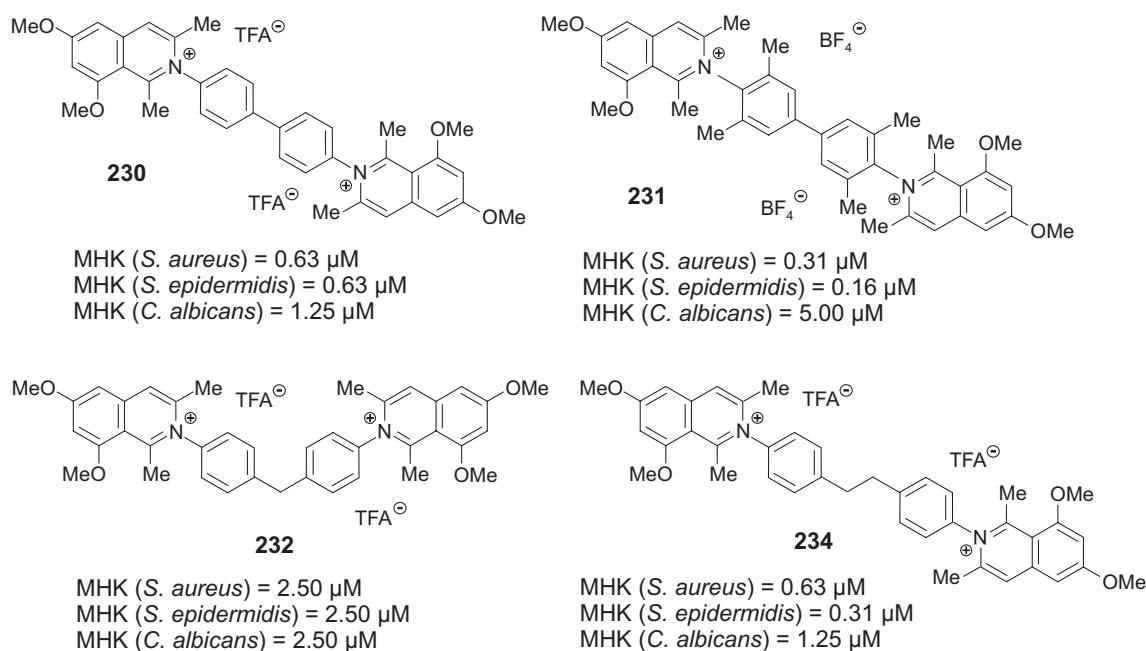


Abb. 61. Strukturen und minimale Hemmkonzentrationen (MHK) der aktivsten Arylochinolinium-Salze **230-232** und **234** gegen Staphylokokken und *Candida albicans*.

Wie aus Abbildung 62 ersichtlich ist, hemmte das Arylochinolinium-Salz **230** auch die Biofilmbildung des Referenzstammes *S. epidermidis* RP62A hervorragend. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 0.63 μM , die exakt der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der Substanz **230** bei diesem Stamm entspricht, ließ sich eine ca. 90proz. Verminderung der Biofilmbildung im Vergleich zur Kontrolle nachweisen. Diese Wirkung nahm dosisabhängig ab. Interessanterweise war der Biofilm-hemmende Effekt auch noch deutlich bei solchen Konzentrationen nachweisbar ($>0.31 \mu\text{M}$), die offensichtlich bereits zu gering waren, um das Wachstum der Bakterien zu beeinflussen. Damit hatte das dimere Isochinolinium-Salz **230**, zusätzlich zum oben beschriebenen Wachstums-inhibierenden Effekt (siehe Abb.61), eine davon unabhängige anti-Biofilmwirkung auf Staphylokokken. Die Toxizität von **230** gegen Nierenepithelzellen war allerdings mit einem IC_{50} -Wert von 42.4 μM zu hoch, weshalb die Optimierung der Strukturen Gegenstand weiterer Arbeiten in unserem Arbeitskreis ist.^[207]

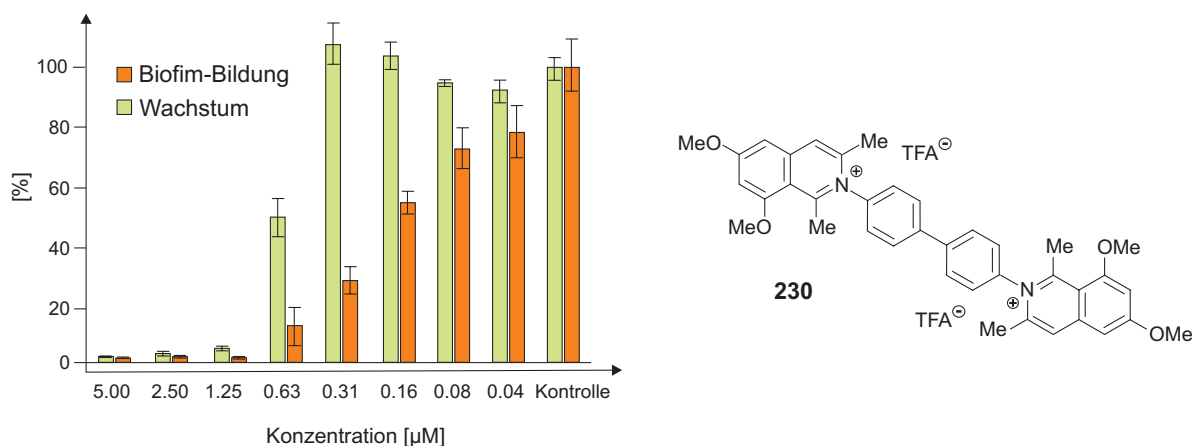


Abb. 62. Wirkung der unterschiedlichen Konzentrationen von **230** auf das Wachstum und die Biofilmbildung von *S. epidermidis* RP62A.

7.1.5 Weitere Untersuchungen zur Bioaktivität sowie zur Toxizität *N,C*-verknüpfter Arylisochinoline

Betrachtet man die Ergebnisse der SAR-Studien hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen den strukturellen Merkmalen der *N,C*-verknüpften Arylisochinoline und der *In-Vitro*-Toxizität der Verbindungen, so ergibt sich, dass die Einführung von lipophilen, sterisch anspruchsvollen Aryl-Hälften äußerst problematisch ist: So erhöhte sich die Toxizität z.B. gegenüber J774.1-Makrophagen bei der Verwendung von immer größer werdenden Aryl-Resten (Phenyl vs. Naphthyl vs. Anthracenyl, Abb. 63a) stetig. Ein ähnlicher Trend ließ sich auch bei Einführung von zusätzlichen Alkyl-Substituenten im Aryl-Teil beobachten: Hier erwiesen sich die Verbindungen mit größeren und/oder mehreren Alkyl-Gruppen, wie z.B. **192** und **199**, im Vergleich zum 4'-Tolyl-Derivat **172** (Abb. 63b) um bis zu eine Zehnerpotenz aktiver gegen die Makrophagen und somit auch um den gleichen Faktor giftiger.

Der sterische Anspruch der Aryl-Hälfte kann allerdings nicht alleine der Grund für die hohe Toxizität der in Abbildung 63a und b gezeigten Verbindungen sein, da Arylisochinoline mit ähnlich raumerfüllenden – aber hydrophilen – Molekül-Teilen, wie z.B. das Anthrachinon-verknüpfte Isochinolinium-Salz **225** (Abb. 63c), überhaupt keine Cytotoxizität aufweisen. Allgemein besaßen Substanzen mit einer hydrophilen Aryl-Hälfte, wie z.B. die Hydroxy-Derivate **203** und **204** oder das Anthrachinon **225** – unabhängig vom sterischen Anspruch des Aryl-Teils – keine Aktivität gegen Makrophagen (Abb. 63c). Jedoch zeigen diese Substrate auch keine Wirkung gegen die Erreger (siehe Anhang, Tabelle 25 und 26). Somit scheint vor

allein die erhöhte Lipophilie der *N,C*-verknüpften Arylisochinoline, die reine Kohlenwasserstoff-Reste (**151**, **165**, **168**, **172**, **192** und **199**, Abb. 63a und b) besitzen, bedeutend zur Toxizität der Verbindungen beizutragen.

Die Korrelation der Lipophilie mit der Toxizität der *N,C*-gekuppelten Arylisochinoline stellt bei der Optimierung vor allem der antileishmanialen Verbindungen eine Gradwanderung zwischen Aktivität und Toxizität dar, da deren selektive Aktivität auf der Einführung von lipophilen Substituenten, wie Alkyl-Gruppen, beruht (vgl. Kapitel 7.1.1). Allgemein gilt es in weiteren Arbeiten zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung der *N,C*-gekuppelten Arylisochinoline die hier gezeigten Zusammenhänge zwischen Lipophilie und Toxizität sowie zwischen Hydrophilie und Inaktivität auszuloten und einen 'goldenen Mittelweg' zur Bereitstellung eines optimalen Wirkstoffs zu finden.

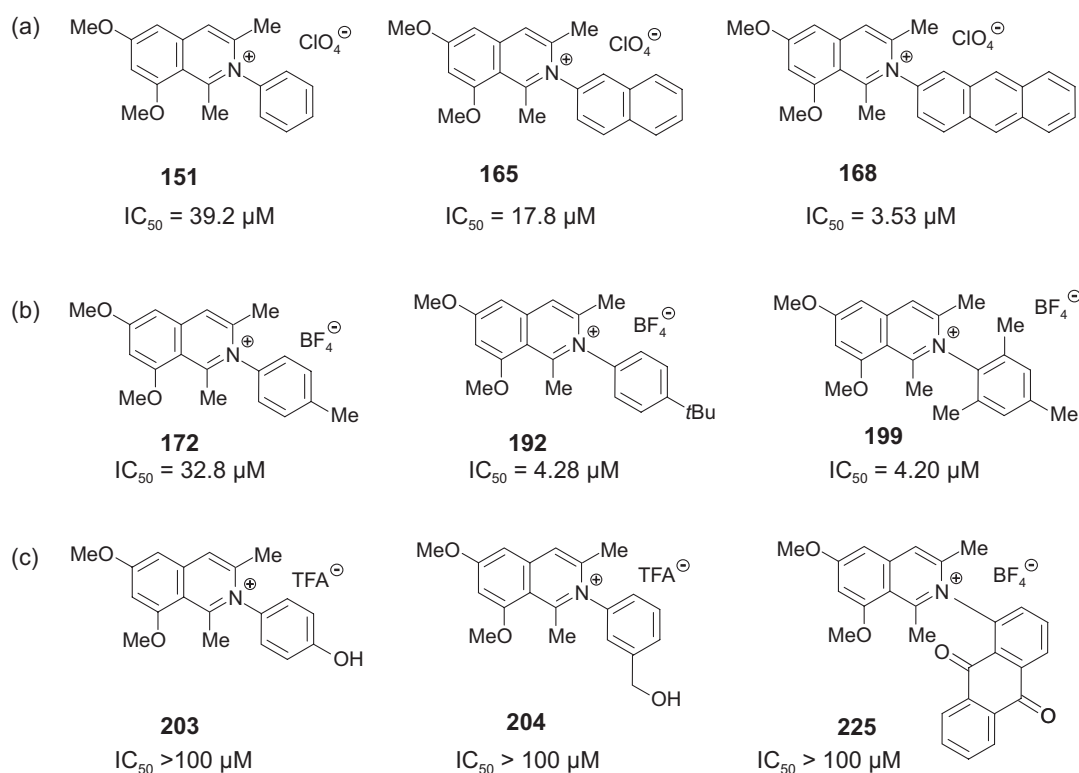


Abb. 63. Strukturen und IC₅₀-Werte von lipophilen (a und b) und hydrophilen (c) Arylisochinolinium-Salzen **151**, **165**, **168**, **172**, **192**, **199**, **203**, **204** und **225** gegen J774.1-Makrophagen.

Für die Aktivität der *N,C*-verknüpften Arylisochinoline gegen die Erreger von Infektionskrankheiten spielte generell ihre kationische Natur eine essentielle Rolle. Exemplarisch wurde dies anhand der antileishmanialen Verbindungen Ancistrocladinium A

(19), 1-Naphthylisochinoliniumperchlorat **50** und dem 4'-(*iso*-Propylphenyl)isochinolinium-tetrafluorborat **168** bewiesen: nach Reduktion zu den jeweiligen Tetrahydro-Verbindungen **147**, **148** und **238** waren diese weder aktiv gegen *L. major* (Abb. 64) noch gegenüber einen anderen Parasiten (siehe Anhang A, Tabelle 25 und 26).

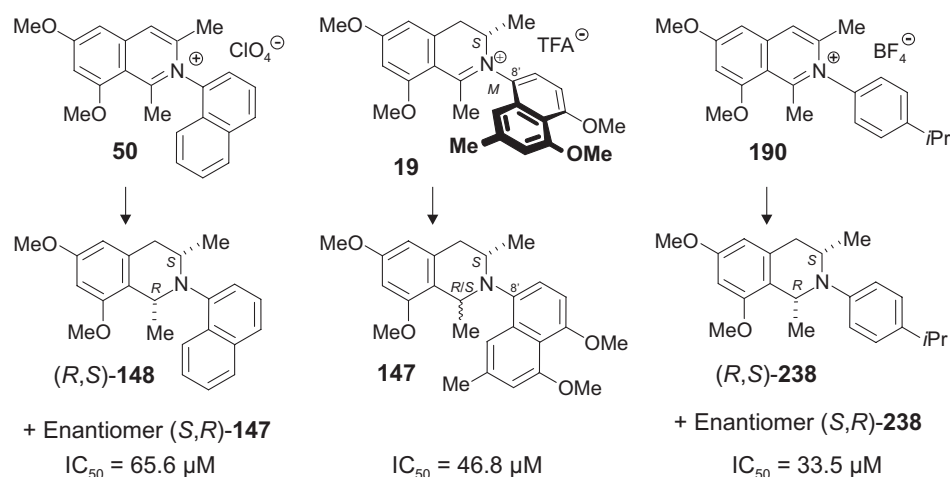


Abb. 64. Strukturen und *In-vitro*-Aktivitäten der *N,C*-gekuppelten Tetrahydroisochinoline **147**, **148** und **238** gegen *L. major*.

Allgemein waren die Aktivitäten der SAR-Verbindungen äußerst sensibel bezüglich struktureller Veränderungen am Heterocyclus (Abb. 65). So wiesen die *O*-Demethyl-Derivate **239** und **240** keinerlei Wirksamkeit auf. Eine Begründung könnte die erhöhte Hydrophilie von **239** und **240** im Vergleich zur Leitstruktur **50** liefern, wodurch die Membrangängigkeit der Verbindungen erschwert wird und damit die Substanzen ihren potenziellen Wirkort, also das Innere des Erregers, gar nicht erreichen können. Durch das Anbringen von Halogeniden oder eines Acrylsäure-Restes an C-5 wurde die Wirksamkeit der Isochinolinium-Salze gegen die protozoischen Erreger zwar erhalten, jedoch ging dabei die Selektivität der Verbindungen **242-243** verloren. Die Aktivität von **241-243** gegen die Parasiten war auf eine generelle Toxizität zurückzuführen. Die Einführung von Resten an C-4 beeinträchtigte ebenfalls die Wirksamkeit (Verbindungen **244** und **245**). So waren die Alkyl-Derivate **244** und **245** um eine Zehnerpotenz weniger aktiv gegen *L. major* als das 1-Naphthylisochinolin **50** (siehe Anhang A, Tabelle 25). Zur genaueren Untersuchung, ob es sich bei den beobachteten Cytotoxizitäten der Arylisochinoline mit modifiziertem Isochinolin-Teil um Zufälle handelte oder ob dies ein allgemeiner Trend ist, wird es nun Aufgabe zukünftiger Arbeiten sein, weitere Derivate mit einem modifizierten Isochinolin-Teil zu synthetisieren und diese auf ihre Wirksamkeit gegen die unterschiedlichen Erreger zu testen.

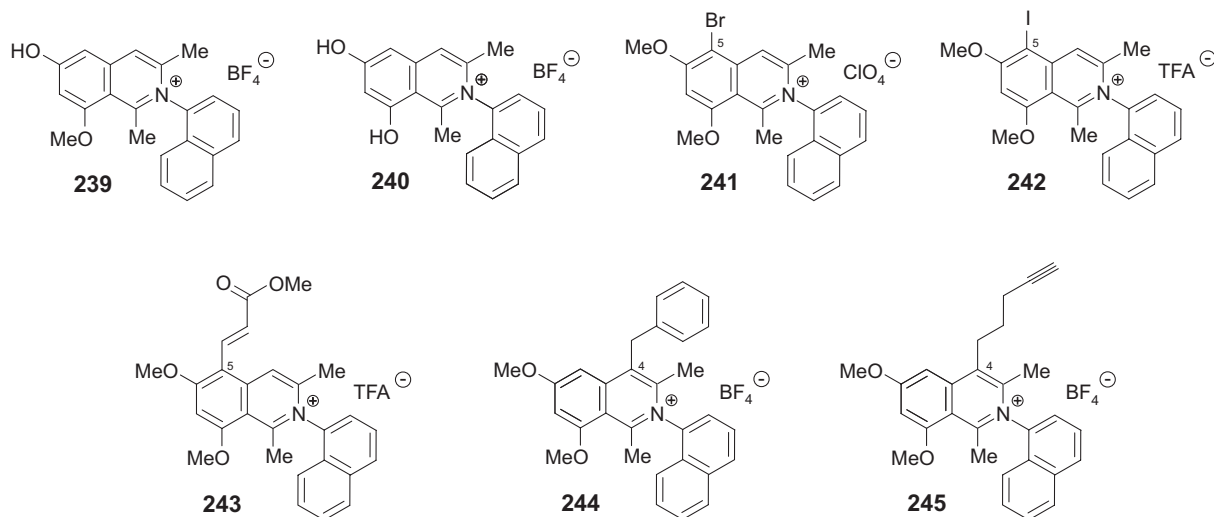


Abb. 65. *N,C*-verknüpfte Arylisochinolinium-Salze mit modifiziertem Isochinolin-Teil.

Aus einer Serie von *ca.* 100 Verbindungen, die bislang im Rahmen der hier beschriebenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Studien^[207] untersucht wurden, erwiesen sich die in Abbildung 66 dargestellten neuartigen *N,C*-gekuppelten Arylisochinoline als die besten Wirkstoffe gegen die im Fokus dieser Arbeiten stehenden Indikationsbereiche.

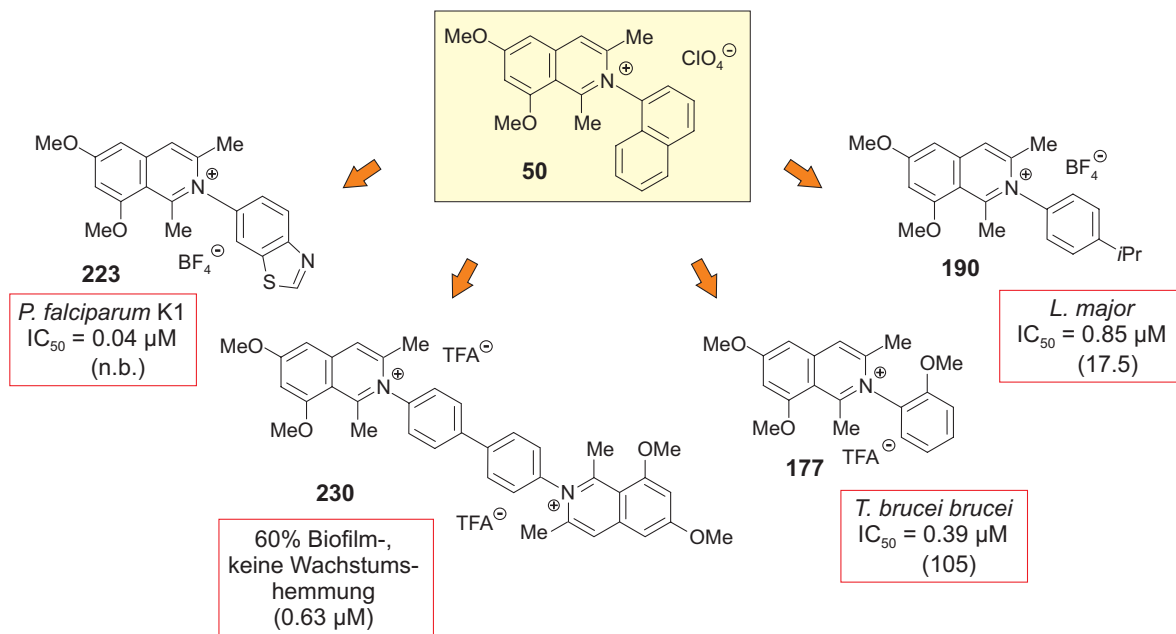
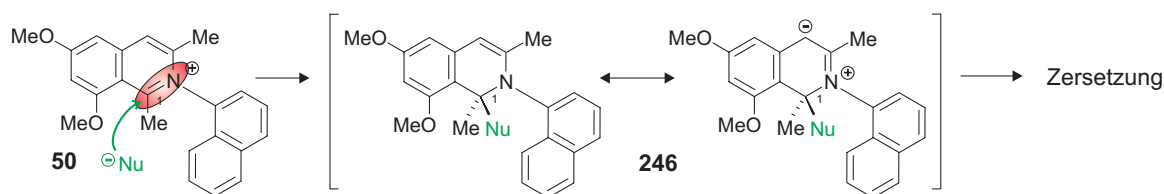


Abb. 66. Selektive *In-vitro*-Aktivitäten und therapeutische Indices der potentesten Vertreter der SAR-Studien.

Mit den bis dato aus den Struktur-Aktivitäts-Beziehungs-Studien erhaltenen Ergebnissen wurde die Basis für eine gezielte Strukturoptimierung mittels QSAR-Methoden durch Prof. K. Baumann (Braunschweig) geschaffen. Da die hohe Toxizität der Arylisochinolinium-Salze immer noch ein großes Problem ist, sollte das Hauptaugenmerk der quantenchemischen Rechnungen vor allem auf der Analyse des Einflusses der unterschiedlichen Substituentenmuster auf die Toxizität der Arylisochinolinium-Salze liegen. Allerdings war es nicht möglich, aufgrund des neuartigen Strukturtyps der *N,C*-verknüpften Arylisochinolinium-Salze, von einem Wirkmechanismus auszugehen, der analog zu dem von *C,C*-gekuppelten Isochinolinen ist. Dies hatte zur Folge, dass die für 'normale' Naphthylisochinoline entwickelten Standard-Deskriptoren^[330] für QSAR-Berechnungen nicht genutzt werden konnten. Die Erarbeitung neuer Deskriptoren warf jedoch unerwartete Probleme aufgrund der kationischen Struktur der Isochinolinium-Salze auf, weshalb diese noch nicht abgeschlossen sind und somit bis heute auch keine mittels QSAR-Rechnungen verbesserten Strukturen vorliegen.

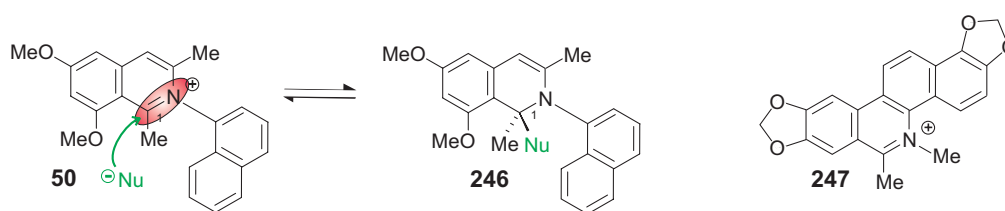
7.2 *Untersuchungen zur Rolle der Iminium-Struktureinheit der Arylisochinolinium-Salze*

Ein Grund für die Aktivität, aber auch für die hohe Cytotoxizität der Arylisochinolin-Alkaloide könnte in der reaktiven Iminium-Einheit liegen. Es ist denkbar, dass Nucleophile am Iminium-Kohlenstoffatom C-1 angreifen (Schema 52), also das Isochinolinium-Salz **50** als so genannte Pseudobase agiert. Das so entstehende Dihydroisochinolin **246** kann nun wiederum z.B. durch Umlagerung oder Ringöffnung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen weiter reagieren. Solche Zersetzungsreaktionen vor allem von elektronenreichen Isochinolinium-Salzen durch Attacke eines nucleophilen Anions sind in der Literatur aus Zincke-Reaktionen bekannt^[331] und wurden während den Arbeiten zur Synthese des Alkaloids Ancisheynin (**18**, siehe Kapitel 3) ebenfalls beobachtet.^[115] Die so entstehenden reaktiven Zerfallsprodukte könnten im Organismus Reaktionskaskaden auslösen und somit eine Vielzahl an weiteren Verbindungen hervorbringen, die alle zur Toxizität – aber eben auch zur Aktivität – beitragen könnten.



Schema 52 Elektrophilie der Iminium-Einheit *N,C*-gekuppelter Arylisochinoline.

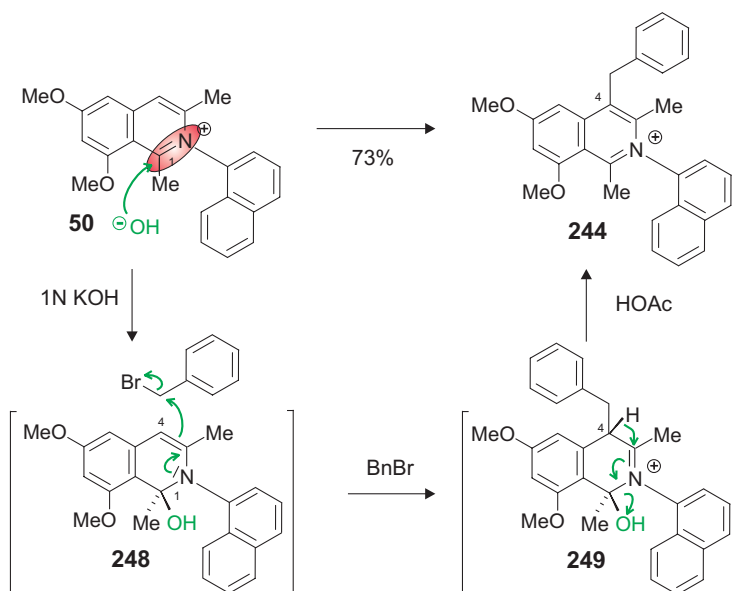
Ebenfalls möglich ist, dass die Addition von Nucleophilen an C-1 einer Gleichgewichtsreaktion unterliegt und die weiteren Umsetzungen von **246** unter physiologischen Bedingungen nur sehr langsam verlaufen (Schema 53). Diese Eigenschaft könnte – ganz positiv – zum Transport der Wirkstoffe in das Zellinnere benutzt werden. Aufgrund der Bildung der Pseudobase **246** durch selektive Addition, z.B. an freien Hydroxy- oder Thiol-Funktionen von Proteinen der äußeren Zellwand des Parasiten, erhielte man durch den 'Ladungsverlust' eine lipophilere Spezies verglichen mit dem Isochinolinium-Salz **50**, die besser durch die Phospholipidschicht der Zellmembran wandern kann. Im Inneren des Erregers würde dann das Nucleophil wieder eliminiert, wodurch man die aktive kationische Isochinolinium-Verbindung **50** zurück erhalten würde. Ähnliche Transportmechanismen werden bei den Vertretern der Naturstoffklasse der Benzophenanthridine vermutet. Diese Alkaloide sind in der Lage, Pseudobasen zu bilden und so ihre Wirksamkeit zu entfalten, wie z.B. das aus *Sanguinaria canadensis* isolierte Sanguinarin (**247**),^[332] das eine antitumorale Aktivität gegen Brustkrebszelllinien zeigt, wegen seiner hemmenden Wirkung gegen Plaque-Bildung aber auch verschiedenen Zahnpasten beigemischt wird.^[333]



Schema 53. Pseudobasen-Aktivität der Arylisochinoline (links) und das Benzophenanthridin-Alkaloid Sanguinarin (**247**, rechts).

Ist jedoch die Bildung der Pseudobase **246** unselektiv, d.h. greifen alle möglichen Nucleophile eines Organismus am Iminium-Kohlenstoffatom an, so könnte die Reaktivität der Iminium-Untereinheit der Verbindungen der Grund für deren hohe Toxizität sein.

Die Pseudobasen-Aktivität der Arylisochinoline könnte durch deren Umsetzung mit einem Elektrophil, wie z.B. Alkylierungsmitteln, unter basischen Bedingungen nachgewiesen werden.^[334] Bei dieser Reaktion kommt es zunächst zu einer nucleophilen Addition eines Hydroxid-Ions an das Iminium-Kohlenstoffatom, wodurch die 1,2-Dihydroverbindung **248** entsteht. Das Kohlenstoffatom C-4 des Enamins **248** greift nun in einer S_N2-Reaktion am Elektrophil, hier Benzylbromid, an. Durch Versetzen der entstandenen Iminium-Spezies **249** mit Säure wird nun das zu Beginn addierte Hydroxid-Ion unter Bildung des an C-4 substituierten Naphthylisochinolinium-Salzes **244** wieder abgespalten. Bei Durchführung dieser Reaktionssequenz mit dem 1'-Naphthylisochinolin **50** und Benzylbromid als Elektrophil erhielt man das 5-Benzyl-Derivat **244** in 73proz. Ausbeute (Schema 54). Somit wurde indirekt bewiesen, dass die äußerst potenten Arylisochinolinium-Salze als Pseudobasen agieren und diese wieder in ihre Ausgangsverbindung zurückverwandelt werden können.



Schema 54. Synthese des 4-Benzyl-substituierten Isochinolinium-Salzes **244** durch Bildung der intermediären Pseudobase **248**.

Aufschluss, ob die nachgewiesene Pseudobasen-Bildung zur Aktivität und/oder zur Toxizität von *N,C*-gekoppelten Arylisochinolininen beiträgt oder diese beiden Faktoren gleichermaßen beeinflusst, sollen SAR-Studien bringen, in denen Verbindungen dargestellt werden, die Substituenten mit unterschiedlichen sterischen Ansprüchen an C-1 tragen. Betrachtet man nämlich die von T. Kupfer in der AG Braunschweig^[335] aufgenommene Kristallstruktur (Abb. 67) der SAR-Verbindung **199**, so sieht man, dass zwischen dem Sauerstoffatom der Methoxy-Funktion an C-8 und dem Kohlenstoffatom Me-1 ein Abstand

von 2.76 Å herrscht und somit genügend Raum für den Angriff eines Nucleophils von 'unten' vorhanden ist. Eine nucleophile Attacke auf C-1 von der Vorder- oder Rückseite ist durch die *ortho*-Substituenten des fast orthogonal zum Isochinolin-Teil stehenden Aryl-Restes ebenfalls stark behindert. Ersetzt man nun die Methyl-Gruppe an C-1 gegen sterisch anspruchsvollere Substituenten ersetzen, wie *t*Bu oder Phenyl, so sollte jedoch die 'Einflugschneise' zu C-1 für das Nucleophil versperrt sein.

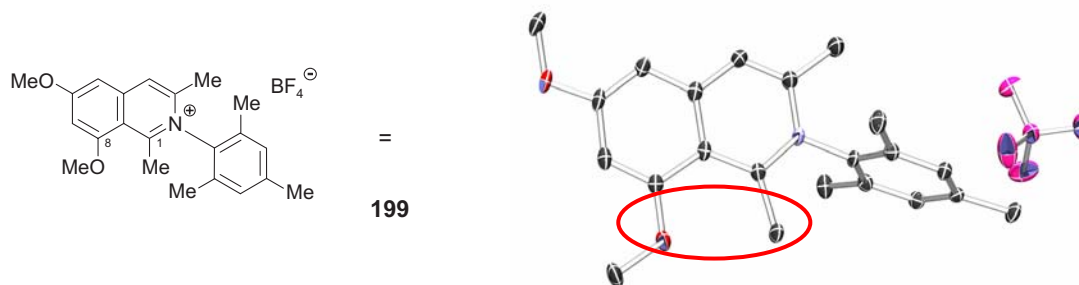


Abb. 67. Kristallstruktur des Arylisochinolins **199**.

Ist nun die Nucleophil-Addition Bestandteil des Toxizitätsprinzips der Arylisochinoline, so müsste bei einer Blockierung des Zugangs zu C-1 durch raumerfüllende Gruppen, wie z.B. *tert*-Butyl oder Phenyl, an diesem Kohlenstoffatom die Cytotoxizität zurückgehen (Abb.68). Dieses Ergebnis würde das Hauptproblem dieser Substanzklasse, nämlich die immer noch zu hohe Toxizität der Verbindungen, lösen und die Arylisochinoline bei ihrer Weiterentwicklung zu möglichen Arzneistoffen einen entscheidenden Schritt voranbringen.

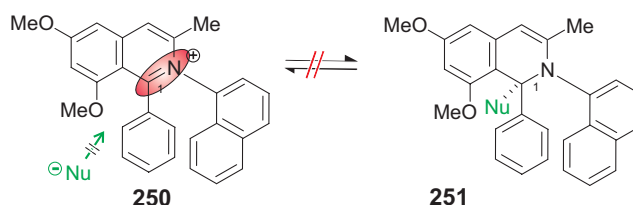
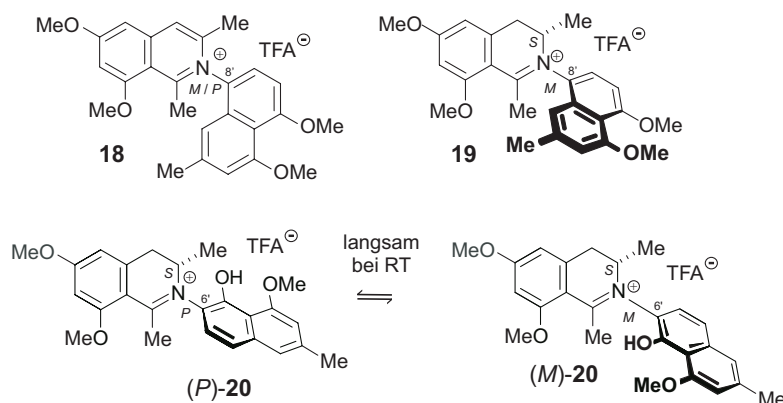


Abb. 68. Verhinderung der Pseudobasenbildung von Arylisochinolinium-Salzen durch Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten an C-1.

8 Zusammenfassung

Infektionskrankheiten sind nach wie vor weltweit die Todesursache Nummer eins. Aufgrund der zunehmenden Resistenzbildung der Erreger gegen gängige Medikamente verlieren diese immer mehr an Wirksamkeit und bereits besiegt geglaubte Krankheiten, wie Tuberkulose und Malaria, erleben derzeit ein comeback. Aus diesem Grund ist die Suche nach neuartigen Wirkstoffen nach wie vor ein wichtiges Ziel.

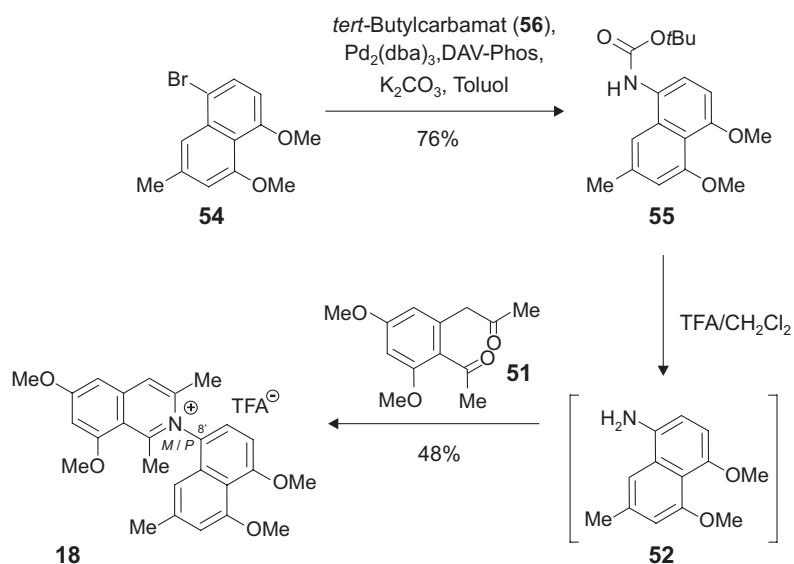
Eine aussichtsreiche Quelle neuer Leitstrukturen gegen Infektionskrankheiten sind Pflanzen, die ein breites Spektrum an strukturell facettenreichen Sekundärmetaboliten bieten. Eine solche viel versprechende neue Wirkstoffklasse phytochemischen Ursprungs sind die Naphthylisochinolin-Alkaloide, die ausgeprägte *In-vitro*-Aktivitäten gegen protozoische Erreger wie Plasmodien, Leishmanien und Trypanosomen aufweisen. Kürzlich wurde eine neuartige Unterklasse dieser Alkaloide entdeckt. Es handelte sich dabei um die ersten *N,C*-verknüpften Naphthylisochinoline, wie z.B. Ancisheynin (**18**) sowie Ancistrocladinium A (**19**) und B (**20**). Diese Alkaloide weisen als strukturelle Besonderheit eine bis dato beispiellose Hetero-'Biarylachse' auf, genauer die erste rotationsgehinderte Iminium-Stickstoff-Arylachse. Des Weiteren zeichnen sie sich durch eine hohe antileishmaniale Aktivitäten aus, bei vergleichsweise geringen Cytotoxizitäten gegen menschliche Zellen.



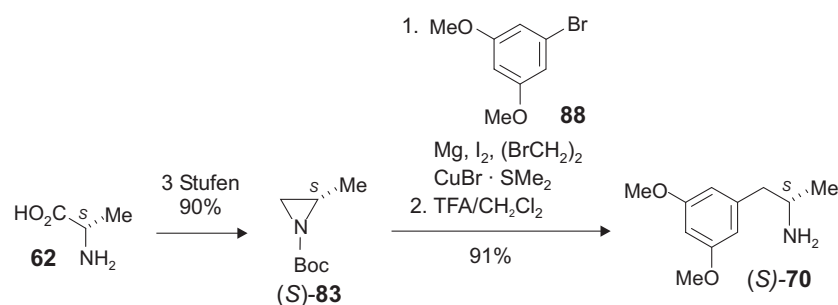
Das Ziel der vorliegenden Dissertation war daher die erstmalige totalsynthetische Erschließung dieser neuartigen Strukturunterklasse der Naphthylisochinoline. Ebenfalls sollte die ausgezeichnete antiinfektive Aktivität der *N,C*-verknüpften Alkaloide **18-20** in Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR) sowie in Untersuchungen zum Wirkmechanismus in enger Zusammenarbeit mit unseren Partnern innerhalb des Sonderforschungsbereiches 630 sowie mit externen Kooperationspartnern evaluiert werden.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

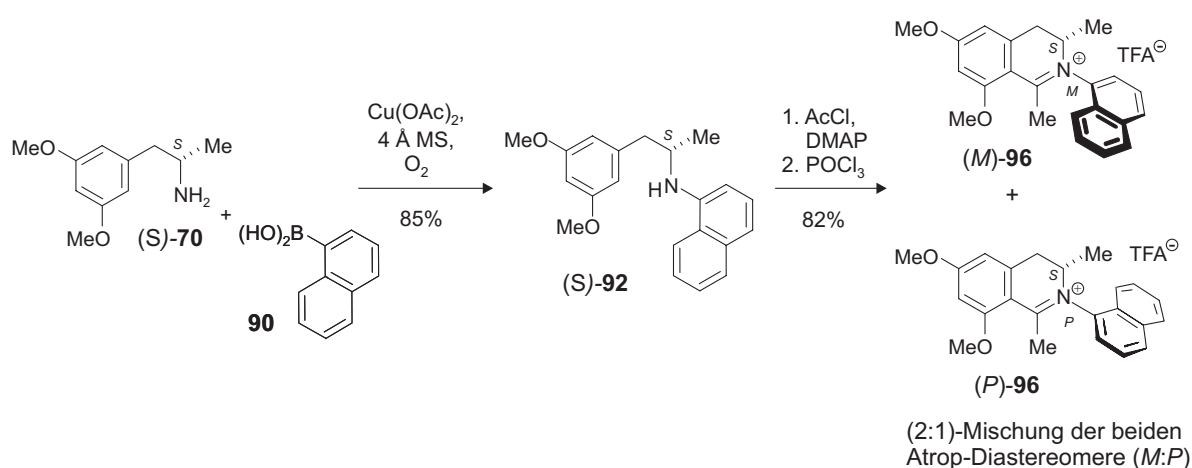
- Der erste totalsynthetische Zugang zu einem *N,C*-verknüpften Naphthylisochinolin-Alkaloid, Ancisheynin (**18**), gelang durch Cyclokondensation des Diketons **51** mit dem aufgrund seiner Instabilität erst *in situ* aus dem *N*-Boc-geschützten Naphthalin **55** freigesetzten Naphthylamin **52**. Bemerkenswert an dieser Synthesesequenz war, dass es hier erstmals gelang, eine Stickstoff-Funktion an einem elektronenreichen Aromaten wie **54** einzuführen. Dabei wurde die erst in jüngster Zeit entwickelte Methode der Pd-katalysierten *N*-Arylierung von Buchwald und Hartwig genutzt. Im Zuge dieser Arbeiten wurde die Abhängigkeit der chemischen Stabilität des Kations von den elektronischen Eigenschaften des Anions und die konfigurative Stabilität der Hetero-'Biarylachse' in **18** nachgewiesen.



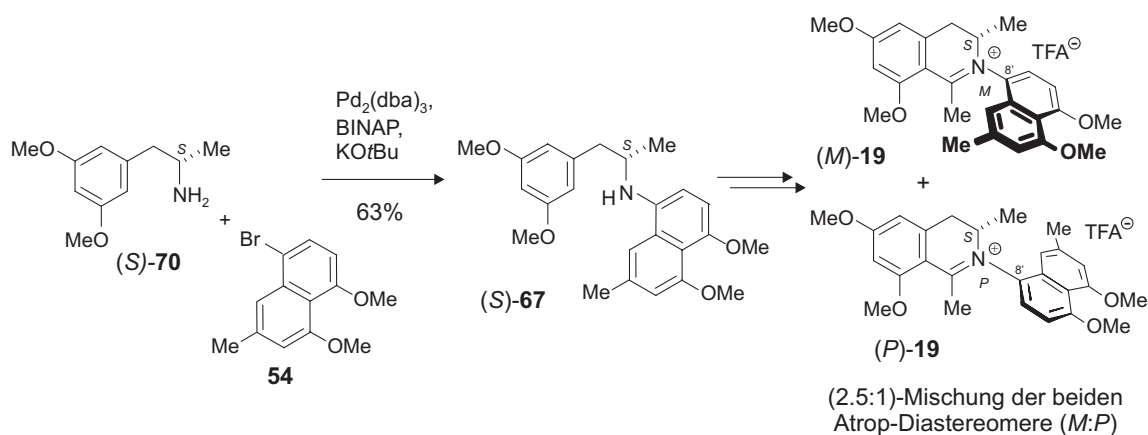
- Im Zuge der Darstellung *N,C*-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolin-Alkaloide gelang die Entwicklung eines enantioselektiven Zugangs zu dem zentralen Baustein (*S*)-**70**. Dabei wurde das Aziridins (*S*)-**83**, das ausgehend von L-Alanin (**62**) zugänglich war, regioselektiv mit einem Phenylcuprat geöffnet, das *in situ* aus dem Phenylbromid **88** generiert worden war. Nach anschließender Entschützung der Amin-Funktion erhielt man das Amin (*S*)-**70** in enantiomerenreiner Form. Diese Strategie (fünf Stufen, 83% Ausbeute) bietet eine erhebliche Verbesserung verglichen mit dem gebräuchlichen Zugang (sieben Stufen, 28% Gesamtausbeute) zu dem häufig verwendeten Baustein (*S*)-**70**.



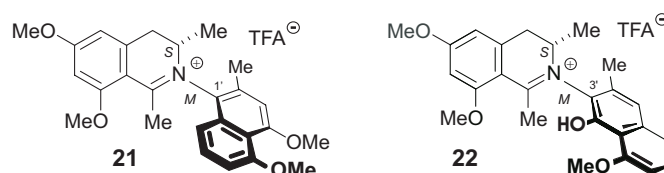
Der Schlüsselschritt der Synthese von Ancistrocladinium A (**20**) war die Verknüpfung der beiden Molekülhälften (**(S)-70** und **54**). Dieser Schritt wurde deshalb zunächst an einem vereinfachten Modells substrat, der 1-Naphthylboronsäure (**90**), entwickelt. Dabei erzielte man durch Verwendung von Cu(OAc)₂ und 4Å-Molekularsieb unter oxidativen Bedingungen optimale Ausbeuten von 85%. Anschließende *N*-Acetylierung und Ringschluss-Reaktion unter Bischler-Napieralski-Bedingungen lieferte das Dihydroisochinolinium-Salz **96** in einem Atrop-Diastereomerenüberschuss von 36% zugunsten des (*M*)-Diastereomers.



- Experimente zur Darstellung von authentischem Ancistrocladinium A (**19**) wurden dadurch erschwert, dass bei der Cu-katalysierten *N*-Arylierung nur sehr geringe Mengen an sekundären Amin (**(S)-67**) gewonnen wurden. Durch Verwendung von Pd₂(dba)₃ als Katalysator und BINAP als Liganden wurde dieses Problem jedoch gelöst. Man erhielt so **19** nach *N*-Acetylierung und Cyclisierung analog zur Darstellung von **96** in einem (2.5:1)-Gemisch zugunsten des (*M*)-Atropisomers.

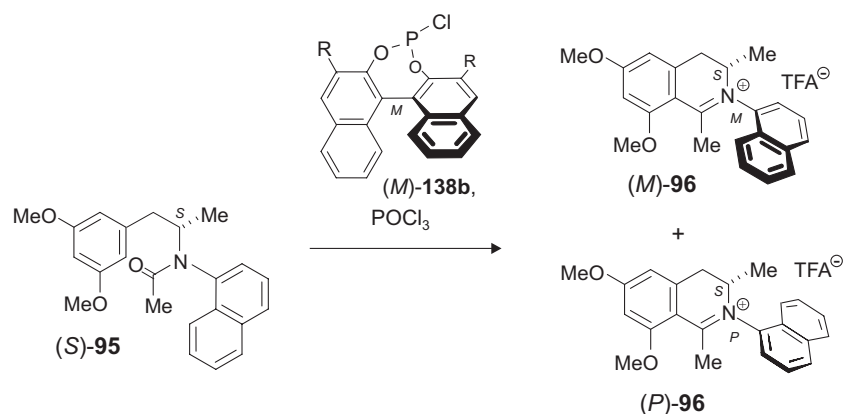


- Mit der für **19** entwickelten Synthesestrategie ließ sich zudem der Naturstoff Ancistrocladinium B (**20**) sowie das bislang noch nicht in der Natur entdeckte *N*,1'-gekuppelte Naphthylisochinolinium-Salz **21** enantio- und diastereoselektiv darstellen. Allein während der Synthese von **22** unter den Übergangsmetall-katalysierten Reaktionsbedingungen traten bei der *N*-Arylierung von **(S)-70** mit dem 3-Bromnaphthalin Probleme aufgrund der großen sterischen Hinderung im Naphthalin auf, weshalb **22** anhand dieser Methode nicht zugänglich war.

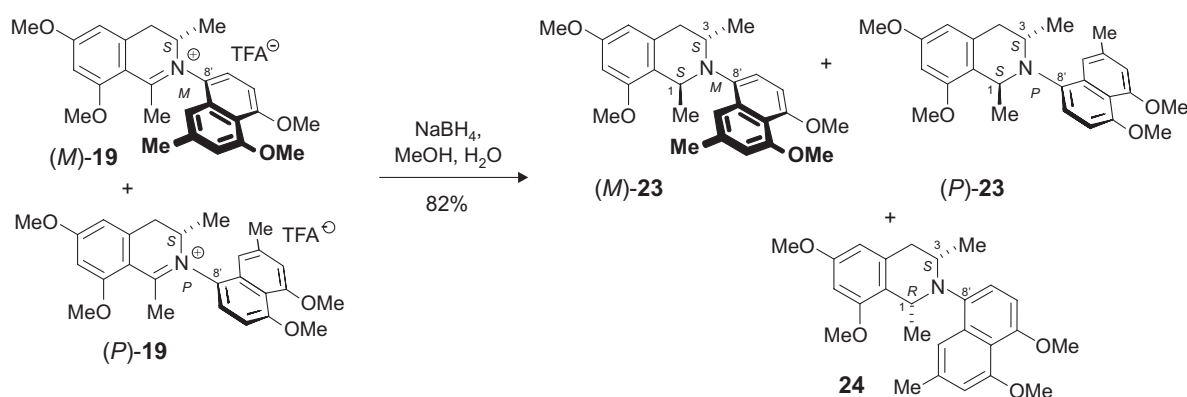


- Zum gezielten stereoselektiven Aufbau der ungewöhnlichen *N*,*C*'-Biarylachse' (genauer: 'Imminium-Aryl-Achse') in **19** wurde zunächst anhand der Modellsubstanz **96** eine atropselektive Bischler-Napieralski-Ringschlussmethode unter Verwendung von enantiomerenreinen 1,1'-Binaphthylchlorophosphit-Derivaten **136** als chiralen Auxiliaren entwickelt. Erste Erfolge konnten bereits durch die Verwendung des (*P*)-konfigurierten Binaphthyls (*P*)-**136** ($\text{R} = \text{H}$) erzielt werden. So ließ sich das Dihydroisochinolinium-Salz **96** in 76proz. Ausbeute und mit 70% *de* zugunsten des (*M*)-Atrop-Diastereomers erhalten. Ersetzte man das chirale Hilfsmittel durch sein Enantiomer (*M*)-**136**, so wurde eine verstärkte Bildung des mismatched-Produktes (*P*)-**96** beobachtet. Durch die Einführung sterisch anspruchsvoller Reste an C-3 und C-3' (z.B. $\text{R} = \text{Ph}$) des Binaphthyl-Gerüsts wurde die Induktion noch weiter gesteigert. Die Isolierung eines intermediär aus (*S*)-**95** und **136** gebildeten Phosphinesters sowie die Untersuchungen zur Rolle des zum Ringschluss benötigten Co-Reagenzes POCl_3 zeigte, dass die atropselektive Bischler-

Napieralski-Reaktion mit **136** als chiralen Hilfsmittel über ein P-(III)-Intermediat verlaufen muss, das erst nach Oxidation zur korrespondierenden P-(V)-Spezies in der Lage ist den Ringschluss zu **96** zu vollziehen. Diese Resultate der vorliegenden Arbeit lieferten somit entscheidende Beiträge zur Aufklärung des Mechanismus und somit zur Weiterentwicklung dieses Reaktionstyps.

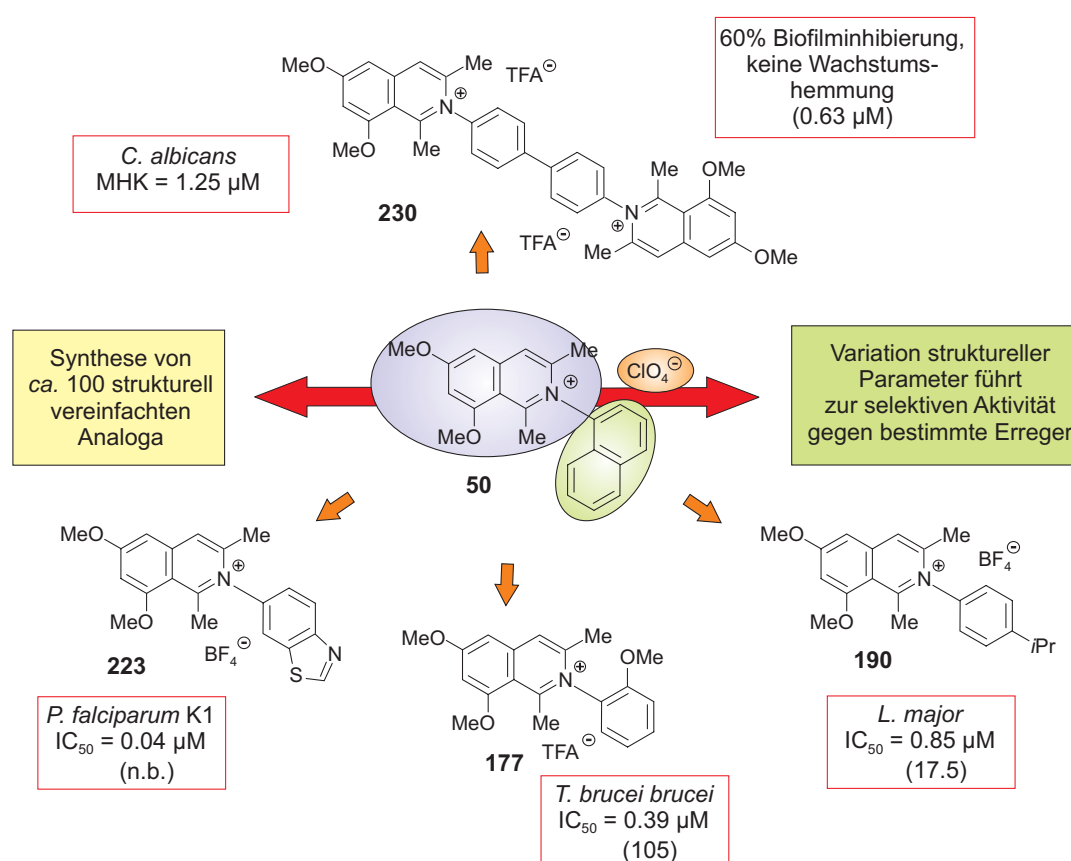


- Durch die Reduktion von Dihydroisochinolin-Alkaloiden, wie Ancistrocladinium A (**19**), wurden die in den Pflanzen bislang noch nicht entdeckten *N,C*-verknüpften Tetrahydroisochinoline **23** und **24** gewonnen. Bei dieser Reaktion erhielt man zwei *trans*-konfigurierte Produkte, (*M*)-**23** und (*P*)-**23**, sowie das *cis*-Tetrahydroisochinolin **24**. Interessanterweise wiesen nur die beiden *trans*-Verbindungen **23** eine rotationsgehinderte Stickstoff-Aryl-Bindung auf, während diese in **24** konfiguratив labil war. Erste Erfolge zum diastereoselektiven Aufbau von **23** und **24** wurden bereits durch eine Pictet-Spengler-Cyclisierung, eine Pd-katalysierte *N*-Arylierung sowie eine Gegenion-vermittelte asymmetrische Hydrid-Übertragungsreaktion erzielt.



- Da die Naturstoffe **19** und **20** sich auch durch ihre hohen antileishmanialen Aktivitäten (vor allem gegen *Leishmania major*, den Erreger der Orientbeule) auszeichneten, bei einer

vergleichsweise geringen Cytotoxizität gegen menschliche Zellen, wurde mit ersten Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) dieser neuartigen Substanzklasse – gemeinsam mit unseren Partnern im SFB 630 und im Rahmen von externen Kooperationen – begonnen. Zur Generierung dieser potenten Verbindungen wurden zunächst Synthesestrategien entwickelt, die durch ihre hohe Substratvariabilität die Darstellung von *ca.* 100 strukturell vereinfachten Derivaten erlaubten. Erste Ergebnisse der SAR-Untersuchungen zeigten bereits, dass sich durch Veränderung einzelner struktureller Parameter die Selektivität der Aktivität spezifisch gegen jeweils nur einen bestimmten Erreger, z.B. nur gegen *Plasmodium falciparum*, verbessern lässt. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Studien zum Aktivitäts- wie auch zum Toxizitätsmechanismus der *N*-Arylisochinoline bereiten nun den Weg für gezielte Optimierungen des Aktivitäts-Cytotoxizitäts-Verhältnisses, z.B. durch QSAR-Rechnungen, mit dem Ziel, hochaktive und dabei gut körperversägbare Arzneistoffe aus dieser interessanten Wirkstoffklasse zu generieren.

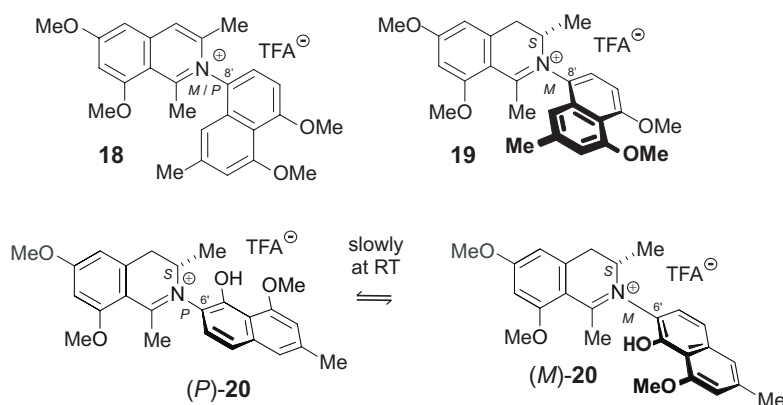


Zusammenfassend wurde mit der vorliegenden Arbeit der Grundstein für weitere Untersuchungen an dieser neuartigen und facettenreichen Strukturunterklasse der Naphthylisochinolin-Alkaloide gelegt.

9 Summary

Infectious diseases are the most common cause of death worldwide. Due to the increasing resistance of the pathogens against commonly used drugs medical treatments are losing their efficacy and diseases like tuberculosis and malaria, which seemed to be defeated, are coming back. Thus, the search for novel agents is still a rewarding goal.

A promising source for new lead structures against infectious diseases are plants with their broad and structurally manifold secondary metabolites. One promising class of new active plant-derived agents are the naphthylisoquinoline alkaloids, which show a pronounced *in vitro* activity against protozoan pathogens like plasmodia, leishmania, and trypanosoma. Recently, a novel type of such alkaloids has been discovered, *viz.* the first *N,C*-coupled NIQs, like ancisheynine (**18**), ancistrocladinium A (**20**) and B (**21**). They possess as an unusual structural feature a yet unprecedented *N,C*-hetero 'biaryl axis', in particular the first iminium-nitrogen-aryl axis. Furthermore, they exhibit very good antileishmanial activities with a comparably low cytotoxicity against mammalian cells.

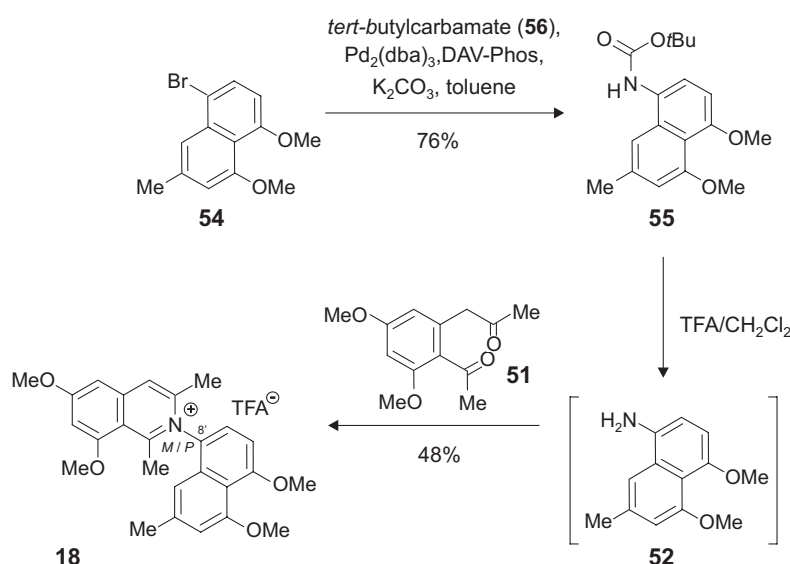


This thesis deals with the development of new strategies towards the first total syntheses of the structurally novel representatives of this subclass of naphthylisoquinolines. The excellent antiinfective activity of the *N,C*-coupled alkaloids **18-20** was further evaluated in a close cooperation with our partners within the Collaborative Research Center 630 (SFB 630) and with external partners, by structure-activity-relationship studies (SAR-studies) and by investigations on the mode of action of these compounds.

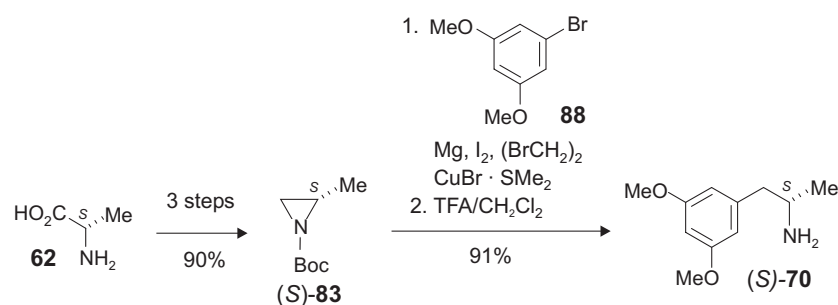
In detail, the following results have been obtained:

- The first total synthesis of an *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloid, namely ancisheynine (**18**), was achieved by a cyclocondensation of the diketone **51** and the chemically unstable amino naphthalene **52**, which was set free *in situ* from its *N*-Boc protected form **55**. Remarkable in this synthetic strategy was that the introduction of an amino function in such an electron-rich aromatic portion like **54** succeeded for the first time using the Pd-catalyzed *N*-arylation recently developed by Buchwald and Hartwig.

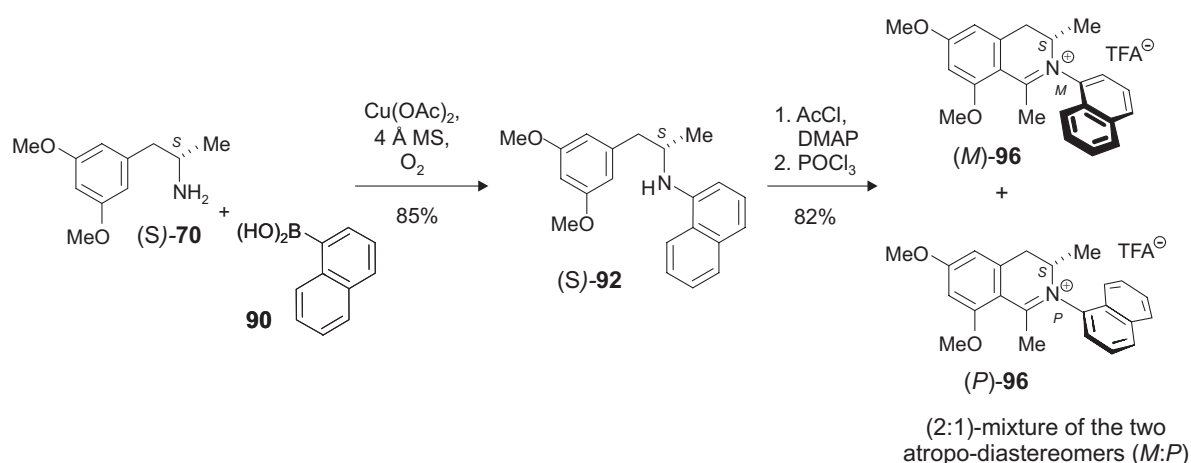
Exemplarily for **18** it was demonstrated that the chemical stability of the isoquinolinium cation depends on the electronic properties of the anion and that the hetero-'biaryl' axis of **18** is configurationally stable.



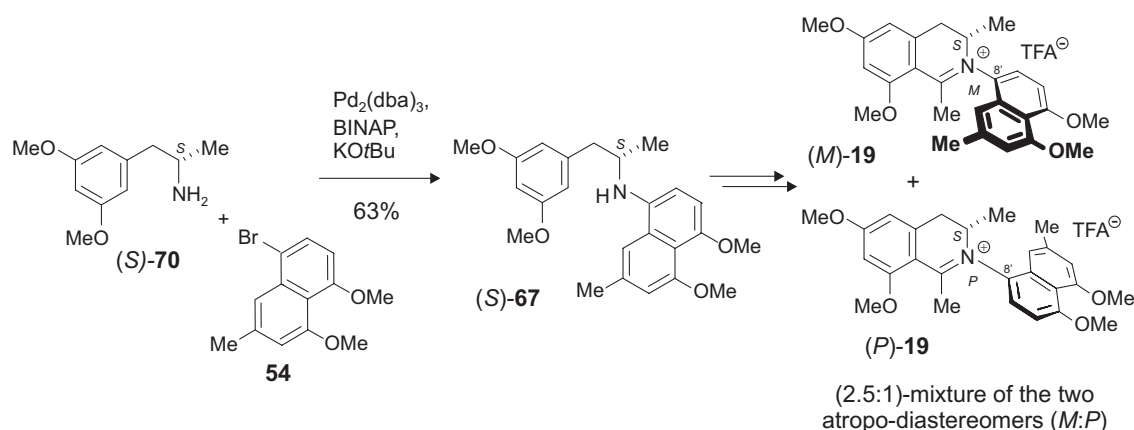
- During the preparation of *N,C*-linked naphthylidihydroisoquinoline alkaloids, an enantioselective access to the central precursor (*S*)-**70** was developed. The aziridine (*S*)-**83**, which was obtained from L-alanine (**62**), was regioselectively opened by a phenyl cuprate generated *in situ* from the phenyl bromide **88**. After deprotection of the amino function, the amine (*S*)-**70** was obtained in enantiopure form. This highly economic strategy (five steps, 83% yield) was an important improvement for the synthetic access to the frequently used building block (*S*)-**70** compared to the conventional route used before (seven steps, 28% yield).



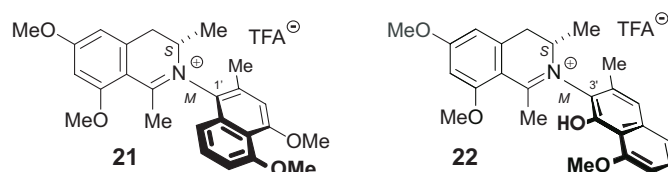
The key step in the synthesis of ancistrocladinium A (**20**) was the connection of the two molecular halves (*S*)-**70** and **54**. This step was first elaborated using a structurally simplified model substrate, the 1-naphthylboronic acid (**90**). Applying Cu(OAc)₂ and 4Å molecular sieve in the presence of oxygen, an optimum yield of 85% was achieved. Subsequent *N*-acetylation and ring closure under Bischler-Napieralski conditions gave the dihydroisoquinolinium salt **96** with an atropo-diastereomeric excess of 36% in favour of the (*M*)-diastereomer.



- Studies on the preparation of authentic ancistrocladinium A (**19**) were hampered by the fact that the secondary amine (*S*)-**67** was only accessible in very small amounts by the Cu-catalyzed *N*-arylation procedure. This problem was solved by using Pd₂(dba)₃ as the catalyst and BINAP as the ligand. Compound **19** was obtained after *N*-acetylation and cyclization in analogy to the synthesis of **96** in a (2.5:1)-mixture in favour of the (*M*)-atropisomer.

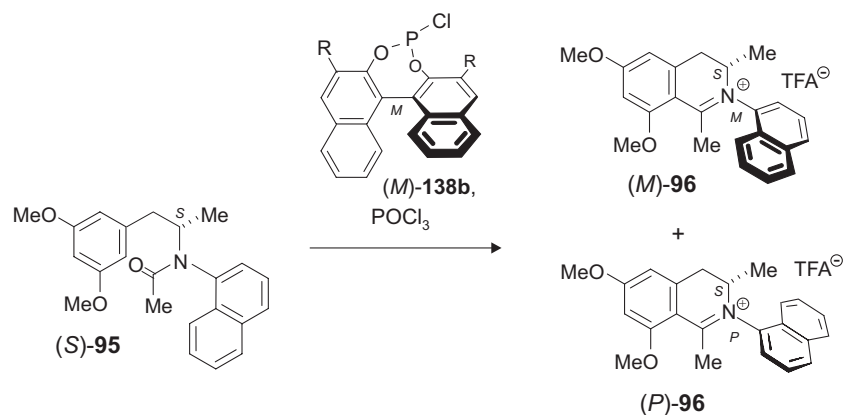


- Following the method developed for **19**, two further representatives of *N,C*-coupled naphthylisoquinolinium salts were prepared, the natural product ancistrocladinium B (**20**) and the *N,1'*-coupled naphthylisoquinolinium salt **21**, which has not been discovered. Unfortunately, the synthesis of **22** failed using the transition metal-catalyzed reaction conditions for the *N*-arylation step of **(S)-70** with the 3-bromo naphthalene obviously due to the huge sterical hindrance in the naphthalene moiety. Therefore, it was not possible to synthesize **22** by this method.

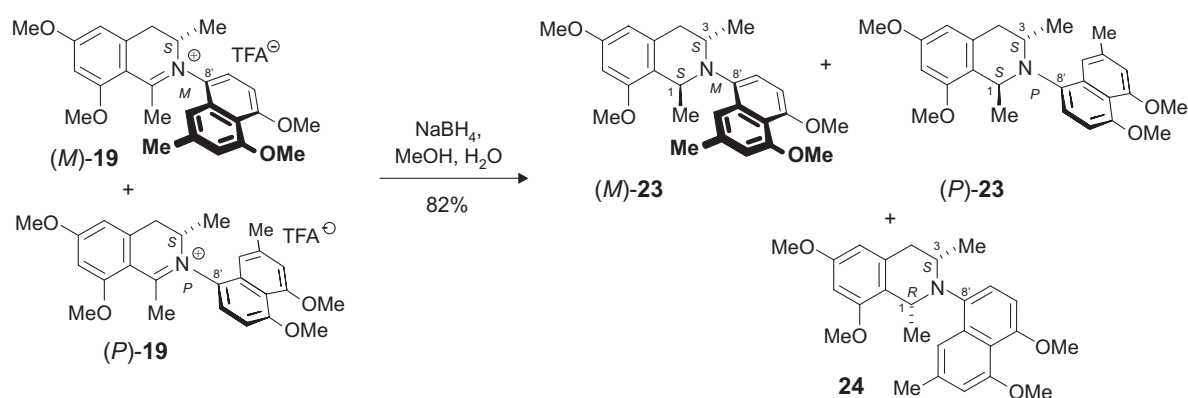


- For the directed stereoselective construction of the unusual *N,C*-biaryl axis (more precisely 'iminium-aryl axis') in **19** a method for an atroposelective Bischler-Napieralski ring-closure reaction using an enantiomerically pure 1,1'-binaphthyl chlorophosphate derivative **136** as a chiral auxiliary was evaluated, at first for the model substrate **96**. First results were obtained employing the (*P*)-configured binaphthalene (*P*)-**136** (R = H), giving rise to the dihydroisoquinolinium salt **96** in 76% yield and 70% *de* favoring the (*M*)-atropo-diastereomer. Substitution of the chiral auxiliary by its antipode (*M*)-**136** caused a more preferred formation of the mismatched product, (*P*)-**96**. This selectivity was further improved by the introduction of sterically demanding substituents at C-3 and C-3' of the binaphthyl core, *e.g.*, R = Ph. Isolation of a phosphine ester formed by (*S*)-**95** and **136** and studies on the role of POCl_3 , which is needed as a co-reagent for the ring closure, showed that the atropo-selective Bischler-Napieralski-reaction with **136** as a chiral auxiliary proceeds *via* a P(III) intermediate, which must be converted into the

corresponding P(V) species before the ring closure to **96** can occur. These results gave crucial impact on the clarification of the mechanism, and, thus, for future improvements of this type of reaction.

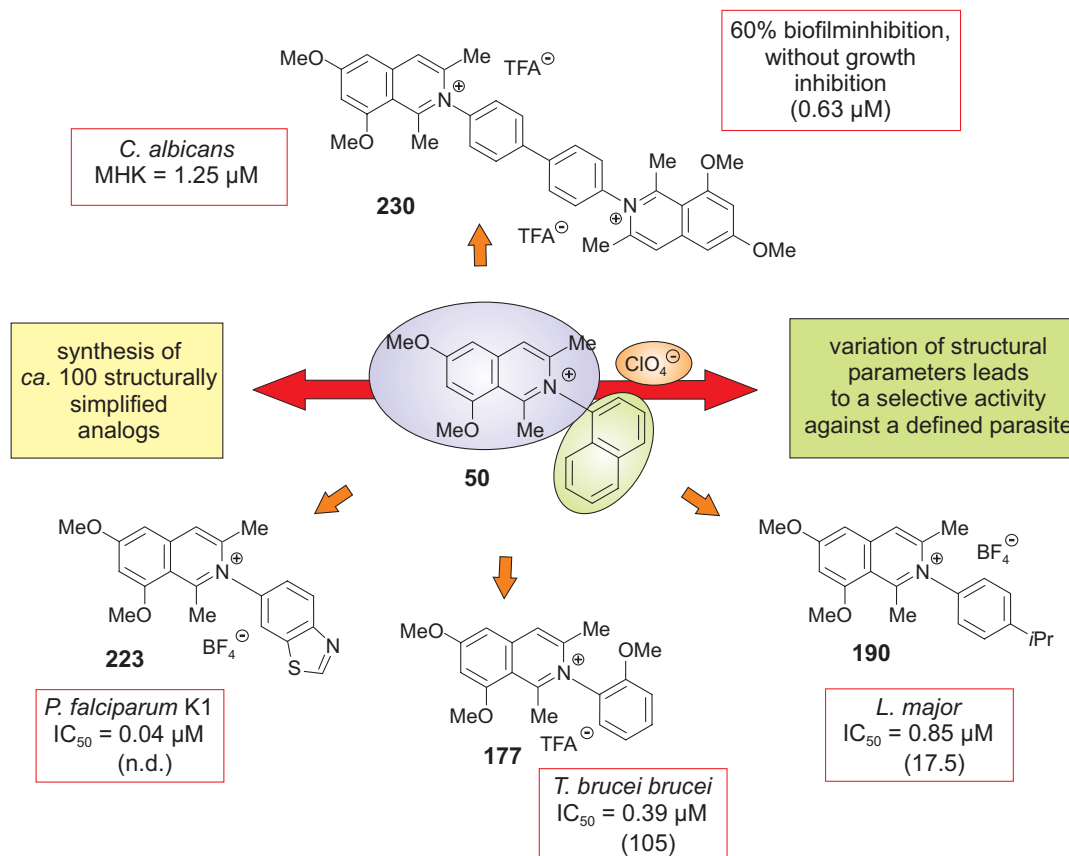


- Reduction of dihydroisoquinolinium salts, like, *e.g.*, ancistrocladinium A (**19**), yielded the as yet phytochemically unknown *N,C*-linked naphthyltetrahydroisoquinolines **23** and **24**. This reaction of **19** led to two *trans*-configured products, (*M*)-**23** and (*P*)-**23**, and to the *cis*-tetrahydroisoquinoline **24**. Interestingly, the nitrogen-aryl bond of this two *trans*-compounds is rotationally hindered, while this axis was configurationally labile in **24**. First success in the diastereoselective synthesis of **23** and **24** was achieved by a Pictet-Spengler cyclization and an asymmetric, counterion catalyzed hydride-transfer reaction.



- Since the natural products **19** and **20** exhibit very good antileishmanial activities (especially against *Leishmania major*) with a comparably low cytotoxicity against mammalian cells, studies on the structure-activity relationships (SAR studies) of this novel class of substances were started in cooperation with our partners in the SFB 630 and within external cooperations. A synthetic strategy for the generation of these potent substrates was developed affording the preparation of *ca.* 100 structurally simplified

derivatives due to the broad substrate variability of the pathway. First results of these SAR studies showed that by changing particular structural parameters the selectivity of the activity against a given parasite, e.g., *Plasmodium falciparum*, was improved. The studies towards the mechanism of the activity and toxicity within the scope of this thesis paved the way for a systematic optimization of the activity-cytotoxicity ratio, e.g., by QSAR calculations, with the objective to generate highly active and biocompatible drugs from this interesting class of pharmaceutically active agents.



In conclusion the present work paved the way for future studies on this novel and multi-faceted subclass of naphthylisoquinoline alkaloids.

EXPERIMENTELLER TEIL

1 Allgemein

1.1 *Verwendete Apparaturen und Messgeräte*

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

UV-Spektroskopie (UV): Für die Aufnahme der UV-Vis-Spektren stand das Spektrometer Cary 50 Conc der Fa. *Varian* bereit. Die Angabe von λ_{\max} erfolgte jeweils relativ zur stärksten Absorptionsbande.

Mikrotiterplatten-Lesegerät: Die Auswertung der UV-Assays wurde an einem Multiskan Ascent ELISA Mikrotiterplatten-Lesegerät der Fa. *Thermo Electron Corporation* durchgeführt.

Circulardicroismus-Spektroskopie (CD): Offline-CD-Spektren wurden an einem J-715-Spektropolarimeter (Fa. *Jasco*) aufgenommen und mit der dazugehörigen *Jasco-Borwin*-Software verarbeitet. Die Scangeschwindigkeit betrug (wenn nicht anders angegeben) 200 nm/min bei einer Bandbreite von 1 nm. Die differentiellen Absorptionskoeffizienten $\Delta\epsilon$ [cm²/mol] bei einer bestimmten Wellenlänge λ [nm] wurden im angegebenen Lösungsmittel bestimmt. Von den gemessenen Spektren wurde zur Korrektur jeweils das entsprechende Lösungsmittelspektrum abgezogen.

Drehwerte: Zur Ermittlung der optischen Aktivitäten diente ein Polarimeter P-1020 der Fa. *Jasco*, wobei direkt bei der Natrium-D-Line ($\lambda = 589$ nm) gemessen wurde. Die Angabe der ermittelten Drehwerte erfolgt in °.

Infrarotspektroskopie (IR): Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Spektrometer FT-IR-410 der Fa. *Jasco*. $\tilde{\nu}$ bezeichnet die Wellenzahl in cm⁻¹. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind gekennzeichnet durch: s = stark, m = mittel, w = schwach und br = breit.

Kernresonanzspektroskopie (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ³¹P-NMR): Die Kernresonanzspektren wurden an den Spektrometern DMX 600, Avance 400 und Avance 250 der Fa. *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale wurden in Einheiten der δ -Skala angegeben und beziehen sich bei den ¹H- und ¹³C-Spektren auf δ (TMS)

= 0 und in den ^{31}P -Spektren auf $\delta (\text{H}_3\text{PO}_4) = 0$. Zur Kalibrierung der ^1H -NMR-Spektren nutzte man die Resonanzsignale der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels als internen Standard ($\delta (\text{CDCl}_3) = 7.23$; $\delta (\text{MeOD}) = 3.36$; $\delta (\text{Aceton-}d_6) = 2.05$; $\delta (\text{DMSO-}d_6) = 2.50$; $\delta (\text{CD}_2\text{Cl}_2) = 5.32$). Die Kalibrierung der ^{13}C -Spektren erfolgte über das ^{13}C -Signal des Lösungsmittels ($\delta (\text{CDCl}_3) = 77.26$; $\delta (\text{MeOD}) = 49.02$; $\delta (\text{Aceton-}d_6) = 29.84$; $\delta (\text{DMSO-}d_6) = 39.52$; $\delta (\text{CD}_2\text{Cl}_2) = 53.8$). Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: Singulett = s, Dublett = d, Dubletts von Dubletts Dublett = dd, Triplet = t, Dubletts von Triplet = dt, Quartett = q, s = Septett Multiplet = m, br = breit. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgt in Hertz (Hz). Bei der Schreibweise nJ gibt n die Anzahl der zwischen der Kopplungspartnern liegenden Bindungen an.

Massenspektrometrie (MS): Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren (EI) wurde das Gerät MAT 8200 der Fa. *Finnigan* verwendet. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensitäten der Signale in Prozent relativ zum Basispeak ($I = 100\%$) wieder. Zur Messung von Elektronenspray-Massenspektren (ESI), stand das micrOTOF-focus der Fa. *Bruker Daltonik GmbH* bereit. Gemessen wurden die Spektren bei einer Kapillartemperatur von $210\text{ }^\circ\text{C}$ und einer Spannung von 3.5 kV mit N_2 als Trägergas.

Elementaranalyse (CHNS): Die Bestimmung der gewichtsprozentualen Anteile an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg mit dem Gerät Leco-CHNS-932 bestimmt.

Röntgenbeugungsanalysen: Die Aufnahme der Röntgenbeugungsanalyse wurde von T. Kupfer (AG Braunschweig) am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg vorgenommen. Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte auf einem Bruker X8APEX mit $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung. Die Strukturen wurden durch direkte Methoden gelöst (SHELXS-97) und das Strukturmodell durch "full matrix least square calculations" gegen F^2 verfeinert. Das verwendete Programmpaket war hierbei SHELLXTL-97.^[336] In allen Fällen wurden die Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Gefriertrocknung: Bei der Anlage zur Gefriertrocknung handelte es sich um das Gerät Alpha 1-4 der Fa. *Christ*, die zusammen mit einer Ölpumpe RZ 8 der Fa. *Vacuubrand* betrieben wurde.

Zentrifugation: Es wurden die DUPont-Geräte Microspin 12S und Sorvall[®] RC-5B (*Kendro Laboratory Products GmbH*, Hanau) verwendet.

1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-Aluminiumfolien-60-F₂₅₄ mit einer Schichtdicke von 0.2 mm der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte je nach Anforderung durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, durch Anregung der Eigenfluoreszenz bei 366 nm, durch Bedampfung mit Iod oder durch Färbung mit Dragendorff-Reagenz. Zum Anschärfen des Startflecks wurde reines Methanol verwendet. Die verwendeten Fließmittelgemische werden in den entsprechenden Kapiteln angegeben.

Säulenchromatographie (SC): Als Säulenfüllmaterialien wurden Sephadex-LH20-Material der Fa. *Amersham*, sowie Kieselgel (Korngröße 0.063 mm und 0.2 mm) der Fa. *Merck* und Ionentauscher Amberlit[®] der Fa. *Aldrich* verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die Analyse von Proben mittels HPLC wurde auf einer computergesteuerten Anlage der Firma *Jasco* durchgeführt (Entgasungseinheit DG-1580, Mischer LG-1580, Pumpe PU-1580, Säulenofen CO-1560, Probenwechsler AS-1555, Diodenarraydetektor MD-1510). Zusätzlich waren ein Fluoreszenzdetektor RF-535 der Fa. *Shimadzu* und ein Lichtstreuungsdetektor (ELSD) Sedex 75 der Fa. *Sedere* in Serie geschaltet. Zur Auswertung der Messergebnisse wurde das Borwin-Programmpaket der Fa. *Jasco* verwendet. Die verwendeten Lösungsmittelsysteme, Gradienten und Säulen sind in den entsprechenden Kapiteln detailliert dargestellt.

Präparative HPLC-Trennungen wurden entweder an einer Anlage bestehend aus einer *Waters*-600E-Pumpe, einem *Rheodyne*-7125i-Injektor und einem *Waters*-996-Diodenarraydetektor, oder an einem System der Fa. *Jasco* (zwei PU-2087Plus-Pumpen, Mischer, *Rheodyne*-7125i-Injektor, MD-2010Plus-DAD-Detektor) durchgeführt. Die Steuerung der Geräte und Auswertung der Chromatogramme erfolgte mittels PC, entweder mit der Millennium- (*Waters*) oder der Borwin-Software (*Jasco*). Die verwendeten Lösungsmittelsysteme, Gradienten und Säulen sind in den entsprechenden Kapiteln aufgeführt.

Die produkthaltigen Fraktionen aus der präparativen HPLC wurden vereinigt und der Acetonitrilanteil im Vakuum abgedampft. Zur Abtrennung der Trifluoressigsäure aus dem HPLC-Eluent wurde die Lösung anschließend durch eine mit Methanol und Wasser vorkonditionierte RP-18-Kartusche (*Merck*, mit 500 mg RP-18-Material) gesaugt. Nach

Waschen mit etwas Wasser wurden die am Adsorbens gebundenen Substanzen mit Methanol eluiert. Alternativ wurden die nach Abdampfen des Acetonitrils gewonnenen wässrigen Phasen erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert. Der so gewonnene organische Extrakt wurde mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

HPLC-MS-Kopplung: Für HPLC-MS-Untersuchungen wurden die Massendetektoren (*Agilent-1100-SL-Ionenfalle* oder *Bruker-Daltonik-micrOTOF*) an ein *Agilent-1100-HPLC-System* angeschlossen. Die Steuerung der Systeme erfolgte entweder mit *ChemStation (Agilent)* oder *HyStar (Bruker)*. Zur Vermessung der Proben wurden jeweils die entsprechenden Gradienten und Säulen der analytischen HPLC verwendet, allerdings, zur Vermeidung des störenden Trifluoressigsäure-Massenpeaks, unter Austausch des 0.05proz TFA-Puffers gegen 0.2proz. Ameisensäure.

HPLC-CD-Kopplung: Das HPLC-System der Fa. *Jasco* bestand aus einer *PU-1580-Pumpe*, einem *DG-2080-53-Entgaser* und einem *LG-980-02S-Gradientenmischer* ausgestattet mit einem *Rheodyne-7725i-Injektionsventil*, einem *Jetstream-2-Plus-Säulenofen* und einem *UV-Detektor 7215* der Fa. *ERC*. Als CD-Detektor wurde ein *J-715-Spektropolarimeter (Jasco)* verwendet, das mit einer über ein *Motorventil 7010 (Fa. Besta)* geschalteten *5-mm-Standard-Flusszelle* der Fa. *Jasco* betrieben wurde. Säulen, Lösungsmittelsysteme und UV-Messbereich wurden den Analyten entsprechend angepasst und sind in den jeweiligen Kapiteln detailliert beschrieben. Die Messung der Online-CD-Spektren erfolgte im stopped-flow-modus mit drei Wiederholungen im angegebenen Wellenlängenbereich, mit einer Scangeschwindigkeit von $200 \text{ nm} \cdot \text{min}^{-1}$, einer Antwortzeit von 0.5 s und einer Bandbreite von 0.5 nm. Das aus diesen Messungen gemittelte Spektrum wurde durch Subtraktion des CD-Spektrums des jeweiligen Lösungsmittels basislinienkorrigiert und geglättet (mit einem Smoothing-Faktor von 5-9).

Mitteldruck-Flüssigchromatographie (MPLC): Das System bestand aus einem *Rheodyne-5020-Low-Pressure-Probenventil* mit einer *10-mL-Probenschleife* und einer *Knauer-Pumpe-64*. Die Trennungen erfolgten an *Lobar-Fertigsäulen (25 x 310 mm; LiChroprep RP-18, 40-63 μm , Größe B)* der Fa. *Merck* und an einer *6m Sephadex-LH-20-Säule*.

1.3 Chemikalien

Lösungsmittel: Wasser für die HPLC wurde über eine Milli-Q-Anlage der Fa. *Millipore* gereinigt und deionisiert. Acetonitril für die HPLC (HPLC gradient grade), Methanol (Uvasolv) und Dichlormethan (Uvasolv) für UV, CD und Drehwertbestimmung sowie Trifluoressigsäure (TFA) wurden gekauft (Fa. *Sigma-Aldrich*) und ohne weitere Reinigung verwendet. Dichlormethan (CH_2Cl_2), Chloroform (CHCl_3), *iso*-Propanol und *n*-Hexan wurden vor Verwendung destilliert. Für die HPLC wurden die Laufmittel entweder durch vorheriges 15-min. Einleiten, durch permanenten Eintrag von Helium während der Messung oder durch Verwendung von mechanischen Entgaser-Einheiten entgast.

In allen Experimenten verwendete man destillierte und/oder absolute Lösungsmittel. Die Reinigung und Trocknung erfolgte nach Standardverfahren und unter Schutzgas.^[337] Tetrahydrofuran (THF) wurde, nach Vortrocknung über CaH_2 , unmittelbar vor Gebrauch über Kalium destilliert. Die Lagerung der absolutierten Lösungsmittel erfolgte über Molekularsieb 3\AA und unter Stickstoffatmosphäre. Versuche mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Stickstoffatmosphäre und unter Verwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Sonstige Chemikalien: Alle stabilisotopenmarkierten Edukte wurde von der Fa. *Euroisotop* bezogen. Die Reagenzien POCl_3 , PCl_3 , Essigsäureanhydrid, Acetaldehyd und Acetylchlorid wurden vor Gebrauch frisch destilliert. Die für die Synthesen verwendeten Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, bei der Fa. *Sigma-Aldrich* gekauft.

2 Eine neuartige Klasse von Naturstoffen: *N,C*-gekuppelte Naphthyl-isoquinolin-Alkaloide

2.1 Synthese und stereochemische Untersuchungen von Ancisheyinin (18)

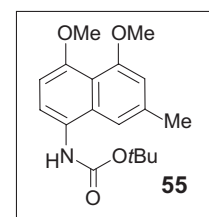
tert-Butyl-(1,8-dimethoxy-3-methylnaphthyl)-5-carbamat (55)

50 mg (0.18 mmol) Bromnaphthalin **54**,^[128] 52.0 mg (0.45 mmol) *tert*-Butylcarbamat (**56**), 1.56 mg (1.78 μ mol, 1 mol%) Pd₂(dba)₃, 1.38 mg (3.56 μ mol, 2 mol%) DAV-Phos und 150 mg (0.53 mmol) K₂CO₃ wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in 4 mL Toluol suspendiert und bei 90 °C 12 h lang erhitzt. Nach Filtration der Reaktionsmischung über Celite und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 43.2 mg (0.14 mmol, 76%) des Aminonaphthalins **55**.

Beiges Pulver.

Ausbeute: 43.2 mg (0.14 mmol, 76%).

Schmp.: 113 °C (PE/EtOAc).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446 (m), 3356 (s), 2968 (m), 2361 (m), 2342 (m), 1696 (s), 1591 (m), 1525 (s), 1504 (m), 1384 (m), 1282 (w), 1242 (s), 1146 (s), 1074 (m), 1021 (s), 824 (w), 779 (w), 642 (w), 416 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (s, 9 H, *t*Bu), 2.49 (s, 3 H, Me), 3.94 (s, 3 H, OMe), 3.96 (s, 3 H, OMe), 6.38 (br, 1 H, NH), 6.71 (d, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, Ar-H), 6.76 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.23 (s, 1 H, Ar-H), 7.54 (br, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.2 (Me), 28.2 (Me), 56.4 (OMe), 56.5 (OMe), 80.1 (C_q), 105.0, 108.6, 113.4, 116.1, 123.0, 125.2, 136.7 (Ar-C), 154.5 (C-N), 155.1, 156.3 (Ar-C-OMe), 157.4 (C=O) ppm.

EI-MS: *m/z* (%) = 318 (3) [M+1]⁺, 317 (14) [M]⁺, 261 (100) [M-*t*Bu+1]⁺, 202 (26) [M-*t*Butylcarbamate+1]⁺, 174 (9), 57 (39).

HRMS (ESI, positiv): berechnet für C₁₈H₂₃NNaO₄ 340.15193, gef. 340.15135.

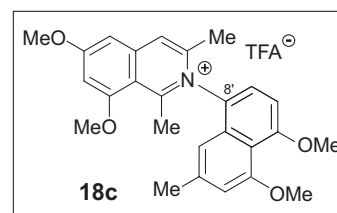
Ancisheynin (18c)

Zu einer Lösung von 11.0 mg (34.6 μmol) 5-(*N*-*tert*-Butylcarbamat-1,8-dimethoxy-3-methylnaphthalin (**57**) in 1 mL CH_2Cl_2 wurde unter Stickstoffatmosphäre 1 mL TFA bei RT zugetropft. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 5 h bei RT gab man 8.17 mg (34.6 μmol) Diketon **51** zu und refluxierte die Reaktionsmischung 60 h lang. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 5 mL Methanol aufgenommen und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC [Waters SymmetryPrep- C_{18} -Säule (19 x 300 mm, 7 μm), Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 12 mL/min, **18c** t_R = 19.8 min] gereinigt. Man erhielt 8.16 mg (15.9 μmol , 48%) Ancisheynin (**18c**).

Gelbes Pulver.

Ausbeute: 8.16 mg (15.9 μmol , 48%).

Schmp.: > 250 °C (Zers.; Acetonitril/Wasser).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441 (br), 1692 (w), 1639 (m), 1610 (s), 1563 (s), 1459 (s), 1341 (w), 1284 (s), 1169 (w), 1116 (s), 942 (w), 801 (w), 435 (w) cm^{-1} .

Tabelle 10. NMR-Daten von Ancisheynin (**18c**) in CDCl_3 ; ^1H -NMR (400 MHz) und ^{13}C -NMR (100 MHz).

	^{13}C -NMR (δ)	^1H -NMR (δ , m, <i>J</i>)	COSY	HMBC (3J - 5J)
1	160.8	-	-	-
3	146.4	-	-	-
4	124.5	7.99 (br, 1 H)	3-Me	3
5	100.5	7.09 (br, 1 H)	7	7, 9
6	168.3	-	-	-
7	103.4	6.76 (s, 1 H)	5, 8-OMe	5, 6, 8, 9
8	162.2	-	-	-
9	116.4	-	-	-
10	144.1	-	-	-
1'	111.5	6.07 (s, 1 H)	3', 2'-Me	3', 4a', 8', 9', 2'-Me

2'	141.8	-	-	-
3'	110.8	6.79 (s, 1 H)	1', 2'-Me, 4'-OMe	1', 4', 10', 2'-Me
4'	159.1	-	-	-
5'	160.3	-	-	-
6'	105.3	6.95 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H)	7', 5'-OMe	10', 5', 8'
7'	127.6	7.44 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H)	6'	5', 8', 9'
8'	128.1	-	-	-
9'	132.3	-	-	-
10'	117.1	-	-	-
Me-1	23.62	2.84 (s, 3 H)		1, 8a
Me-3	22.57	2.20 (s, 3 H)	4	3, 4
Me-2'	23.27	2.33 (s, 3 H)	1', 3'	1', 2'
OMe-6	57.93	4.10 (s, 3 H)	-	6
OMe-8	57.64	4.03 (s, 3 H)	7	8
OMe-4'	57.58	4.01 (s, 3 H)	3'	4'
OMe-5'	57.82	4.80 (s, 3 H)	6'	5'

Kleine Abweichungen der chemischen Verschiebung der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von den in der Literatur beschriebenen^[34] wurden vor allem bei Protonen in der Umgebung des positiv geladenen Stickstoffatoms beobachtet. Dies ist vermutlich auf den unterschiedlich starken Einfluss der Gegenionen zurückzuführen.

MS (ESI, positiv): $m/z = 418.5$ $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 418.20128, gef. 418.20115.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[34]

Stereochemische Untersuchung von Ancisheyenin (18c)

Ancisheyenin (**18c**) wurde mittels HPLC an chiraler Phase in seine Enantiomere getrennt [Daicel Chiracel OD-RH Säule (4.6 x 250 mm, 5 μm), 5 $^\circ\text{C}$, Wasser (A)/Acetonitril (B)

(beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 22% B, 40 min 22% B, 41 min 50% B; Fluss 1 mL/min; (*M*)-**18c** (Peak A) $t_R = 49.7$ min; (*P*)-**18c** (Peak B) $t_R = 50.3$ min].

CD [(*M*)-**18c**; MeOH/Wasser]: CD = 205 (15.4), 210 (-22.0), 213 (-7.45), 217 (-20.0), 221 (13.4), 225 (-9.86), 229 (20.0), 233 (-48.7), 239 (-34.9), 254 (-10.2), 267 (13.1) mdeg.

CD [(*P*)-**18c**; MeOH/Wasser]: CD = 205 (-4.98), 222 (-4.06), 240 (7.16), 253 (-1.10), 258 (2.65) mdeg.

Peak A ($er = 100:0$) und eine angereicherte Fraktion von Peak B ($er = 90:10$) des Isochinolinium-Salzes **18c** wurden durch oben genannte Bedingungen in einem analytischen Maßstab isoliert. Die konfigurative Stabilität der Hetero-Biarylachse von **18c** wurde durch Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses mittels HPLC-UV an chiraler Phase jeweils von Peak A und Peak B untersucht. Analysen von Peak A und Peak B nach 0, 70, 300 und 600 min zeigten keine Veränderung des Enantiomerenverhältnisses der beiden Atropisomere.

2.2 *Isolierung und Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von Ancisheyenin (18) aus Blättern von Ancistrocladus heyneanus Wall.*

Extraktion des Blattmaterials

Frisches Blattmaterial von *Ancistrocladus heyneanus* Wall. aus dem Botanischen Garten der Universität Würzburg wurde gefriergetrocknet, zerkleinert und mit Methanol über Nacht mazeriert. Im Anschluss engte man den Extrakt auf ca. 10 mL ein und gab diesen auf eine Säule bestehend aus Amberlit®-Ionenaustauscherharz. Nachdem der Extrakt 5 min eingewirkt hatte, wurde die Säule zunächst mit Wasser und Methanol gewaschen, bis die Waschlösung klar war. Anschließend wurde mittels gesättigter wässriger NaCl-Lösung (+0.05% TFA) eluiert. Die wässrige Lösung wurde erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt einen Extrakt, der ausschließlich Naphthylisochinolin-Alkaloide enthielt.

Isolierung von Ancisheynin (**18**)

Der vorgereinigte Alkaloid-Extrakt wurde zunächst säulen- und anschließend gelchromatographisch [deaktiviertes Kieselgel, CH₂Cl₂/Methanol/TFA (90:10:0.005) bzw. Sephadex-LH20, Methanol] aufgereinigt. Aus der so erhaltenen Ancisheynin-angereicherten Fraktion wurde das Alkaloid mittels präparativer HPLC [Waters SymmetryPrep-C₁₈-Säule (19 x 300 mm, 7 µm); Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss: 12 mL/min; **18c**: $t_R = 19.8$ min] isoliert. Man erhielt 0.88 mg Ancisheynin in Form seines TFA-Salzes **18c**.

Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses von natürlichem Ancisheynin (**18c**)

Das Enantiomerenverhältnis von Ancisheynin (**18c**), das aus *A. heyneanus* isoliert wurde, wurde mittels HPLC-UV an chiraler Phase nach oben beschriebenen Bedingungen bestimmt. Ancisheynin (**18c**) liegt demnach in *A. heyneanus* Wall. als Racemat vor.

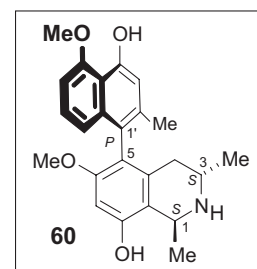
2.3 Isolierung und Charakterisierung von 6-O-Methyl-8,4'-O-didemethyl-ancistrocladin (**60**)

Der durch Ionenaustauschchromatographie vorgereinigte Alkaloid-Extrakt wurde mittels präparativer HPLC [Waters SymmetryPrep-C₁₈-Säule (19 x 300 mm, 7 µm); Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 12 mL/min; **60** $t_R = 18.1$ min] gereinigt. Es wurden 6.75 mg 6-O-Methyl-8,4'-O-didemethyl-ancistrocladin (**60**) isoliert.

Weißer amorpher Feststoff.

Schmp.: 256 °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ ($c = 0.05$; MeOH).



UV (MeOH): $\lambda_{\max} = 200$ (1.22), 219 (0.86), 227 (1.03), 303 (0.17), 315 (0.14), 319 (0.14) Au.

CD (MeOH): $\Delta\epsilon = 198$ (+31.2), 218 (-24.9), 225 (-30.4), 243 (+14.1), 281 (-2.3) cm²/mol.

Tabelle 11. NMR-Daten von 6-*O*-Methyl-8,4'-*O*-didemethylancistrocladin (**60**) in MeOD; ¹H-NMR (600 MHz) und ¹³C-NMR (150 MHz).

	¹³ C-NMR (δ)	¹ H-NMR (δ , m, <i>J</i>)	COSY	HMBC (³ <i>J</i> - ⁵ <i>J</i>)
1	49.51	4.76 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H)	3, 9, 10, Me-1	Me-1
3	44.93	3.63 (m, 1-H)	1, 4, Me-3	4 _{ax} , 4 _{eq} , Me-1, Me-3
4 _{ax}	33.13	2.14 (dd, <i>J</i> = 12.0, 20.0 Hz, 1 H)	3, 9, 10, Me-3	3, 4 _{eq} , Me-3
4 _{eq}	33.13	2.26 (dd, <i>J</i> = 6.7, 20.0 Hz, 1 H)	5, 9, 10	3, 4 _{ax} , Me-3, 8'
5	118.5	-	-	-
6	157.7	-	-	-
7	98.89	6.60 (s, 1 H)	5, 6, 8, 9	OMe-6
8	157.1	-	-	-
9	114.4	-	-	-
10	133.0	-	-	-
2'	138.8	-	-	-
3'	113.7	6.81 (s, 1 H)	1', Me-2', 4', 10'	2'
4'	155.4	-	-	-
5'	158.1	-	-	-
6'	104.8	6.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H)	1', 5', 8', 10'	7', OMe-5'
7'	127.5	7.21 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H)	5', 9'	6', 8'
8'	119.4	6.85 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H)	6', 9', 10'	4 _{eq} , 3, 7'
9'	137.1	-	-	-
10'	115.2	-	-	-
Me-1	18.73	1.64 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3 H)	1, 9	1, 3
Me-3	19.28	1.21 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3 H)	3, 4	3, 4 _{ax} , 4 _{eq}
Me-2'	20.12	2.06 (s, 3 H)	1', 2', 3'	3'
OMe-5'	56.83	4.08 (s, 3 H)	5'	6'
OMe-6	56.15	3.92 (s, 3 H)	6	7

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2935 (w), 2850 (w), 1688 (s), 1613 (s), 1443 (m), 1432 (m), 1397 (m), 1361 (m), 1208 (s), 1139 (s), 836 (m), 806 (m) cm⁻¹.

MS (ESI, positiv): *m/z* = 394.3 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): berechnet für C₂₄H₂₇NO₄, 393.1934, gef. 393.1968.

2.4 Identifizierung weiterer Sekundärmetabolite aus Blättern von *A. heyneanus* Wall. mittels HPLC-UV und HPLC-microTOF

Ca. 20 Jahre alte und bei RT und Licht getrocknete und gelagerte Blätter von *A. heyneanus* Wall. wurden zerkleinert und anschließend mit MeOH/CH₂Cl₂ (90:10) über Nacht mazeriert. Das CH₂Cl₂ wurde entfernt, Wasser zugegeben und der Extrakt mit *n*-Hexan entfettet. Die MeOH/Wasser-Phase wurde lyophilisiert und der Rückstand in MeOH aufgenommen. Die Trennung der Inhaltsstoffe erfolgte mittels analytischer HPLC [Waters Symmetry-C₁₈-Säule (4.6 x 250 mm, 5 μm); Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 1 mL/min; Peak 1 t_R = 16.3 min, Peak 2 t_R = 17.2 min].

Oxidationsartefakt Peak 1

LC-UV (Acetonitril/Wasser): λ_{\max} = 211 (0.22), 247 (0.14), 271 (0.09), 311 (0.11), 399 (0.03).

LC-MS (ESI, positiv): m/z = 420.2 [M+H]⁺.

LC-HRMS (ESI): berechnet für C₂₅H₂₆NO₅ 420.18055, gef. 420.18121

Oxidationsartefakt Peak 2

LC-UV (Acetonitril/Wasser): λ_{\max} = 207 (0.11), 247 (0.08), 271 (0.04), 315 (0.04), 399 (0.01).

LC-MS (ESI, positiv): m/z = 420.4 [M+H]⁺.

LC-HRMS (ESI, positiv): berechnet für C₂₅H₂₆NO₅ 420.18055, gef. 420.18085.

3. Enantioselektive Synthese *N,C*-verknüpfter Naphthyldihydroisochinolinium-Salze

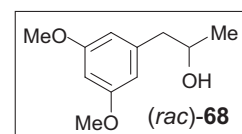
3.1 Darstellung von *Ancistrocladinium A* (19) durch Mitsunobu-Reaktion

1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-propan-2-ol [(*rac*)-68]

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 211 mg (1.09 mmol) 1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-aceton^[122] (**69**) in 20 mL abs. THF gelöst und unter Eiskühlung langsam 70 mg (1.80 mol) LiAlH₄ zur Reaktionslösung gegeben. Die Suspension rührte man 3 h bei 0°C und hydrolysierte anschließend das überschüssige LiAlH₄ durch tropfenweise Zugabe von 10 mL 1N Salzsäure. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 2:1). Man erhielt 160 mg (0.82 mmol, 80%) des Alkohols (*rac*)-**68**.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 160 mg (0.82 mmol, 80%).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, ³*J* = 6.1 Hz, 3 H, Me), 2.61 (dd, *J* = 8.1, 13.4 Hz, 1 H, CH₂), 2.70 (dd, *J* = 4.8, 13.4 Hz, 1 H, CH₂), 3.76 (s, 6 H, OMe), 3.99 (m, 1 H, CH), 6.36 (m, 3 H, Ar-H) ppm.

HPLC: Daicel Chiracel OD-H Säule (2.1 x 150 mm, 5 μ m); *iso*-Propanol (A)/*n*-Hexan (B); 5% A, 95% B isokratisch; Fluss 1mL/min; (*S*)-**68** (Peak A) *t_R* = 13.2 min, (*R*)-**68** (Peak B) *t_R* = 14.1 min.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[338]

Darstellung von (R)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-propan-2-ol [(R)-68] mittels (S)-CBS (S)-73 und Boran

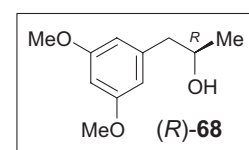
Unter Stickstoff wurden 0.05 mL (0.05 mmol, 1M in Toluol) (S)-CBS (S)-73 in 5 mL abs. THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und 0.61 mL (0.61 mmol, 1M in THF) Boran zugegeben. Die Reaktionsmischung rührte man 30 min bei 0 °C. Unter Schutzgas legte man 100 mg (0.51 mmol) 1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)aceton (**69**)^[122] in 5 mL vor und tropfte die Boran-CBS-Lösung bei 0°C langsam über eine Doppelspitzkanüle zur Boran-CBS-Mischung. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 24 h bei RT gerührt, das überschüssige Boran mittels 10 mL 1N Salzsäure hydrolysiert und Et₂O im Vakuum entfernt. Man extrahierte den wässrigen Rückstand mit Et₂O und entfernte das Lösungsmittel nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO₄. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1) chromatographiert. Man erhielt 39.0 mg (0.20 mmol, 39%) an (R)-68 mit 8% *ee* als farbloses Öl.

Darstellung von (R)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-propan-2-ol [(R)-68] mittels (R)-CBS (R)-73 und Catecholboran

0.05 mL (0.05 mmol, 1M in Toluol) (R)-CBS (R)-73 und 105 mg (0.54 mmol) 1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)aceton (**69**)^[122] wurden unter Stickstoff in 5 mL abs. THF gelöst. Bei -78°C tropfte man anschließend innerhalb von 10 min 0.77 mL (0.77 mmol, 1M in THF) frisch hergestelltes Catecholboran^[339] zur Reaktionslösung zu. Die Mischung wurde 1.5 h bei -78 °C gerührt, auf -30 °C erwärmt und weitere 15 h bei -30°C gerührt. Nach Auftauen auf RT wurde durch Zugabe von 20 mL 1N Salzsäure das überschüssige Catecholboran hydrolysiert und das THF im Vakuum entfernt. Man extrahiert den wässrigen Rückstand mit Et₂O, trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1) erhielt man 56.2 mg (0.29 mmol, 54%) des Alkohols (R)-68 mit einem *ee* von 10%.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 56.2 mg (0.29 mmol, 54%).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (d, 3J = 6.1 Hz, 3 H, Me), 1.62 (br, 1 H, OH), 2.61 (dd, J = 8.2, 13.4 Hz, 1 H, CH_2), 2.70 (dd, J = 4.8, 13.4 Hz, 1 H, CH_2), 3.76 (s, 6 H, OMe), 3.99 (m, 1 H, CH), 6.36 (m, 3 H, Ar-H) ppm.

HPLC: Daicel Chiracel OD-H Säule (2.1 x 150 mm, 5 μm); *iso*-Propanol (A)/*n*-Hexan (B); 5% A, 95% B isokratisch; Fluss 1 mL/min; (*S*)-**68** (Peak A) t_R = 13.2 min, (*R*)-**68** (Peak B) t_R = 14.1 min.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[338]

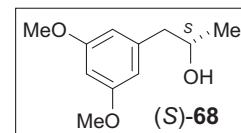
(*S*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-propan-2-ol [(*S*)-**68**]

Das Medium der Schrägagarkulturen wurde basierend auf dem Universalmedium für Hefen der Fa. DSMZ entwickelt.^[160] In 1 L Wasser suspendierte man 3.00 g Hefe-Extrakt, 3.00 g Malz-Extrakt, 5.00 g Pepton aus Sojabohnen, 10.0 g Glucose und 20.0 g Agar. 10 Inkubationsröhrchen wurden jeweils bis zu einem Drittel mit dem Medium befüllt und autoklaviert. Nach Aushärten des Mediums beimpfte man vier der Inkubationsröhrchen mit der Hefe *Kloeckera magna* ATCC 20 109 und inkubierte die Kulturen 2 d bei 30°C im Brutschrank.

Als Nährlösung wurde eine wässrige Lösung aus 5% Glucose und 2% Maisquellwasser (v/v) hergestellt. In 1-L-Erlenmeyerkolben legte man je 250 mL der Nährlösung vor und autoklavierte diese. Der Pilz wurde aus den Schrägagarkulturen jeweils mit 5 mL sterilem Wasser in jeweils einen mit Nährmedium befüllten Erlenmeyerkolben abgeschwämmt. Die beiden Kolben schüttelte man auf einem Rotationsschüttler bei 30 °C mit einer Frequenz von 145 U/min 48 h lang. Mit je 50 mL dieser Vorkultur wurden drei weitere Kolben mit Nährlösung beimpft und bei 30 °C mit einer Frequenz von 145 U/min 6 h lang geschüttelt. Nach Zugabe von 0.50 g 1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)aceton (**69**) pro Hauptkultur durch einen Sterilfilter wurde weitere 2 d bei 30 °C geschüttelt. Die Kolben wurden mit 250 mL EtOAc versetzt, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 2:1), wodurch man 1.29 g (6.56 mmol, 87%) (*S*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-propan-2-ol [(*S*)-**68**] mit 88% *ee* erhielt.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 1.29 g (6.56 mmol, 87%).



$\alpha_D^{20} = +21^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2); Lit.^[340] $+23^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $^3J = 6.1$ Hz, 3 H, Me), 1.62 (br, 1 H, OH), 2.61 (dd, $J = 8.2, 13.4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.70 (dd, $J = 4.8, 13.4$ Hz, 1 H, CH_2), 3.76 (s, 6 H, OMe), 3.99 (m, 1 H, CH), 6.36 (m, 3 H, Ar-H) ppm.

HPLC: Daicel Chiracel OD-H Säule (2.1 x 150 mm, 5 μm); *iso*-Propanol (A)/*n*-Hexan (B); 5% A, 95% B isokratisch; Fluss 1 mL/min; (*S*)-**68** (Peak A) $t_R = 13.2$ min, (*R*)-**68** (Peak B) $t_R = 14.1$ min.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[338,340]

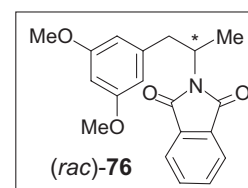
3',5'-Dimethoxyphenylpropan-2-phthalimid [(*rac*)-**76**]

Zu einer Lösung aus 75.0 mg (0.51 mmol) Phthalimid (**75**) und 139 mg (0.53 mmol) Triphenylphosphan in 5 mL abs. THF wurde bei RT unter Stickstoffatmosphäre gleichzeitig, jedoch räumlich getrennt voneinander, 100 mg (0.51 mmol) 2-Propanol (*rac*)-**68** in 3 mL abs. THF und 87.1 mg (0.52 mmol) Diethylazodicarboxylat in 3 mL THF zugetropft. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 3 d bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus $\text{Et}_2\text{O/PE}$ bei -20°C erhielt man 160 mg (0.49 mmol, 33%) Phthalimid (*rac*)-**76**.

Weißer Kristalle.

Ausbeute: 160 mg (0.49 mmol, 33%).

Schmp.: 98°C ($\text{Et}_2\text{O/PE}$).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3234 (br), 3008 (w), 2980 (w), 2974 (m), 2870 (w), 2841 (w), 1682 (s), 1602 (m), 1514 (s), 1446 (m), 1391 (m), 1355 (m), 1240 (s), 1170 (s), 1107 (m), 1004 (s), 882 (w), 840 (m), 791 (m), 755 (m), 730 (w), 700 (m), 553 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, Me), 3.04 (dd, J = 6.8, 13.6 Hz, 1 H, CH_2), 3.28 (dd, J = 9.2, 13.6 Hz, 1 H, CH_2), 3.68 (s, 6 H, OMe), 4.65 (m, 1 H, CH), 6.24 (t, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.34 (d, 4J = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.66 (m, 2 H, Ar-H), 7.76 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 18.56 (Me), 40.33 (CH_2), 48.57 (CH), 55.44 (OMe), 99.17, 107.0, 123.2, 132.2, 134.0, 140.9 (Ar-C), 160.9 (Ar-C-OMe), 168.6 (C=O) ppm.

EI (70 eV) m/z (%): 325 (19) $[\text{M}]^+$, 178 (42) $[\text{M-Phthalimid}]^+$, 174 (100) $[\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 160 (21), 147 (25) $[\text{Phthalimid}]^+$, 130 (25), 74 (21), 59 (31), 57 (30), 56 (22), 45 (28), 44 (66), 43 (47), 42 (26), 41 (39).

CHNS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (334.43): ber. C 68.24, H 8.44, N 4.19; gef. C 68.39, H 8.29, N 4.50.

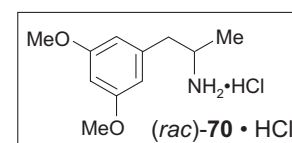
3',5'-Dimethoxyphenyl-2-aminopropan [(rac)-70]

Unter Stickstoff wurde eine Lösung bestehend aus 50.0 mg (0.15 mmol) 3',5'-Dimethoxyphenyl-propan-2-phthalimid (**76**), 1 mL Methylamin (40proz. wässrige Lösung) und 5 mL Ethanol 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT gab man weitere 2 mL Methylamin zu und erhitze weitere 6 h zum Sieden. Das Ethanol wurde abdestilliert und der wässrige Rückstand mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl - und K_2CO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 5.88 mg (0.03 mmol, 20%) 3',5'-Dimethoxyphenyl-2-aminopropan [(rac)-70] als farbloses Öl.

Zum Vergleich der erhaltenen Daten mit den Angaben in der Literatur wurde ein Teil des Amins (rac)-70 in das Hydrochlorid-Salz überführt. Dazu wurde ein Aliquot der freien Base (rac)-70 in CH_2Cl_2 gelöst, mit verdünnter Salzsäure versetzt und das Produkt mit *n*-Hexan ausgefällt, wobei man das Aminohydrochlorid von (rac)-70 erhielt.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 5.88 mg (0.03 mmol, 20%).



Schmp.: 148 °C (CH₂Cl₂/*n*-Hexan); Lit.^[162] 151 °C (CH₂Cl₂/Cyclohexan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3 H, Me), 2.79 (dd, *J* = 8.2, 13.6 Hz, 1 H, CH₂), 2.88 (dd, *J* = 6.6, 13.6 Hz, 1 H, CH₂), 3.54 (m, 1 H, CH₂), 3.78 (s, 6 H, OMe), 6.39 (s, 3 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[162]

3.2 *Synthese von Ancistrocladinium A (19) durch Übergangsmetall-katalysierte N-Arylierung*

3.2.1 Darstellung des primärenamins (*S*)-70 durch regioselektive Aziridin-Öffnung

(*S*)-2-Aminopropanol [(*S*)-81]

Methode A:

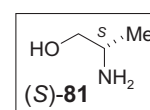
Man suspendierte in einem 250-mL-Dreihals-Kolben 1.27 g (101 mmol) NaBH₄ unter Schutzgasatmosphäre in abs. THF (150 mL) und gab 3.00 g (33.7 mmol) L-Alanin (**62**) zu. Bei 0 °C wurde eine Lösung aus 4.29 g (33.7 mmol) Iod in 5 mL THF innerhalb von 1 h zur Reaktionsmischung zugetropft und so lange bei RT gerührt, bis die Gasentwicklung beendet war. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 14 h lang refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde vorsichtig MeOH (50 mL) zugegeben, bis sich die Reaktionsmischung klärte. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der weiße zähflüssige Brei mit 150 ml 20proz. KOH-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ wurde die wässrige Phase extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das zähflüssige gelbe Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhielt 2.40 g (32.0 mmol, 95%) (*S*)-Alaninol [(*S*)-81] als gelbes Öl.

Methode B:

1.70 g (43.0 mmol) LiAlH_4 wurden in 50 mL abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 30 min gab man 2.00 g (21.5 mmol) L-Alanin (**62**) portionsweise zur Reaktionsmischung und refluxierte sie anschließend 13 h lang. Nach Abkühlen auf RT wurde gesättigte K_2CO_3 -Lösung zugetropft, die ausgefallenen Salze abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt, wodurch man 1.60 g (20.4 mmol, 95%) (*S*)-2-Aminopropanol [(*S*)-**81**] erhielt.

Gelbes Öl.

Siedep.: 79°C (14 mbar); Lit.^[341] 60°C (6 mbar).



$\alpha_D^{20} = +19^\circ$ ($c = 0.1$, Wasser); Lit.^[342] $+18^\circ$ ($c = 1.8$, Wasser).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, Me), 3.02 (m, 1 H, CH), 3.24 (dd, $J = 7.7, 10.7$ Hz, 1 H, CH_2), 3.54 (dd, $J = 3.5, 10.7$ Hz, 1 H, CH_2) ppm.

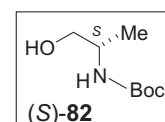
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[174,341,342]

(S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-aminopropanol [(*S*)-**82**]

2.00 g (26.6 mmol) (*S*)-Alaninol [(*S*)-**81**] wurden in 90 mL Acetonitril gelöst und die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden portionsweise 7.00 g (28.2 mmol) Boc_2O zu gegeben, wobei ein weißer Niederschlag entstand, der sich nach 2 h Rühren bei RT wieder auflöste. Das Lösungsmittel wurde entfernt, das klare Öl in CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen und mit Wasser gewaschen (100 mL). Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Umkristallisation aus EtOAc/*n*-Hexan erhielt man 4.52 g (25.8 mmol, 97%) (*S*)-*N*-Boc-2-Aminopropanol [(*S*)-**82**].

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 4.25 g (25.8 mmol, 97%).



Schmp.: 61 °C (EtOAc/*n*-Hexan); Lit.^[176] 60 °C (nicht bekannt).

$\alpha_D^{20} = -10^\circ$ ($c = 0.09$, MeOH); Lit.^[343] -9° ($c = 1.83$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3 H, Me), 1.40 (s, 9 H, Me), 3.45 (dd, $J = 5.9, 11.0$ Hz, 1 H, CH₂), 3.54 (dd, $J = 2.0, 11.0$ Hz, 1 H, CH₂), 3.69 (m, 1 H, CH) ppm.

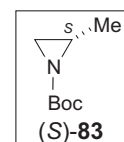
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[176,343]

(S)-*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylaziridin [*(S)*-**83**]

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 5.46 g (31.1 mmol) *(S)*-*N*-Boc-2-aminopropanol [*(S)*-**82**], 7.72 g (40.5 mmol) Tosylchlorid und 3.86 g (68.5 mmol) fein gemörstertes KOH in 100 mL abs. THF gelöst und 5 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser zur Reaktionslösung gegeben, das THF entfernt und der Rückstand mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1). Man erhielt 5.69 g (30.4 mmol, 98%) *(S)*-*N*-Boc-2-methylaziridin [*(S)*-**83**].

Gelbes Öl.

Ausbeute: 5.69 g (30.4 mmol, 98%); Lit.^[177] 83%.



$\alpha_D^{20} = +38^\circ$ ($c = 0.10$, CH₂Cl₂); Lit.^[177] $+39^\circ$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (d, ³ $J = 5.6$ Hz, 3 H, Me), 1.43 (s, 9 H, Me), 1.78 (d, ² $J = 3.7$ Hz, 1 H, CH₂), 2.21 (d, ² $J = 5.8$ Hz, 1 H, CH₂), 2.42 (m, 1 H, CH) ppm.

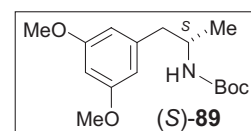
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[177]

(S)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminopropan [(*S*)-**89**]

In einem ausgeheizten Drei-Hals-Kolben wurden 1.00 g (41.5 mmol) mit Iod und Dibromethan aktivierte Magnesiumspäne mit 5 mL abs. THF überschichtet. Langsam tropfte man bei RT 2.24 g (10.3 mmol) 3,5-Dimethoxybrombenzol (**88**) und 20 mL abs. THF parallel zueinander zu. Anschließend wurde die Suspension für 2.5 h refluxiert. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 146 mg (0.71 mmol) CuBr · SMe₂ zur Reaktionsmischung gegeben und für 20 min bei RT gerührt. 1.08 g (6.87 mmol) Aziridin (*S*)-**83** wurden in 5 mL abs. THF gelöst und langsam bei RT zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach Extraktion mit Et₂O wurden die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (PE/EE, 5:1) gereinigt. Man erhielt 1.85 g (6.25 mmol, 91%) *N*-Boc-geschütztes Amin (*S*)-**89**.

Weißer Nadeln.

Ausbeute: 1.85 g (6.25 mmol, 91%).



Schmp.: 102 °C (PE/EtOAc).

$\alpha_D^{20} = -7^\circ$ ($c = 0.09$, CH₂Cl₂).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3356$ (s), 2970 (w), 1809 (w), 1685 (s), 1596 (m), 1530 (m), 1459 (w), 1428 (w), 1368 (w), 1349 (w), 1297 (w), 1251 (w), 1207 (m), 1147 (s), 1118 (m), 1067 (s), 826 (m), 701 (w), 651 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 9 H, *t*Bu), 2.51 (dd, *J* = 7.5, 13.3 Hz, 1 H, CH₂), 2.76 (dd, *J* = 5.4 Hz, 13.3 Hz, 1 H, CH₂), 3.72 (s, 6H, OCH₃), 3.88 (br, 1 H, CH), 4.32 (br, 1 H, NH), 6.25 (s, 3 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.63$ (Me), 28.64 (Me), 43.48 (CH₂), 47.46 (CH), 55.47 (OMe), 85.37 (C_q), 98.67, 107.7, 140.78 (Ar-C), 155.4 (Ar-C-OMe), 160.9 (C=O) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 296 (2) [M+H]⁺, 295 (8) [M]⁺, 222 (5) [M-O*t*Bu], 178 [M-C₅H₁₀NO₂], 152 (29) [C₈H₁₁O₂], 88 (25), 57 (75), 44 (100).

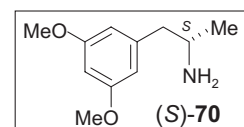
CHNS C₁₆H₁₅NO₄ (295.37): ber. C 64.73, H 8.48, N 4.71; gef. C 64.35, H 8.40, N 4.82.

(S)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-70]

100 mg (0.34 mmol) des Carbamats (*S*)-89 wurde in 3 mL CH₂Cl₂ gelöst. Man gab anschließend 3 mL Trifluoressigsäure dazu und rührte 12 h bei RT. Die organische Phase wurde mit Wasser extrahiert. Der pH-Wert der vereinigten wässrigen Phasen wurde mit KOH-Plätzchen auf 11 eingestellt und erschöpfend zunächst mit CH₂Cl₂ und anschließend mit EtOAc ausgeschüttelt. Man vereinigte die organischen Phasen, trocknete diese über MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel. Man erhielt 66.3 mg (0.34 mmol, 100%) (*S*)-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-70] als farbloses Öl. Zum Vergleich der physikalischen und spektroskopischen Daten wurde ein Teil desamins (*S*)-70 in sein Hydrochlorid-Salz überführt (siehe Kapitel 3.1).

Farbloses Öl.

Ausbeute: 66.3 mg (0.34 mmol, 100%).



Schmp.: [(*S*)-70 · HCl]: 149 °C (CH₂Cl₂/*n*-Hexan); Lit.^[344] 151 °C (CH₂Cl₂/Cyclohexan).

$\alpha_D^{20} = +12^\circ$ ($c = 0.21$, MeOH); Lit.^[162] $+14^\circ$ ($c = 0.89$, MeOH).

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[162]

3.2.2 Darstellung der Ancistrocladinium-A-Modellsubstanz (96)

N-Arylierung des primären Amins (*S*)-70 durch Kupfer-Katalyse mit 1-Naphthylboronsäure (90) und 2,6-Lutidin als Base (Methode A):

272 mg (2.55 mmol) 2,6-Lutidin wurden zu einer Suspension bestehend aus 658 mg (3.83 mmol) 1-Naphthylboronsäure (90), 92.6 mg (0.51 mmol) Cu(OAc)₂ und 116 mg (0.51 mmol) Myristinsäure in 10 mL abs. Toluol gegeben. Nach 5 min gab man 500 mg (2.55 mmol) primäres Amin (*S*)-70 zu und rührte die Reaktionsmischung 30 h unter Sauerstoffatmosphäre bei RT. Man verdünnte die Suspension mit 10 mL EtOAc und filtrierte über Celite (EtOAc). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt mittels Säulen-

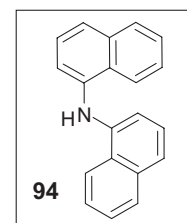
chromatographie (Kieselgel, PE:EtOAc, 1:1) gereinigt. Man erhielt 459 mg (1.43 mmol; 56%) sekundäres Amin (*S*)-**92** und 110 mg (0.41 mmol, 16%) Dinaphthylamin (**94**).

Dinaphthylamin (94)

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 110 mg (0.41 mmol, 16%).

Schmp.: 113 °C (PE/EtOAc); Lit.^[345] 110 °C (PE).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.37 (br, 1 H, NH), 7.02 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.34 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.52 (m, 6 H, Ar-H), 7.88 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, Ar-H), 8.08 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 2 H) ppm.

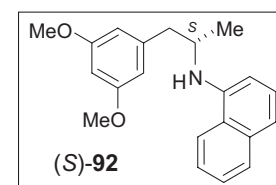
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[346]

(S)-*N*-(1''-Naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (*S*)-**92**

Hellbraunes Öl.

Ausbeute: 459 mg (1.43 mmol, 56%).

$\alpha_D^{20} = +47^\circ$ (*c* = 0.10, CH₂Cl₂).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 3098 (m), 2997 (m), 2918 (w), 1595 (s), 1523 (w), 1459 (m), 1406 (w), 1385 (w), 1276 (m), 1203 (m), 1149 (s), 1082 (w), 792 (w), 769 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1.32 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 3 H, Me), 2.85 (dd, *J* = 7.1, 13.3 Hz, 1 H, CH₂), 3.00 (dd, *J* = 5.3, 13.3 Hz, 1 H, CH₂), 3.69 (s, 6 H, OCH₃), 3.98 (m, 1 H, CH), 6.31 (t, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.43 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H), 6.74 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1 H Ar-H), 7.18 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.34 (t, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.42 (m, 2 H, Ar-H), 7.77 (dd, *J* = 2.0, 9.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.96 (dd, *J* = 1.6, 6.6 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): δ = 20.48 (Me), 43.10 (CH_2), 50.87 (CH), 55.73 (OCH_3), 99.50, 106.1, 108.7, 117.8, 121.9, 125.3, 125.4, 126.7, 127.8, 129.5, 136.3, 142.8, 144.3 (Ar-C), 162.4 (Ar-C-OMe) ppm.

EI (70 eV) m/z (%): 322 (2) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 221 (10) $[\text{M}]^+$, 234 (2), 170 (100), 154 (6), 128 (7), 115 (3), 91 (2), 77 (3), 42 (2).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 322.18070, gef. 322.18043.

N-Arylierung des primärenamins (*S*)-**70** durch Kupfer-Katalyse mit 1-Naphthylboronsäure (**90**) und 4Å-Molekularsieb (Methode B):

Zu einer Lösung aus 9.99 mg (50.9 μmol) Amin (*S*)-**70** in 5 mL Acetonitril wurden 100 mg Amberlyst-Ionenaustauscherharz gegeben, 30 min bei RT gerührt, das Ionenaustauscherharz abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats entfernt. Den Rückstand löste man in 1 mL abs. CH_2Cl_2 und tropfte diesen zu einer Suspension aus 8.75 mg (50.9 μmol) 1-Naphthylboronsäure (**90**) und 1.16 mg (5.90 μmol) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ in 2 mL abs. CH_2Cl_2 . Nach Zugabe einer Spatelspitze fein gemörserter 4Å-Molekularsiebs wurde die Reaktionsmischung unter Sauerstoffatmosphäre 16 h bei RT gerührt. Man filtrierte das Molekularsieb ab und versetzte das Filtrat mit Wasser. Das Produkt wurde mit Toluol extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt reinigte man mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1). Man erhielt 13.9 mg (43.4 μmol , 85%) sekundäres Amin (*S*)-**92**.

N-Arylierung des primärenamins (*S*)-**70** durch Kupfer-Katalyse mit 1-Naphthylbromid (**91**) und L-Prolin (Methode C):

510 mg (2.60 mmol) 1-Bromnaphthalin **91**, 765 mg (3.90 mmol) Amin (*S*)-**70**, 740 mg (3.49 mmol) K_3PO_4 , 49.5 mg (0.26 mmol) CuI und 59.9 mg (0.52 mmol) L-Prolin wurden in einem 250 mL Weithalskolben in 5 mL DMSO gelöst und 16 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT gab man Wasser zur Reaktionsmischung und extrahierte die Suspension mit EtOAc. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1) gereinigt. Man erhielt 239 mg (0.83 mmol, 8%) sekundäres Amin (*S*)-**92**.

(S)-*N*-(1''-Naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (*S*)-**95**

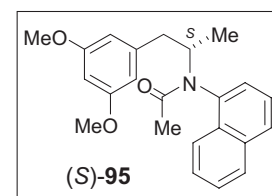
Bei RT wurden unter Schutzgasatmosphäre zu einer Lösung aus 256 mg (0.731 mmol) sekundären Amin (*S*)-**92** und 120 mg (0.877 mmol) DMAP in 15 mL Toluol 138 mg (1.76 mmol) Acetylchlorid getropft und die Suspension anschließend 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung versetzte man mit Wasser und extrahierte anschließend mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (PE/EtOAc, 3:1) chromatographiert. Man erhielt 223 mg (0.63 mmol, 84%) des Amids (*S*)-**95** in Form seiner beiden Konformere (3:2).

Beige Plättchen.

Ausbeute: 223 mg (0.62 mmol, 84%).

Schmp.: 115 °C (PE/EtOAc).

$\alpha_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 2961 (s), 2838 (w), 1657 (s), 1593 (s), 1507 (w), 1463 (s), 1428 (m), 1399 (m), 1380 (m), 1341 (w), 1320 (w), 1282 (s), 1240 (m), 1204 (m), 1159 (s), 1054 (m), 1016 (m), 926 (w), 837 (m), 805 (m), 782 (s), 684 (m), 601 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (3:2)-Verhältnis der Konformere): $\delta = 0.78$ (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, Me), 0.95 (d, ³J = 6.9 Hz, 2 H, Me), 1.70 (s, 5 H, CH₃CO), 2.25 (dd, J = 10.0, 13.0 Hz, 0.7 H, CH₂), 2.54 (dd, J = 10.0, 12.6 Hz, 1 H, CH₂), 3.19 (dd, J = 5.4, 13.0 Hz, 0.7 H, CH₂), 3.31 (dd, J = 4.3, 12.8 Hz, 1 H, CH₂), 3.72 (s, 4.2 H, OCH₃), 3.81 (s, 6 H, OCH₃), 4.89 (m, 0.7 H, CH), 5.09 (m, 1 H, CH), 6.27 (d, J = 2.0 Hz, 1.4 H, Ar-H), 6.26 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 0.7 H, Ar-H), 6.32 (t, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 6.49 (d, ⁴J = 2.3, 1 H, Ar-H), 7.13 (d, ³J = 6.2 Hz, 0.7 H, Ar-H), 7.29 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.42-7.60 (m, 5 H, Ar-H), 7.81-7.99 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 16.79$ (Me), 19.24 (Me), 23.18 (Me), 23.33 (Me), 41.78 (CH₂), 43.54 (CH₂), 55.63 (OMe), 55.70 (OMe), 55.72 (CH), 57.55 (CH), 99.56, 99.63, 108.2, 108.3, 124.11, 124.12, 126.71, 126.74, 127.7, 127.8, 128.31, 128.37, 128.41, 128.5, 129.7, 129.8, 130.3, 130.4, 132.9, 133.3, 136.18, 136.20, 137.6, 138.6, 142.56, 142.63 (Ar-C), 162.46, 162.47 (Ar-C-OMe), 173.7, 173.8 (C=O) ppm.

EI (70 eV) m/z (%): 363 $[M]^+$ (2), 185 (76), 170 (100), 156 (32), 143 (38), 127 (23), 115 (15), 49 (17), 43 (38).

HRMS (ESI): ber. für $C_{23}H_{25}NNaO_3$ 386.17266, gef. 386.17270.

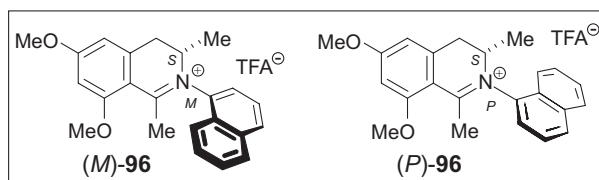
(S)-*N*,*1'*-Naphthyl-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat [(*M*)-**96**] und [(*P*)-**96**]

7.00 (20.2 μ mol) mg Amid (*S*)-**95** in 2 mL abs. Acetonitril wurden bei RT mit 7.65 mg (60.6 μ mol) $POCl_3$ versetzt und 1 h refluxiert. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf RT wurde diese mit Wasser+TFA (1%) versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension extrahierte man mit EtOAc, vereinigte die organischen Phasen, trocknete über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex, MeOD) gereinigt, wodurch man 8.78 mg (0.02 mmol, 98%) der Isochinolinium-Salze (*M*)-**96** und seines Atrop-Diastereomers (*P*)-**96** im Verhältnis 2:1 erhielt.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 8.78 mg (0.02 mmol, 98 %).

$\alpha_D^{20} = +6^\circ$ ($c = 0.25$, MeOH).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3437$ (br), 3020 (m), 2934 (m), 2843 (w), 1650 (s), 1595 (s), 1508 (w), 1462 (m), 1428 (m), 1379 (m), 1323 (m), 1288 (m), 1204 (m), 1152 (s), 1057 (m), 928 (w), 833 (w), 807 (m), 780 (s), 686 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, MeOD, (2:1)-Verhältnis der Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.29$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1.3 H, 3-Me), 1.40 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, 3-Me), 2.52 (s, 1.2 H, 1-Me), 2.58 (s, 3 H, 1-Me), 3.21 (dd, $J = 2.5, 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 3.27 (dd, $J = 4.7, 15.8$ Hz, 0.4 H, CH_2), 3.80 (dd, $J = 5.8, 15.8$ Hz, 0.4 H, CH_2), 3.96 (dd, $J = 6.2, 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 3.98, 4.81 (s, 8.4 H, OMe), 4.39 (m, 1 H, CH), 4.66 (m, 0.4 H, CH), 6.81 (m, 1.4 H, Ar-H), 6.86 (m, 1.4 H, Ar-H), 7.69-7.88 (m, 6 H, Ar-H), 7.98 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.18 (m, 1.4 H, Ar-H), 8.26 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1.4 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): δ = 16.79 (Me), 19.24 (Me), 23.18 (Me), 23.33 (Me), 41.78 (CH₂), 43.54 (CH₂), 55.63 (OMe), 55.70 (OMe), 55.72 (CH), 57.55 (CH), 99.56, 99.63, 108.2, 108.3, 124.11, 124.12, 126.71, 126.74, 127.7, 127.8, 128.31, 128.37, 128.41, 128.5, 129.7, 129.8, 130.1, 130.3, 130.5, 130.7, 132.3, 132.5, 134.0, 135.8, 136.5, 136.20, 138.1, 142.56, 142.1, 142.70, 142.72, 166.6 (Ar-C), 170.8, 170.7 (C=N) ppm.

EI (70 eV) m/z (%): 369 [M+Na]⁺ (2), 353 (M+Na-CH₄), (3), 212 (22), 185 (52), 170 (100), 154 (7), 143 (16), 127 (5), 43 (7).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₄NO₂ 346.18016, gef. 346.18011.

Verbindung **96** wurde mittels analytischer HPLC an achiraler Phase in seine Atrop-Diastereomere getrennt [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μm); 10 °C; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 45% A isokratisch; Fluss 0.7 mL/min; (*M*)-**96** t_R = 8.1 min, (*P*)-**96** t_R = 8.7 min].

CD [(*M*)-**96**; MeOH/Wasser]: CD = 196 (5.30), 211 (-40.6), 226 (+14.4), 233 (-6.32), 320 (+7.36) mdeg.

CD [(*P*)-**96**; MeOH/Wasser]: CD = 199 (-16.0), 224 (+14.7), 319 (-5.90) mdeg.

3.2.3 Synthese von Ancistrocladinium A (19)

N-Arylierung des 8-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylnaphthalins mit (*S*)-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-**70**] durch Kupfer-Katalyse mit 1-Naphthylboronsäure **97** und 2,6-Lutidin als Base (Methode A):

28.0 mg (0.26 mmol) 2,6-Lutidin wurden zu einer Suspension bestehend aus 64.3 mg (0.26 mmol) frisch hergestellter 1-Naphthylboronsäure (**97**),^[128] 9.44 mg (52.0 μmol) Cu(OAc)₂ und 11.8 mg (52.0 μmol) Myristinsäure in 3 mL abs. Toluol gegeben. Nach 5 min gab man 51.0 mg (0.26 mmol) primäres Amin (*S*)-**70** zu und rührte die Reaktionsmischung 16 h unter Sauerstoffatmosphäre bei RT. Anschließend wurde die Suspension mit 10 mL EtOAc verdünnt und über Celite (EtOAc) filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE:EtOAc, 10:1) gereinigt. Man erhielt 5.00 mg (15.6 μmol , 6%) sekundäres Amin (*S*)-**67** und 7.36 mg (36.4 μmol , 14%) 4,5-

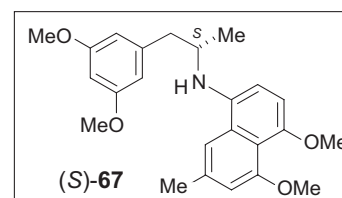
Dimethoxy-2-methylnaphthalin (**98**).

(*S*)-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan
 [(*S*)-**67**]

Hellgelbes Öl.

Ausbeute: 5.00 mg (15.6 μmol , 6%).

$\alpha_D^{20} = +51^\circ$ ($c = 0.13$, MeOH).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3424$ (br), 2961 (w), 1597 (s), 1519 (w), 1462 (m), 1428 (m), 1382 (m), 1281 (m), 1203 (m), 1149 (s), 1092 (m), 1053 (w), 801 (w), 471 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, Me), 2.48 (s, 3 H, Me), 2.51 (dd, $J = 6.9, 12.3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.73 (dd, $J = 2.4, 5.3$ Hz, 1 H, CH_2), 3.69 (s, 6 H, OMe), 3.87 (s, 3 H, OMe), 3.92 (s, 3 H, OMe), 4.10 (m, 1 H, CH), 6.31 (m, 1 H, Ar-H), 6.36 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.65 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.68 (s, 1 H, Ar-H), 6.75 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.08 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.41$ (Me), 28.01 (Me), 42.41 (CH_2), 55.46, 56.73, 57.79 (OMe), 98.72, 107.8, 108.0, 109.1, 112.9, 117.1, 125.1, 128.5, 128.8, 136.1, 140.9, 144.9, 157.6, 161.0 (Ar-C) ppm.

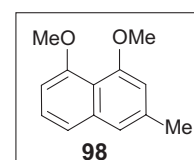
EI-MS: m/z (%) = 396 (10.44) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 395 (39.52) $[\text{M}]^+$, 244 (100) $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]$, 213 (9.36), 198 (13.46), 151(4.46) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]$, 115 (2.82), 77 (2.50).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 396.20911, gef. 396.21750.

4,5-Dimethoxy-2-methylnaphthalin (**98**)

Farbloses Öl.

Ausbeute: 7.36 mg (36.4 μmol , 14 %).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.42$ (s, 3 H, Me), 3.95 (s, 6 H, OMe), 6.60 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.74 (dd, $J = 2.7, 6.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.16 (s, 1 H, Ar-H), 7.29 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[226,347]

N-Arylierung des 8-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylnaphthalins mit (S)-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(S)-70] durch Buchwald-Hartwig-Aminierung mit BINAP als Ligand (Methode B):

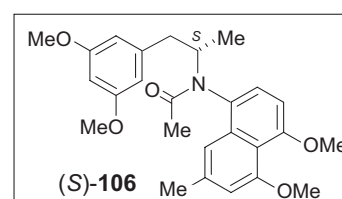
Man löste unter Stickstoff 50.0 mg (0.18 mmol) Bromnaphthalin **54**, 41.9 mg (0.21 mmol) Amin (S)-**70** und 27.9 mg (0.25 mmol) KOtBu in 8 mL abs. Toluol und refluxierte nach Zugabe von 2.21 mg (3.56 μmol) BINAP und 1.6 mg (1.78 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ die Suspension 36 h lang. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde mit EtOAc verdünnt und über Celite abfiltriert. Die organische Phase wurde mit Wasser, ges. NaCl-Lösung und anschließend nochmals mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigte das Rohprodukt chromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1). Man erhielt 44.3 mg (0.11 mmol, 63%) sekundäres Amin (S)-**67** als hellgelbes Öl.

(S)-N-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-N-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(S)-106]

Man löste 30.0 mg (75.9 μmol) sekundäres Amin (S)-**70** unter Schutzgasatmosphäre in 3 mL abs. Toluol. Nach Zugabe von 17.9 mg (227 μmol) frisch destilliertem Acetylchlorid und 28.0 mg (227 μmol) DMAP wurde für 1 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde bei RT mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit EtOAc extrahiert. Nach Säulenfiltration (Kieselgel; PE/EtOAc, 5:1 \rightarrow 0:1) erhielt man 31.0 mg (71.3 μmol , 94%) des Acetamids (S)-**106** in einem (3:1)-Verhältnis seiner beiden Konformere.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 31.0 mg (71.3 μmol , 94%).



$\alpha_D^{20} = -14^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3432$ (br), 2108 (w), 1644 (s), 1462 (m), 1389 (m), 1318 (m), 1274 (m), 1203 (m), 1149 (s), 1097 (s), 1057 (m), 417 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (3:1)-Verhältnis der Konformere): $\delta = 0.72$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, Me), 1.14 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, Me), 2.03 (s, 4 H, Me), 2.16 (dd, $J = 9.9, 13.3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.38 (s, 1 H, Me), 2.43 (s, 3 H, Me), 2.58 (dd, $J = 10.1, 12.6$ Hz, 1 H, CH_2), 3.02 (dd, $J = 5.6, 13.0$ Hz, 0.23 H, CH_2), 3.10 (dd, $J = 3.8, 12.5$ Hz, 1 H, CH_2), 3.69 (s, 1.6 H, OMe), 3.73 (s, 6 H, OMe), 3.88 (s, 1.3 H, OMe), 3.92 (s, 3 H, OMe), 3.98 (s, 3.8 H, OMe), 4.85 (m, 0.2 H, CH), 5.03 (m, 1 H, CH), 6.24 (s, 1 H, Ar-H), 6.29 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.44 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.68 (m, 2 H, Ar-H), 6.71 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.97 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 0.2 H, Ar-H), 7.08 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.12 (s, 1 H, Ar-H), 7.17 (s, 0.2 H, Ar-H), 7.20 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.26$ (Me), 19.08 (Me), 22.35 (Me), 22.37 (Me), 23.36 (Me), 23.46 (Me), 40.90 (CH_2), 43.11 (CH_2), 53.58 (OMe), 53.71 (OMe), 54.98 (OMe), 55.42 (OMe), 55.45 (OMe), 56.48 (OMe), 56.60 (CH), 56.66 (CH), 98.79, 104.3, 105.1, 107.1, 107.4, 108.9, 109.1, 115.3, 115.4, 116.1, 116.7, 127.9, 128.1, 128.9, 129.3, 135.7, 136.1, 138.0, 141.8, 141.9 (Ar-C), 157.5, 157.6, 157.65, 157.73, 160.87, 160.91, (Ar-C-OMe), 172.09, 172.12 (C=O) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 258 (19) [$\text{M-C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$], 215 (100) [$\text{M-C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$], 151 (8) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$], 141 (16), 128 (10), 115 (11), 45 (18), 43 (90).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ 460.2105, gef. 460.20966.

Ancistrocladinium A (19)

30.0 mg (71.3 μmol) Acetamid (*S*)-**106** wurden unter Schutzgas in 5 mL abs. Acetonitril gelöst und durch Zutropfen mit 32.8 mg (234 μmol) POCl_3 versetzt. Man refluxierte die Reaktionsmischung 3 h lang und versetzte diese nach Abkühlung auf RT mit Wasser, entfernte das Acetonitril und extrahierte den wässrigen Rückstand mit EtOAc. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und über Sepadex-LH20

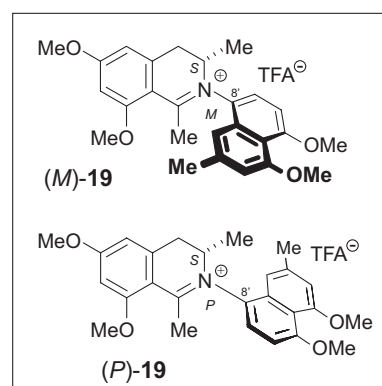
(Methanol+0.05% TFA) gereinigt. Man erhielt 33.5 mg (62.7 μ mol, 88%) Ancistrocladinium A (**19**) als eine (2.5:1)-Mischung von (*M*)-**19** zu (*P*)-**19**.

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 33.5 mg (62.7 μ mol; 88%).

Schmp.: > 230 °C (Zers.; Acetonitril/Wasser).

$\alpha_D^{20} = -14^\circ$ ($c = 0.17$, MeOH).



CD (MeOH): $\Delta\epsilon = 214 (+6.4)$, $230 (-3.5)$, $238 (+2.3)$, $311 (-4.5)$ cm^2/mol .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (2.5:1)-Verhältnis der (*M-P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.28$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1.2 H, Me), 1.38 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, Me), 2.39 (s, 1.2 H, Me), 2.40 (s, 1.2 H, Me), 2.46 (s, 3 H, Me), 2.54 (s, 3 H, Me), 3.04 (dd, $J = 4.0, 16.8$ Hz, 0.4 H, CH_2), 3.43 (dd, $J = 2.9, 16.1$ Hz, 1 H, CH_2), 3.71 (dd, $J = 5.6, 17.1$ Hz, 1 H, CH_2), 3.92 (s, 2.4 H, OMe), 3.95 (s, 3 H, OMe), 3.96 (s, 1.2 H, OMe), 3.98 (s, 1.2 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 4.17 (m, 1 H, CH), 4.37 (dd, $J = 7.4, 17.1$ Hz, 0.4 H, CH_2), 4.79 (m, 0.4 H, CH), 6.46 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 0.4 Hz, Ar-H), 6.53 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.60 (s, 0.4 H, Ar-H), 6.69 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 0.4 H, Ar-H), 6.73 (s, 0.4 H, Ar-H), 6.80 (s, 1 H, Ar-H), 6.85 (s, 1 H, Ar-H), 6.86 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.90 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.99 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 0.4 Hz, Ar-H), 7.51 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.37 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 0.4 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.57$ (Me), 16.11 (Me), 22.31 (Me), 24.84 (Me), 30.86 (Me), 35.03 (CH_2), 35.92 (CH_2), 52.97 (OCH_3), 53.03 (OMe), 56.95 (OMe), 57.00 (OMe), 57.13 (OMe), 57.18 (OMe), 59.61 (CH), 62.29 (CH), 99.00, 99.10, 104.9, 105.9, 108.9, 109.4, 110.8, 111.2, 111.31, 111.34, 113.2, 113.6, 117.4, 118.0, 127.2, 127.3, 129.9, 131.0, 132.1, 132.7, 141.7, 142.0, 142.2, 142.9 (Ar-C), 159.8, 159.9, 160.8, 161.0, 166.4 (Ar-C-OMe), 170.69, 170.73 (C=N) ppm.

MS (ESI, positiv): $m/z = 420.6$ [M] $^+$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ 420.21693, gef. 460.21706.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[35]

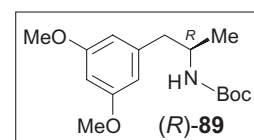
3.2.4 Synthese von (*ent*)-Ancistrocladinium A [(*ent*)-19]

(*R*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminopropan [(*R*)-89]

Die Synthese von (*R*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminopropan [(*R*)-89] wurde analog der Darstellung von (*S*)-89 durchgeführt. Man erhielt das Produkt (*R*)-89 in 87% Ausbeute.

Weißes Nadeln.

$$\alpha_D^{20} = +7^\circ (c = 0.11, \text{CH}_2\text{Cl}_2).$$



Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (*S*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aminopropan [(*S*)-89] überein.

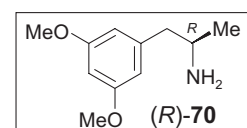
(*S*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-70]

Die Synthese von (*S*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-70] wurde analog der Darstellung von (*S*)-70 durchgeführt. Man erhielt das Produkt (*R*)-89 in quantitativer Ausbeute.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 240 mg (1.23 mmol, quant.).

$$\alpha_D^{20} = -12^\circ (c = 0.20, \text{MeOH}); \text{Lit.}^{[164]} -14^\circ (c = 0.89, \text{MeOH}).$$



Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (*S*)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-70] überein.

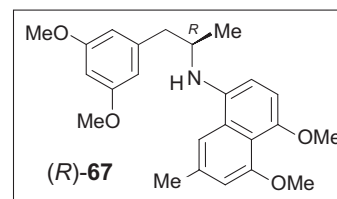
(R)-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan
(R)-**67**

Die Synthese von *(R)*-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*R*)-**70**] wurde analog der Darstellung von (*S*)-**67** durchgeführt. Man erhielt das Produkt (*R*)-**67** in 59% Ausbeute.

Hellgelbes Öl.

Ausbeute: 92.6 mg (0.13 mmol, 59%).

$\alpha_D^{20} = -49^\circ$ ($c = 0.11$, MeOH).



Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (*S*)-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-**67**] überein.

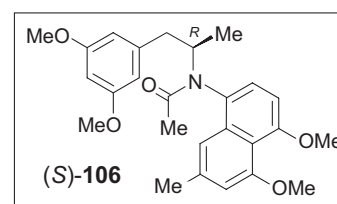
(R)-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*R*)-**106**]

Die Synthese von *(R)*-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*R*)-**106**] wurde analog der Darstellung von (*S*)-**106** durchgeführt. Man erhielt das Produkt (*R*)-**106** in 95proz. Ausbeute als eine (3:1)-Mischung seiner beiden Konformere.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 54.3 mg (0.13 mmol, 95%).

$\alpha_D^{20} = -6^\circ$ ($c = 0.12$, MeOH).



Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (*S*)-*N*-(7''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-**102**] überein.

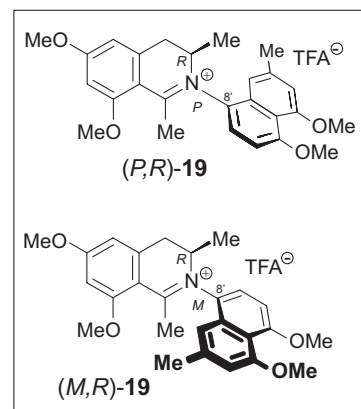
(ent)-Ancistrocladinium A [(*ent*)-**19**]

Die Synthese von (*ent*)-Ancistrocladinium A [(*ent*)-**19**] wurde analog der Darstellung von Ancistrocladinium A (**19**) durchgeführt. Man erhielt das Produkt (*ent*)-**19** als eine (2.5:1)-Mischung seiner beiden Atrop-Diastereomere [(*P,R*)-**19**:(*M,R*)-**19**] in 98% Ausbeute.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 26.7 mg (50.1 μ mol, 98%)

$\alpha_D^{20} = +10^\circ$ ($c = 0.14$, MeOH).



CD [(*ent*)-**19**; CH₂Cl₂] $\Delta\epsilon = 206$ (19.5), 215 (15.1), 223 (-8.59), 233 (-27.2), 258 (+2.39), 324 (-6.79) cm²/mol.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438$ (br), 2935 (m), 1649 (s), 1462 (m), 1390 (m), 1319 (m), 1275 (m), 1204 (w), 1149 (m), 1095 (m), 1057 (w), 832 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, (1:2.5)-Verhältnis der (*M*:*P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.29$ (d, ³ $J = 7.1$ Hz, 1.2 H, Me), 1.36 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3 H, Me), 2.52 (s, 2.4 H, Me), 2.55 (s, 3 H, Me), 2.57 (s, 3 H, Me), 2.98 (dd, $J = 2.5, 16.9$ Hz, 1 H, CH₂), 2.99 (dd, $J = 2.9, 16.1$ Hz, 0.4 H, CH₂), 3.72 (dd, $J = 5.6, 17.1$ Hz, 0.4 H, CH₂), 3.89 (dd, $J = 7.2, 17.8$ Hz, 1 H, CH₂), 4.02 (s, 4.2 H, OMe), 4.06 (s, 4.2 H, OMe), 4.09 (s, 4.2 H, OMe), 5.01 (s, 4.2 H, OMe), 4.31 (m, 1 H, CH), 4.56 (m, 0.4 H, CH), 6.78 (s, 1.4 Hz, Ar-H), 6.82 (s, 1.4 H, Ar-H), 6.90 (s, 0.4 H, Ar-H), 7.02 (m, 2.4 H, Ar-H), 7.11 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 0.4 H, Ar-H), 7.13 (s, 1 H, Ar-H), 7.51 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.66 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 0.4 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 15.57$ (Me), 16.11 (Me), 22.31 (Me), 24.84 (Me), 30.86 (Me), 35.03 (CH₂), 35.92 (CH₂), 52.97 (OCH₃), 53.03 (OMe), 56.95 (OMe), 57.00 (OMe), 57.13 (OMe), 57.18 (OMe), 59.61 (CH), 62.29 (CH), 99.00, 99.10, 104.9, 105.9, 108.9, 109.4, 110.8, 111.2, 111.31, 111.34, 113.2, 113.6, 117.4, 118.0, 127.2, 127.3, 129.9, 131.0, 132.1, 132.7, 141.7, 142.0, 142.2, 142.9, 159.8, 159.9, 160.8, 161.0, 166.4, 170.69, 170.73 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 420 (14) $[M]^+$, 419 (25) $[M-1]^+$, 404 (100) $[M-Me-1]^+$, 388 (10), 244 (5), 202 (13) $[C_{13}H_{17}O_2]^+$, 69 (14), 45 (13).

HRMS (ESI): ber. für $C_{26}H_{30}NO_4$ 420.21693, gef. 460.21706.

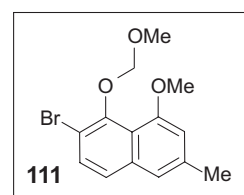
3.3 *Synthese von Ancistrocladinium B (20)*

2-Methyl-4-methoxy-5-methoxymethoxy-6-bromnaphthalin (111)

Unter Stickstoffatmosphäre rührte man 175 mg (2.78 mmol) *n*BuLi und 425 mg (2.78 mmol) TMEDA in 2 mL abs. THF 30 min lang, kühlte auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ab und tropfte die Lösung langsam zu 320 mg (1.45 mmol) Naphthalin **110** in 10 mL abs. THF bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 1 h bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ wurde portionsweise 672 mg (2.17 mmol) 1,2-Dibromtetrachlorethan zugegeben und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE, 5:1) erhielt man 320 mg (1.07 mmol, 74%) Bromnaphthalin **111**.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 320 mg (1.07 mmol, 74%); Lit.:^[225] 90%.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD, CDCl_3): δ = 2.42 (s, 3 H, Me), 3.73 (s, 3 H, OMe), 3.93 (s, 3 H, OMe), 5.08 (s, 2 H, CH_2), 6.63 (s, 1 H, Ar-H), 7.13 (s, 1 H, Ar-H), 7.32 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.50 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[225]

(S)-N-(2''-Methyl-4''-methoxy-5''-methoxymethoxy-6''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(S)-116]

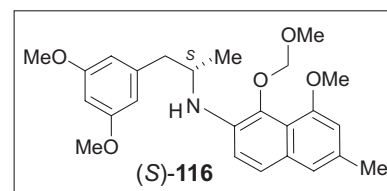
19.0 mg (61.1 μmol) Bromnaphthalin **115**,^[224,225] 14.4 mg (73.3 μmol) Amin (*S*)-**70** und 9.60 (85.5 μmol) $\text{KO}t\text{Bu}$ wurden in 5 mL abs. Toluol unter Stickstoff gelöst. Nach Zugabe von 0.56 mg (0.61 μmol) $\text{Pd}_3(\text{dba})_3$ und 0.76 mg (1.22 μmol) BINAP wurde die Suspension 2 d refluxiert. Nach Abkühlen auf RT filtrierte man die Reaktionsmischung über Celite, wusch

mit EtOAc nach und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 15.0 mg (35.2 μmol , 49%) des sekundären Amins (**S**)-**116**.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 15.1 mg (0.04 mmol, 48%).

$\alpha_D^{20} = +31^\circ$ ($c = 0.13$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3398$ (br), 2933 (s), 2836 (m), 2089 (w), 1608 (s), 1572 (m), 1495 (m), 1463 (m), 1428 (w), 1383 (w), 1373 (w), 1342 (m), 1314 (m), 1263 (s), 1205 (s), 1152 (s), 1132 (m), 1090 (m), 1054 (s), 1002 (w), 964 (m), 942 (m), 832 (m), 781 (w), 726 (w), 701 (w), 764 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, Me), 2.40 (s, 3H, Me), 2.58 (dd, $J = 7.7, 12.3$ Hz, 1 H, CH_2), 2.97 (dd, $J = 4.8, 12.3$ Hz, 1 H, CH_2), 3.53 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 6 H, OMe), 3.87 (m, 1 H, CH), 3.96 (s, 3 H, OMe), 4.72 (br, 1 H, NH), 5.00 (d, $^2J = 5.9$ Hz, 1 H, CH_2O), 5.02 (d, $^2J = 5.9$ Hz, 1 H, CH_2O), 6.32 (t, $^4J = 2.15$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.39 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.61 (s, 1 H, Ar-H), 7.08 (m, 2 H, Ar-H), 7.43 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.82$ (Me), 21.72 (Me), 43.91 (CH_2), 50.42 (CH_2O), 55.46 (OMe), 56.24 (OMe), 57.81 (CH), 98.39, 101.6, 107.8, 108.7, 115.7, 119.0, 120.6, 124.8, 130.0, 131.5, 137.5, 138.3, 141.6, 154.1, 161.0 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 426 (9.62) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 425 (33.24) $[\text{M}]^+$, 380 (100), 321(7.12), 274 (27.44), 229 (30.25), 228 (25.48), 214 (38.63), 151 (22.97) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]$, 129 (7.20), 58 (12.55);

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ 448.20944, gef. 448.20941.

(S)-*N*-(2''-Methyl-4''-methoxy-5''-methoxymethoxy-6''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan [(*S*)-**117**]

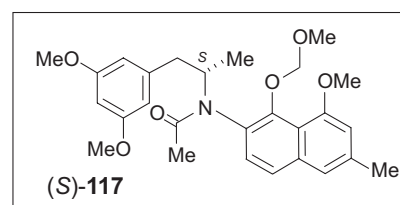
Zu einer Lösung aus 13.0 mg (30.5 μmol) sekundären Amin (**S**)-**116** und 11.2 mg (91.5 μmol) DMAP in 3 mL abs. Toluol gab man langsam bei RT 7.18 mg (91.5 μmol)

Acetylchlorid zu und refluxierte die Suspension 1 h lang. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenfiltration (Kieselgel PE/EtOAc, 1:1 \rightarrow 0:1) erhielt man 12.2 mg (26.2 μ mol, 86%) Acetamid (*S*)-**117** in einer (3:2.5)-Mischung seiner beiden Konformere.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 12.2 mg (26.2 μ mol, 86%).

$\alpha_D^{20} = -3^\circ$ ($c = 0.18$, MeOH).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3432$ (br), 2936 (w), 1644 (s), 1605 (s), 1570 (m), 1461 (m), 1396 (w), 1370 (w), 1342 (m), 1288 (w), 1267 (w), 1204 (m), 1154 (s), 1127 (w), 1098 (w), 1059 (m), 1000 (w), 964 (w), 929 (m), 835 (m), 700 (w), 476 (s) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, MeOD, (3:2.5)-Verhältnis der Konformere): $\delta = 1.02$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, Me), 1.27 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, Me), 1.95 (s, 2 H, Me), 1.95 (s, 3 H, Me), 2.44 (dd, $J = 10.0$, 12.9 Hz, 0.8 H, CH_2), 2.54 (s, 5 H, CH_3), 2.66 (dd, $J = 10.0$, 12.6 Hz, 1 H, CH_2), 3.02 (dd, $J = 5.6$, 13.0 Hz, 1 H, CH_2), 3.10 (dd, $J = 3.8$, 12.5 Hz, 1 H, CH_2), 3.52 (dd, $J = 3.4$, 12.8 Hz, 0.8 H, CH_2), 3.47 (s, 3 H, OMe), 3.73 (s, 2 H, OMe), 3.78 (s, 4.5 H, OMe), 3.73 (s, 6 H, OMe), 3.92 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 5 H, OMe), 4.57 (m, 0.8 H, CH), 4.92 (m, 1 H, CH), 5.11 (t, $^2J = 6.9$ Hz, 2 H, OCH_2O), 5.19 (t, $^2J = 6.9$ Hz, 1.2 H, OCH_2O), 6.34 (s, 1.7 H, Ar-H), 6.39 (s, 1.5 H, Ar-H), 6.48 (s, 2 H, Ar-H), 6.88 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 0.7 H, Ar-H), 6.91 (s, 1.6 H, Ar-H), 7.12 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.55 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 0.8 H, Ar-H), 7.63 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, MeOD): $\delta = 16.68$ (Me), 18.68 (Me), 21.79 (Me), 23.98 (Me), 24.15 (Me), 41.84 (CH_2), 43.52 (CH_2), 55.92 (OMe), 55.67 (OMe), 55.69 (OMe), 56.51 (OMe), 56.59 (OMe), 57.34 (OMe), 57.78 (CH), 58.48 (CH), 99.44, 102.5, 102.8, 108.3, 110.0, 110.1, 119.4, 119.6, 121.2, 121.3, 125.2, 125.3, 129.21, 129.24, 130.0, 131.7, 138.86, 138.89, 138.9, 142.7, 143.3 (Ar-C), 152.3, 152.8, 157.1, 157.2, 162.36, 162.39 (Ar-C-OMe), 174.1, 174.2 (C=O) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 467 (51) $[M]^+$, 435 (71), 420 (14), 406 (59), 392 (53), 378 (34), 316 (23), 242 (32), 230 (100), 228 (61), 214 (62), 202 (22), 191 (77), 179 (53), 163 (34), 151 (40), 138 (15), 129 (13), 45 (44), 43 (12).

CHNS $C_{27}H_{33}NO_6$ (467.55): ber. C 69.36, H 7.11, N 3.00; gef. C 69.68, H 7.54, N 3.05.

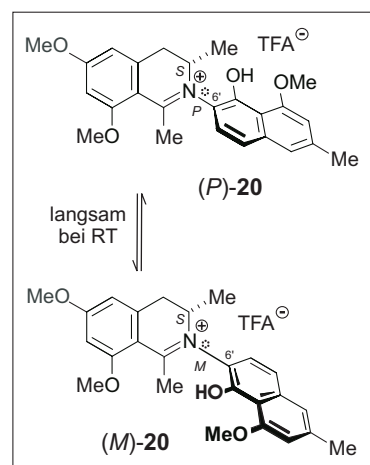
Ancistrocladinium B (20)

Zu einer Lösung bestehend aus 30.0 mg (64.2 μmol) Acetamid (*S*)-**117** in 6 mL abs. Acetonitril tropfte man unter Stickstoff bei RT 49.2 mg (0.32 mmol) POCl_3 zu. Die Reaktionsmischung refluxierte man 1 h lang. Nach Abkühlung auf RT wurde Wasser zugegeben und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Gelchromatographie (Sephadex LH20, MeOH + 0.05% TFA) erhielt man 31.7 mg (61.0 μmol , 95%) *Ancistrocladinium B (20)* in einer (46:54)-Mischung seiner Atrop-Diastereomere (*M:P*).

Gelbes Öl.

Ausbeute: 31.7 mg (61.0 μmol , 95%).

$\alpha_D^{20} = -10^\circ$ ($c = 0.11$, MeOH); Lit.^[35] -8° ($c = 0.06$, MeOH).



^1H NMR (600 MHz, DMSO, (46:54)-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.11$ (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, Me), 1.19 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, Me), 2.47 (s, 3 H, Me), 2.50 (s, 3 H, Me), 2.56 (s, 3 H, Me), 3.04 (dd, $J = 1.9, 16.9$ Hz, 1 H, CH_2), 3.12 (dd, $J = 1.9, 16.9$ Hz, 1 H, CH_2), 3.49 (dd, $J = 6.2, 16.9$ Hz, 1 H, CH_2), 3.71 (dd, $J = 6.2, 16.9$ Hz, 1 H, CH_2), 3.97 (s, 6 H, OMe), 4.00 (s, 6 H, OMe), 4.04 (s, 6 H, OMe), 4.36 (m, 1 H, CH), 4.49 (m, 1 H, H), 6.74 (s, 2 H, Ar-H), 6.76 (s, 1 H, Ar-H), 6.81 (s, 2 H, Ar-H), 6.99 (s, 2 H, Ar-H), 7.36 (s, 2 H, Ar-H), 7.44 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.51 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.54 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.62 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 10.1 (s, 1 H, OH), 10.2 (s, 1.2 H, OH) ppm.

MS (ESI, positiv): $m/z = 406.6$ $[M]^+$.

Die beiden Atrop-Diastereomere von Ancistrocladinium B (**20**) wurden mittels HPLC an achiraler Phase voneinander getrennt [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μ m); 10 °C; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 40% A isokratisch; Fluss 0.7 mL/min; (*P*)-**20** t_R = 16.2 min, (*M*)-**20** t_R = 18.4 min].

CD [(*P*)-**20**; MeOH/Wasser]: CD = 214 (+6.0), 230 (-3.4), 238 (+2.38), 311 (-4.40) mdeg.

CD [(*M*)-**20**; MeOH/Wasser]: CD = 215 (-7.60), 228 (+5.44), 239 (-6.78), 322 (+3.9) mdeg.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[35]

3.4 *Synthese der potenziellen N,C-verknüpften Naturstoffe 21 und 22*

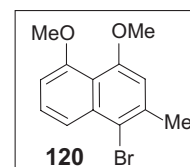
4,5-Dimethoxy-2-methyl-1-bromnaphthalin (120)

Unter Stickstoffatmosphäre und unter Lichtausschluss wurde bei -40 °C 78.3 mg (0.49 mmol) Br₂ zu einer Suspension aus 100 mg (0.45 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methylnaphthalin (**98**) und 64.2 mg (0.77 mmol) NaOAc in 15 mL abs. CH₂Cl₂ getropft. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 7 h bei -40 °C wusch man mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1) chromatographiert. Man erhielt 110 mg (0.39 mmol, 87%) 4,5-Dimethoxy-2-methyl-1-bromnaphthalin (**120**) als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 110 mg (0.39 mmol, 87%).

Schmp.: 56 °C (PE/EtOAc).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (br), 2962 (m), 1596 (m), 1459 (w), 1383 (w), 1354 (m), 1262 (s), 1217 (w), 1078 (s), 1024 (s), 971 (w), 798 (s), 745 (m) cm⁻¹.

Tabelle 12. NMR-Daten von 4,5-Dimethoxy-2-methyl-1-bromnaphthalin (**120**) in CDCl₃; ¹H-NMR (400 MHz)

	¹ H-NMR (δ , m, J)	NOESY
3	6.69 (s, 1 H)	OMe-4, Me-2
6	7.90 (dd, $J = 0.9, 8.6$ Hz, 1 H)	7, OMe-5
7	7.38 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H)	6, 8
8	6.80 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H)	7
Me-2	2.57 (s, 3 H)	3
OMe-4	3.94 (s, 3 H)	3
OMe-5	3.98 (s, 3 H)	6

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.86$ (Me), 56.84 (OMe), 106.5, 109.5, 115.6, 117.4, 120.2, 127.9, 135.6, 136.9 (Ar-C), 156.6, 157.5 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 282 (99) / 280 (100) [M]⁺, 268 (16) / 266 (18) [M-CH₂]⁺, 186 (47) [M-CH₂Br]⁺, 158 (62), 128 (47), 175 (11), 40 (8).

CHNS C₁₃H₁₃BrO₂ (281.15): ber. C 55.54, H 4.66; gef. C 55.44, H 4.79.

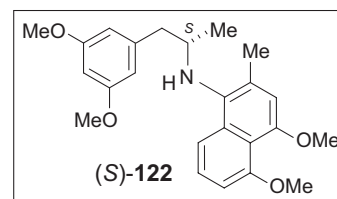
(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan
 [(*S*)-**122**]

Man löste 100 mg (0.36 mmol) 1-Bromnaphthalin **120**, 83.9 mg (0.43 mmol) Amin (*S*)-**70** und 9.60 (0.50 mmol) KO^tBu in 15 mL abs. Toluol unter Stickstoff. Nach Zugabe von 3.30 mg (3.60 μ mol) Pd₂(dba)₃ und 4.48 mg (7.20 μ mol) BINAP wurde die Suspension 2 d refluxiert, woraufhin die Reaktionsmischung nochmals mit 3.30 mg (3.60 μ mol) Pd₂(dba)₃ und 4.48 mg (7.20 μ mol) BINAP versetzt und weitere 24 h erhitzt wurde. Die Suspension filtrierte man über Celite und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 79.7 mg (0.20 mmol, 56%) sekundäres Amin (*S*)-**122**.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 79.7 mg (0.20 mmol, 56%).

$\alpha_D^{20} = +24^\circ$ ($c = 1.4$, MeOH).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 2936 (w), 1596 (s), 1461 (w), 1392 (m), 1259 (w), 1202 (w), 1150 (m), 1125 (m), 1066 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, Me), 2.64 (dd, $J = 8.1, 13.0$ Hz, 1 H, CH_2), 2.93 (dd, $J = 5.3, 13.0$ Hz, 1 H, CH_2), 3.52 (m, 1 H, CH), 3.72 (s, 6 H, OMe), 3.90 (s, 3 H, OMe), 3.93 (s, 3 H, OMe), 6.30 (m, 3 H, Ar-H), 6.76 (s, 1 H, Ar-H), 6.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.29 (t, $J = 7.8, 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.59 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.21$ (Me), 20.61 (Me), 44.54 (CH_2), 55.44 (OMe), 56.63 (OMe), 56.77 (OMe), 57.11 (CH), 90.38, 105.8, 107.6, 110.4, 116.4, 117.5, 126.1, 128.7, 133.5, 142.0 (Ar-C), 153.3, 157.6, 160.9 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 396 (8) $[\text{M}+1]$, 395 (27) $[\text{M}]^+$, 244 (100), 213 (31), 198 (20).

CHNS $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (395.49): ber. C 72.89, H 7.39, 3.54; gef. C 73.01, H 7.28, N 3.50.

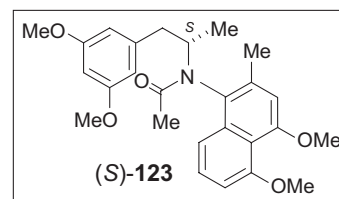
(S)-*N*-(2''-Methyl-4'',5''-dimethoxy-1''-naphthyl)-*N*-acetyl-1-(3',5'-dimethoxyphenyl)-2-amino-propan [(*S*)-123]

Man suspendierte 45.0 mg (0.11 mmol) sekundäres Amin (*S*)-122 und 40.3 mg (0.33 mmol) DMAP in 7 mL abs. Toluol, gab langsam 25.7 mg (0.33 mmol) Acetylchlorid bei RT zu und refluxierte die Suspension 1 h lang. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenfiltration (Kieselgel PE/EtOAc, 1:1 \rightarrow 0:1) erhielt man 35.2 mg (0.08 mmol, 73%) Acetamid (*S*)-123 in einer (3:2)-Mischung seiner beiden Konformere.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 35.2 mg (0.08 mmol, 73%).

$\alpha_D^{20} = -11^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3425$ (br), 1644 (s), 1594 (s), 1462 (w), 1398 (m), 1264 (m), 1203 (w), 1150 (s), 1127 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (3:2)-Verhältnis der Konformere): $\delta = 0.78$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, Me), 0.80 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H, Me), 1.65 (s, 3 H, Me), 1.68 (s, 3 H, Me), 2.31 (s, 2 H, Me), 2.36 (dd, $J = 1.1, 11.9$ Hz, 1.6 H, CH_2), 2.41 (s, 3 H, Me), 3.44-3.49 (m, 1.6 H, CH_2), 3.73 (s, 4 H, OMe), 3.74 (s, 6 H, OMe), 3.94 (s, 3 H, OMe), 3.96 (s, 2 H, OMe), 3.96 (s, 5 H, OMe), 4.57 (m, 1.6 H, CH), 6.23 (m, 1.6 H, Ar-H), 6.41 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1.6 H), 6.45 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1.6 H, Ar-H), 6.68 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1.6 H, Ar-H), 6.81 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.84 (dd, $J = 1.9, 6.8$ Hz, 0.6 H, Ar-H), 7.19 (s, 1 H, Ar-H), 7.36 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (m, 1.6 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.73$ (Me), 16.88 (Me), 19.52 (Me), 19.90 (Me), 23.29 (Me), 23.33 (Me), 43.14 (CH_2), 43.56 (CH_2), 55.51 (CH), 56.33 (OMe), 56.58 (OMe), 56.65 (OMe), 56.70 (OMe), 56.75 (OMe), 98.80, 106.3, 106.4, 107.42, 107.44, 108.19, 108.22, 116.0, 116.2, 117.0, 117.1, 128.0, 128.1, 128.7, 128.8, 135.7, 135.8, 136.3, 136.5, 142.4, 156.9, 157.9, 160.91, 160.93 (Ar-C), 172.5, 172.7 (C=O) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 437 (17) $[\text{M}]^+$, 286 (33) $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3]^+$, 259 (100), 245 (16), 244 (92), 179 (62) $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$, 151 (12) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 97 (9), 57 (18) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{NO}]^+$, 43 (10).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ 460.2105, gef. 460.20965.

(S)-*N*-(2'-Methyl-4',5'-dimethoxy-1'-naphthyl)-*N*-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl)dihydroisoquinoliniumtrifluoracetat [*(S)*-21]

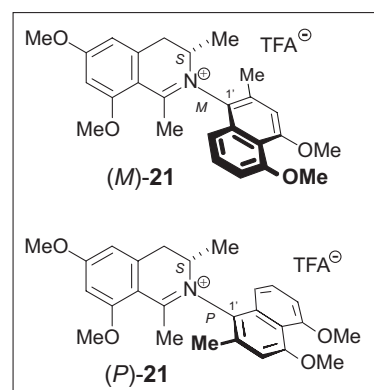
Zu einer Lösung aus 30.0 mg (68.6 μmol) Amid (*S*)-123 in 5 mL abs. Acetonitril wurden bei RT 52.5 mg (343 μmol) POCl_3 getropft und 5 h lang refluxiert. Nach Abkühlen auf RT versetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser+TFA (1%) und entfernt das Acetonitril im Vakuum. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen

Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex, MeOH) vorgereinigt. Nach präparativer HPLC [Chromolith SemiPräp-18e (10 x 100 mm); Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 10 mL/min; **21** $t_R = 4.7$ min] erhielt man 23.4 mg (43.9 μmol , 64%) Isochinolinium-Salz **21** in einem (2:1)-Verhältnis der beiden Atrop-Diastereomere (*M:P*).

Zitronengelbes Öl.

Ausbeute: 23.4 mg (43.9 μmol , 64%).

$\alpha_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 0.96$, CH_2Cl_2).



CD (CH_2Cl_2): $\Delta\epsilon = 206$ (-14.2), 211 (-0.9), 216 (-4.68), 231 (+4.91) mol/cm^2 .

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3416$ (br), 2923 (s), 2852 (m), 1692 (w), 1612 (s), 1582 (m), 1462 (w), 1364 (w), 1311 (m), 1268 (m), 1203 (s), 1117 (s), 801 (w), 456 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOD, (2:1)-Verhältnis der (*M:P*)-Atropdiastereomere): $\delta = 1.32$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1.5 H, Me), 1.34 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, Me), 2.41 (s, 3 H, Me), 2.48 (s, 1.5 H, Me), 3.19 (d, $J = 5.9, 17.8$ Hz, 1.5 H, CH_2), 3.38 (s, 1.5 H, Me), 3.54 (dd, $J = 5.8, 9.2$ Hz, 0.5 H, CH_2), 3.65 (s, 3 H, Me), 3.72 (dd, $J = 6.3, 17.9$ Hz, 1 H, CH_2), 4.02 (s, 1.5 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 1.5 H, OMe), 4.10 (s, 4.5 H, OMe), 4.12 (s, 1.5 H, OMe), 4.14 (s, 3 H, OMe), 4.46 (m, 1.5 H, CH), 6.81 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1.5 H, Ar-H), 6.83 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1.5 H, Ar-H), 7.01 (s, 1 H, Ar-H), 7.06 (s, 0.5 H, Ar-H), 7.09 (d, $^3J = 4.4$ Hz, 0.5 H, Ar-H), 7.11 (d, $^4J = 3.9$ Hz, 0.5 H, Ar-H), 7.14 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.26 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.60 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 0.5 H, Ar-H), 7.65 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 0.5 H, Ar-H) ppm.

Tabelle 13. NOE-Korrelationen von **21**.

	(<i>M</i>)- 21	(<i>P</i>)- 21
3	4, 8', Me-3	4, Me-3, Me-2'
4	3, 5, Me-3	3, 5, Me-3
5	4, OMe-6	4, OMe-6
7	OMe-6, OMe-8	OMe-6, OMe-8
3'	Me-2', OMe-4'	Me-2', OMe-4'
6'	7', OMe-5'	7', OMe-5'
7'	6', 8'	6', 8'
8'	3, 7'	Me-3, 7'
Me-1	OMe-8	OMe-8
Me-3	3, Me-2'	3, 8'
Me-2'	3', Me-3	3, 3'
OMe-6	5, 7	5, 7
OMe-8	7, Me-1	7, Me-1
OMe-4'	3'	3'
OMe-5'	6'	6'

¹³C-NMR (120 MHz, MeOD, (2:1)-Verhältnis der (*M*:*P*)-Atrop-Diastereomere): δ = 21.10 (Me), 21.36 (Me), 24.55 (Me), 24.72 (Me), 29.08 (Me), 36.09 (CH₂), 40.98 (CH₂), 59.90 (OMe), 60.04 (OMe), 62.12 (OMe), 62.21 (OMe), 62.37 (OMe), 62.47 (OMe), 65.35 (CH), 65.67 (CH), 95.21, 104.3, 106.1, 107.4, 108.1, 108.9, 113.7, 114.0, 119.2, 119.7, 123.6, 133.2, 133.3, 134.3, 134.8, 135.2, 136.5, 137.9, 140.3, 148.1, 165.5, 176.15, 176.16 (Ar-C) ppm.

MS (ESI, positiv): m/z = 420.3 [M]⁺.

HRMS (ESI): ber. für C₂₆H₃₀NO₄ ber. 420.21693, gem. 420.21693.

Die beiden Atrop-Diastereomer der Verbindung **21** wurden mittels HPLC an achiraler Phase getrennt [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μ m); 10 °C; Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 40% B, 30 min 50% B, 31 min 100% B; Fluss 0.6 mL/min; (*M*)-**21** t_R = 26.2 min, (*P*)-**21** t_R = 27.6 min].

CD [(*M*)-**21**; MeOH/Wasser]: CD = 206 (+1.61), 214 (-8.04), 229 (+16.2), 242 (-1.40), 334 (+9.46), 379 (-2.62) mdeg.

CD [(*P*)-**21**; MeOH/Wasser]: CD = 206 (+5.04), 209 (+1.70), 213 (+6.37), 221 (-1.03), 238 (+15.5), 271 (-1.79), 333 (-6.07) mdeg.

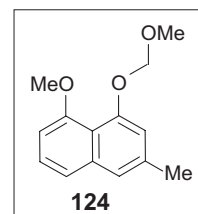
4-Methoxymethoxy-5-methoxy-2-methylnaphthalin (**124**)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben suspendierte man 42.0 mg (1.75 mmol) gewaschenes NaH in 25 mL abs. Et₂O und 5 mL abs. DMF. Eine Lösung aus 300 mg (1.59 mmol) Naphthol **119** in 10 mL abs. Et₂O wurde bei RT langsam zur NaH-Suspension getropft und anschließend 15 min gerührt. 266 mg (1.91 mmol) Methoxymethylchlorid in 10 mL abs. Et₂O wurden langsam zur Reaktionsmischung getropft und nach 20-minütigem Rühren Wasser zugegeben. Es wurde mit Et₂O extrahiert, die etherischen Phasen vereinigt, mit 10proz. NaOH-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 295 mg (1.27 mmol, 80%) des MOM-geschützten Naphthalins **124** als beigen Feststoff.

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 295 mg (1.27 mmol, 80%).

Schmp.: 47 °C (CH₂Cl₂).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3403 (w), 3053 (w), 2947 (br), 2835 (w), 1627 (w), 1605 (w), 1578 (s), 1505 (w), 1463 (m), 1375 (m), 1354 (m), 1276 (s), 1240 (w), 1207 (w), 1150 (m), 1120 (m), 1099 (s), 1051 (s), 996 (s), 941 (m), 837 (w), 797 (w), 754 (m), 727 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3 H, Me), 3.58 (s, 3 H, OMe), 3.93 (s, 3 H, OMe), 5.22 (s, 2 H, OCH₂O), 6.75 (t, ³J = 4.4 Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.25 (d, ⁴J = 0.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.28 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.72 (Me), 56.39 (OMe), 56.57 (OMe), 97.18 (OCH₂O), 105.6, 116.0, 117.1, 120.6, 122.3, 126.4, 136.4, 137.8 (Ar-C), 153.9, 156.9 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 232 (56) $[M]^+$, 202 (51) $[M-OMe+1]^+$, 188 (100) $[M-CH_2OMe+1]^+$, 173 (62), 145 (53), 128 (19), 115 (22), 45 (71).

HRMS (ESI): ber. für $C_{14}H_{16}NaO_3$ 255.09917, gem. 255.09914.

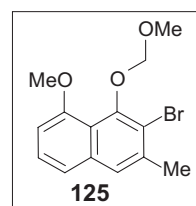
4-Methoxymethoxy-5-methoxy-2-methyl-3-bromnaphthalin (**125**)

Eine Lösung aus 16.3 mg (0.25 mmol) *n*BuLi und 29.1 mg (0.25 mmol) TMEDA in 2 mL abs. *n*-Pentan wurde bei -10 °C zu einer Lösung bestehend aus 40.0 mg (0.17 mmol) Naphthalin **124** in 2 mL abs. Pentan getropft. Nach Rühren der Suspension für 1 h bei RT wurde die Reaktionsmischung auf -10 °C abgekühlt, 83.2 mg (0.26 mmol) $(CCl_2Br)_2$ portionsweise zugegeben und die Lösung innerhalb von 12 h auf RT erwärmt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) erhielt man 44.1 mg (0.14 mmol, 82%) Bromnaphthalin **125**.

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 44.1 mg (0.14 mmol, 82%).

Schmp.: 128 °C (PE/EtOAc).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3409 (br), 2934 (br), 2834 (w), 1617 (w), 1567 (s), 1456 (w), 1435 (w), 1370 (m), 1331 (m), 1270 (s), 1240 (w), 1208 (w), 1159 (m), 1098 (s), 1065 (w), 1046 (m), 1024 (w), 997 (s), 927 (s), 848 (w), 797 (w), 755 (s) cm^{-1} .

Tabelle 14. NMR-Daten von 4-Methoxymethoxy-5-methoxy-2-methyl-3-bromnaphthalin (**125**) in $CDCl_3$; 1H -NMR (400 MHz).

	1H -NMR (δ , m, J)	NOESY
1	7.44 (d, J = 0.6 Hz, 1 H)	Me-2, 8
6	7.30 (d, 3J = 4.0 Hz, 1 H)	7, OMe-5
7	6.79 (dd, J = 1.39, 7.2 Hz, 1 H)	6, 8
8	7.31 (d, 3J = 7.2 Hz, 1 H)	1,7
Me-2	2.48 (s, 3 H)	1
OCH ₂ OMe	5.02 (s, 2 H)	OCH ₂ OMe, OMe-5

OCH ₂ OMe	3.72 (s, 3 H)	OCH ₂ OMe
OMe-5	3.91 (s, 3 H)	6, OCH ₂ OMe

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.18 (Me), 56.26 (OMe), 56.67 (OMe), 101.0 (OCH₂O), 106.1, 116.0, 119.5, 125.3, 126.6, 126.8, 136.1, 137.0 (Ar-C), 155.2, 149.7 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 312 (30)/310 (35) [M]⁺, 282 (20)/280 (21) [M-OMe]⁺, 266 (13) [M-MOM]⁺, 232 (9) [M-Br]⁺, 186 (16) [M-MOM-Br]⁺, 158 (14), 128 (17), 45 (100).

HRMS (ESI): ber. für C₁₅H₁₆BrNaO₃ 333.00968, gem. 333.00969.

4 Studien zur atropselektiven Totalsynthese *N,C*-gekuppelter Naphthyl-dihydroisochinolinium-Salze

Die physikalischen und spektroskopischen Daten des im Folgenden dargestellten Naphthylisochinolinium-Salzes **96** stimmten mit denen in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Daten überein.

4.1 Atropselektive Cyclisierung durch chirale Lewis-Säuren

Cyclisierung des Acetamids (S)-95 mit Lewis-Säuren

AAV 1:

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 5.45 mg (15.0 μ mol) Amid (*S*)-**95** in 2 mL abs. Acetonitril gelöst und bei RT mit 45.0 μ mol Lewis-Säure versetzt. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung für 6 h bestimmte man das Diastereomerenverhältnis des Isochinolinium-Salzes **96** mittels HPLC an achiraler Phase [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μ m); 10 °C; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 60% A, 30 min 50% A, 31 min 100% B; Fluss 0.7 mL/min; (*M*)-**96** t_R = 19.7 min, (*P*)-**96** t_R = 22.7 min]. Man erhielt das Naphthyldihydroisochinolinium-Salz **96** in einem (73:27)-Verhältnis seiner Atrop-Diastereomere (*M:P*).

Zur Isolierung des Produkts **96** versetzte man der Reaktionsmischung mit Wasser+TFA

(1%) und entfernte das Acetonitril im Vakuum. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH) gereinigt.

Cyclisierung des Acetamids (S)-95 mit Bisoxazolin-abgeleiteten Lewis-Säuren

AAV 2:

Unter Argon wurde 12.0 mg (45.0 μmol) (*S,S*)-Bisoxazolin (*S,S*)-**133** in 1 mL abs. Acetonitril gelöst und bei 0 °C 45.0 μmol an Lewis-Säure zugetropft. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 1 h bei RT gab man 5.54 mg (15.0 μmol) Acetamid (*S*)-**95** in 1 mL abs. Acetonitril langsam zu und erwärmte auf 80 °C. Das Diastereomerenverhältnis des Isochinolinium-Salzes **96** wurde mittels HPLC an achiraler Phase [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μm); 10 °C; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 60% A, 30 min 50% A, 31 min 100% B; Fluss 0.7 mL/min; (*M*)-**96** *t_R* = 19.7 min, (*P*)-**96** *t_R* = 22.7 min] bestimmt. Man erhielt das Naphthyldihydroisochinolinium-Salz **96** in einem (92:18)-Verhältnis seiner Atrop-Diastereomere (*M:P*).

Zur Isolierung des Produkts **96** wurde nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf RT diese mit Wasser+TFA (1%) versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH) gereinigt.

4.2 Gegenion-vermittelte asymmetrische Ringschlussreaktion

Man löste 50.0 mg (156 μmol) Acetamid (*S*)-**95** und 217 mg (624 μmol) (*M*)-Binaphthylphosphorsäure in 10 mL abs. Toluol und refluxierte die Reaktionsmischung nach Zugabe von 71.8 mg (468 μmol) POCl₃ für 12 h. Nach Abkühlen auf RT wurde diese mit Wasser+TFA (1%) versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH) gereinigt.

Das Diastereomerenverhältnis des Isochinolinium-Salzes **96** wurde mittels HPLC an achiraler Phase [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 µm); 10 °C; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 60% A, 30 min 50% A, 31 min 100% B; Fluss 0.7 mL/min; (*M*)-**96** t_R = 19.7 min, (*P*)-**96** t_R = 22.7 min] direkt aus der Reaktionsmischung bestimmt. Man erhielt das Naphthyldihydroisochinolinium-Salz **96** in einem (80:20)-Verhältnis seiner Atrop-Diastereomere (*M*:*P*).

4.3 Atropselektive Bischler-Napieralski-Reaktion mit chiralen Chlorophosphiten zur Darstellung *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinolinium-Salzen

(*M*)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)chlorophosphit [(*M*)-**138a**]

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung aus 125 mg (0.91 mmol) PCl₃ in 4 mL abs. THF unter Eiskühlung 156 mg (1.54 mmol) NEt₃ getropft. Im Anschluss gab man innerhalb 1 h 200 mg (0.70 mmol) (*M*)-BINOL [(*M*)-**139**] zur Reaktionslösung. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das ausgefallene HNEt₃Cl über eine Umkehrfritte abfiltriert und mit abs. THF gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der weiße Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 220 mg (0.63 mmol, 90%) Chlorophosphit (*M*)-**138a**.

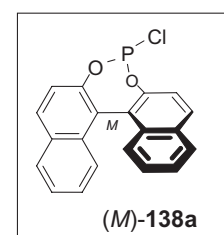
Weißer Feststoff.

Ausbeute: 221 mg (0.63 mmol, 90%); Lit.^[272] 90-93%.

³¹P-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 176.2 ppm.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.50 (m, 8 H, Ar-H), 7.95-8.10 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

Aufgrund der Luftempfindlichkeit der Verbindung konnte weder der Drehwert noch der Schmelzpunkt bestimmt werden. Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[272,348]

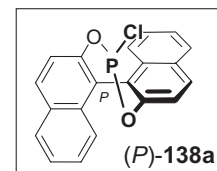


(P)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)chlorophosphit [(*P*)-**138a**]

Die Synthese von (*P*)-(1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)chlorophosphit [(*P*)-**138a**] wurde analog der Darstellung von (*M*)-**138a** durchgeführt. Man erhielt das Produkt (*P*)-**138a** in 94% Ausbeute.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 61.4 mg (0.18 mmol, 94%).



^{31}P -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.1$ ppm.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.28$ - 7.50 (m, 8 H, Ar-H), 7.95 - 8.10 (m, 4 H, Ar-H) ppm.

Aufgrund der Luftempfindlichkeit der Verbindung konnte weder der Drehwert noch der Schmelzpunkt bestimmt werden. Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (*M*)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy)chlorophosphit [(*M*)-**138a**] und mit den Angaben in der Literatur überein.^[272,348]

Umsetzung des Amids (S)-**95** mit (*M*)-Binaphthylchlorophosphit (*M*)-**138a**

2.55 mg (7.00 μmol) Amid (*S*)-**95** wurden unter Stickstoff in 5 mL abs. Acetonitril gelöst, mit 4.91 mg (14.0 μmol) frisch hergestelltem Chlorophosphit (*M*)-**138a** versetzt und für 12 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 3.22 mg (21.0 μmol) POCl_3 refluxierte man weitere 12 h. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser+TFA (1%) versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH) gereinigt, wodurch man 2.44 mg (5.32 μmol , 76%) des Isochinolinium-Salzes (*M*)-**96** und seines Atrop-Diastereomers (*P*)-**96** (58:42) erhielt.

Umsetzung des Amids (S)-**95** mit (*P*)-Binaphthylchlorophosphit (*P*)-**138a**

2.55 mg (7.00 μmol) Amid (*S*)-**95** wurden unter Stickstoff in 5 mL abs. Acetonitril gelöst, mit 4.91 mg (14.0 μmol) frisch hergestelltem Chlorophosphit (*P*)-**138a** versetzt und für 12 h

zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 3.22 mg (21.0 μmol) POCl_3 refluxierte man weitere 12 h. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser+TFA (1%) versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH) gereinigt, wodurch man 2.67 mg (5.81 μmol , 83%) des Isochinolinium-Salzes (*M*)-**96** und seines Atrop-Diastereomers (*P*)-**96** (85:15) erhielt.

Zur Analyse des Diastereomerenüberschusses wurden die beiden Atrop-Diastereomere der Verbindung **96** mittels analytischer HPLC voneinander getrennt [Waters Symmetry- C_{18} (4.6 x 250, 5 μm); 10 $^\circ\text{C}$; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 60% A, 30 min 50% A, 31 min 100% B; Fluss 0.7 mL/min; (*M*)-**96** $t_R = 19.7$ min, (*P*)-**96** $t_R = 22.7$ min].

(M)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin [(*M*)-**140**]

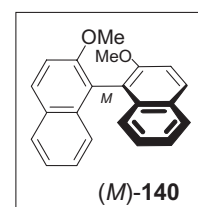
5.11 g (17.6 mmol) (*M*)-2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthalin [(*M*)-**139a**] und 8.32 g (60.1 mmol) K_2CO_3 wurden in 30 mL abs. Aceton gelöst und 9.96 g (70.2 mmol) MeI zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde zum Sieden erhitzt, nach 12 h weitere 4.27 g (30.0 mmol) MeI zugegeben und weiter 12 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde die Lösung mit Wasser versetzt, das Aceton entfernt und der wässrige Rückstand 8 h bei RT gerührt. Man filtrierte den ausgefallenen farblosen Feststoff ab, wusch mit Wasser nach und trocknete den Feststoff im Ölpumpenvakuum. Man erhielt 5.43 g (17.3 mmol, 97%) (*M*)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin [(*M*)-**140**].

Farbloser Feststoff.

Ausbeute: 5.43 g (17.3 mmol, 97%); Lit.^[274] 98%.

Schmp.: 242 $^\circ\text{C}$ (Wasser); Lit.^[349] 224 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 /Benzol).

$\alpha_D^{20} = +68$ $^\circ$ ($c = 0.32$, THF); Lit.^[349] +73 $^\circ$ ($c = 1.20$, THF).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.59$ (s, 6 H, OMe), 7.07 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.17 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.27 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.43 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.83 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.95 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[274]

(M)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-diboronsäure [*(M)*-141]

Zu einer Lösung von 610 mg (5.24 mmol) TMEDA in 50 mL abs. Et_2O wurden bei RT 670 mg (10.48 mmol) *n*BuLi zugetropft und anschließend 30 min gerührt. Man gab dann zur Reaktionsmischung portionsweise 500 mg (1.75 mmol) *O*-Methyl-BINOL (*(M)*-140 bei 0 °C zu und rührte 3 h bei RT. Die weiße Suspension wurde auf -78 °C abgekühlt, 1.65 g (12.2 mmol) Methylborat innerhalb von 15 min zugetropft und der Ansatz über Nacht auf RT erwärmt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 12 mL 1N Salzsäure zur Reaktionsmischung gegeben und diese 3 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit 1N Salzsäure gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 465 mg (1.22 mmol, 70%) der Diboronsäure (*(M)*-141.

Hellgelbe Sterne.

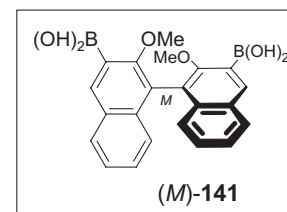
Ausbeute: 495 mg (1.22 mmol, 70%); Lit.^[274] 71%.

Schmp.: 241 °C (Et_2O); Lit.^[350] 237-240 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$).

$\alpha_D^{20} = -135^\circ$ ($c = 0.81$, CH_2Cl_2); Lit.^[350] -136° ($c = 1.00$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.29$ (s, 6 H, OMe), 5.95 (s, 4 H, $\text{B}(\text{OH})_2$), 7.14 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.30 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.42 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.97 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.58 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Daten in der Literatur überein.^[274]



Suzuki-Miyaura-Kupplung von (M)-2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthyl-3,3'-diboronsäure [(M)-141] mit Arylbromiden

AAV 3:

Zu einer Lösung von 50.0 mg (0.12 mmol) Diboronsäure (M)-**141** in 8 mL eines entgasten Dioxan/Wasser-Gemisches (3:1) wurden 0.36 mmol Arylbromid, 117 mg (0.37 mmol) Ba(OH)₂ · 8 H₂O und 5.77 mg (5.00 μmol) Pd(PPh₃)₄ gegeben und die Reaktionsmischung 12 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit 1N Salzsäure sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels reinigte man das Produkt (M)-**142** säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc, 20:1).

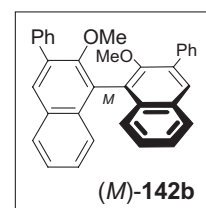
(M)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthalin [(M)-142b]

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 43.0 mg (0.08 mmol, 74%); Lit.^[254] 70%.

Schmp.: 95 °C (PE/EtOAc); Lit.^[350] 97-98 °C (nicht bekannt).

$\alpha_D^{20} = +23^\circ$ ($c = 0.96$, CH₂Cl₂); Lit.^[350] $+25^\circ$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.23$ (s, 6 H, OMe), 7.25 (m, 4 H, Ar-H), 7.38 (m, 4 H, Ar-H), 7.45 (t, ³J = 7.2 Hz, 4 H, Ar-H), 7.76 (d, ³J = 8.4 Hz, 4 H, Ar-H), 7.90 (d, ³J = 8.2 Hz, 2 H, Ar-H), 7.96 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[274]

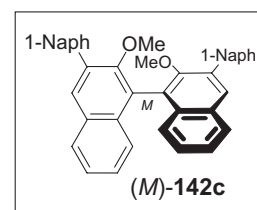
(M)-2,1'-Dimethoxy-3,3'-di-(1'',1'''-naphthalin)-1,1'-binaphthol [(*M*)-142c]

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 29.1 mg (51.3 μmol , 32%).

Schmp.: 126 °C (PE/EtOAc); Lit.^[350] 128-31 °C.

$\alpha_D^{20} = -68^\circ$ ($c = 0.90$, CH_2Cl_2); Lit.^[350] -77° ($c = 10$, CH_2Cl_2).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (1:1)-Verhältnis der beiden Rotamere): $\delta = 3.03$ (s, 3 H, OMe), 3.07 (s, 3 H, OMe), 3.12 (s, 3 H, OMe), 3.18 (s, 3 H, OMe), 7.32-7.48 (m, 8 H, Ar-H), 7.41-7.54 (m, 16 H, Ar-H), 7.55-7.73 (m, 8 H, Ar-H), 7.95 (m, 6 H, Ar-H), 8.03 (m, 4 H, Ar-H), ppm.

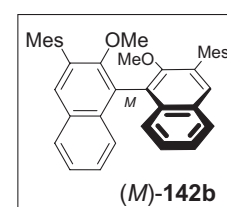
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[350]

(M)-2,2'-Dimethoxy-3,3'-dimesityl-1,1'-binaphthalin [(*M*)-142d]

Beiges Harz.

Ausbeute: 17.2 mg (31.2 μmol , 26%).

$\alpha_D^{20} = +21^\circ$ ($c = 0.47$, CH_2Cl_2).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.12$ (s, 6 H, Me), 2.17 (s, 6 H, Me), 2.32 (s, 6 H, Me), 3.08 (s, 6 H, OMe), 6.95 (m, 4 H, Ar-H), 7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.68 (s, 2 H, Ar-H), 7.86 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmten mit denen in der Literatur überein.^[262,351]

O-Demethylierung der 2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin

AAV 4:

Zu einer Lösung von 0.09 mmol 2,2'-Dimethoxy-1,1'-binaphthalin (*M*)-**142** in abs. CH₂Cl₂ wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C 149 mg (0.55 mmol) BBr₃ getropft. Die Lösung wurde für 24 h bei RT gerührt, anschließend mit 5 mL Wasser hydrolysiert und 1 h weiter gerührt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ wusch man die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknete im Anschluss diese über Na₂SO₄. Das Produkt (*M*)-**139** wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) gereinigt.

(M)-3,3'-Diphenyl-1,1'-binaphthol [(*M*)-**139b**]

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 31.8 mg (72.5 μmol, 79%).

Schmp.: 203 °C (PE/EtOAc); Lit.^[349] 197-198 °C (CH₂Cl₂/Cyclohexan). $\alpha_D^{20} = +73^\circ$ ($c = 0.82$, CH₂Cl₂); Lit.^[254] $+77^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃).

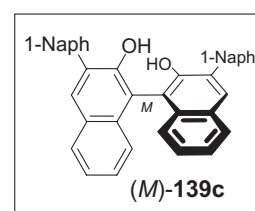
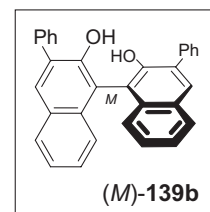
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.34$ (s, 2 H, OH), 7.22 (d, ³ $J = 9.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.30 (m, 2 H, Ar-H), 7.38 (m, 4 H, Ar-H), 7.47 (m, 4 H, Ar-H), 7.71 (m, 4 H, Ar-H), 7.91 (d, ³ $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.10 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen in der Literatur überein.^[274]

(M)-3,3'-Di-(1'',1'''-naphthalin)-1,1'-binaphthol [(*M*)-**139c**]

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 14.0 mg (26.9 μmol, 82%).



Schmp.: 217 °C (PE/EtOAc); Lit.^[352] 217-218 °C.

$\alpha_D^{20} = -29^\circ$ ($c = 0.90$, CH₂Cl₂); Lit.^[352] -32° ($c = 10$, THF).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (m, 4 H, Ar-H), 7.43 (m, 8 H, Ar-H), 7.56 (m, 2 H, Ar-H), 7.66 (m, 2 H, Ar-H), 7.89 (m, 6 H, Ar-H), 7.96 (m, 2 H, Ar-H), ppm.

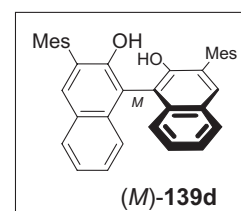
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen in der Literatur überein.^[245]

(M)-3,3'-Dimesityl-1,1'-binaphthol [(*M*)-**139d**]

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 14.0 mg (26.9 μ mol, 15%); Lit.^[351] 97%.

Schmp.: 211 °C (PE/EtOAc).



$\alpha_D^{20} = +71^\circ$ ($c = 0.98$, THF); Lit.^[254] $+73^\circ$ ($c = 0.97$, THF).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.10$ (s, 6 H, Me), 2.18 (s, 6 H, Me), 2.37 (s, 6 H, Me), 5.03 (s, 2 H, Ar-H), 7.03 (s, 4 H, Ar-H), 7.34 (m, 6 H, Ar-H), 7.77 (s, 2 H, Ar-H), 7.90 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H) ppm.^[351]

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen in der Literatur überein.^[262,351]

(M)-3,3'-Di-3'',5''-(trifluoromethyl)-1,1'-binaphthol [(*M*)-**139e**]

Unter Stickstoff wurden zu einer Suspension aus 4.00 mg (3.57 μ mol) Pd(PPh₃)₄ und 52.4 mg (177 μ mol) 3,5-Di-(trifluormethyl)brombenzol in 2 mL entgastem Dioxan 23.7 mg (59.0 μ mol) Diboronsäure (*M*)-**142** und 2 mL 2N Natronlauge gegeben. Nach Erhitzen der Reaktionsmischung für 18 h extrahierte man mit CH₂Cl₂, vereinigte die organischen Phasen und wusch mit 1N HCl sowie gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde

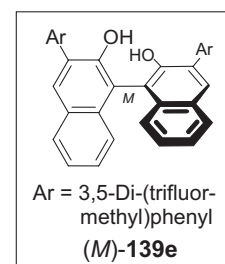
das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Unter Stickstoff nahm man das gelbe Öl in 3 mL abs. CH_2Cl_2 auf und versetzte die Lösung bei 0 °C tropfenweise mit 44.3 mg (177 μmol) BBr_3 . Nach 5 h Rühren bei RT hydrolysierte man die Reaktionsmischung mit Wasser, extrahierte mit CH_2Cl_2 , vereinigte die organischen Phasen und trocknete diese über MgSO_4 . Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt (*M*)-**139e** mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 29.0 mg (41.6 μmol , 71%) Dinaphthalin (*M*)-**139e**.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 29.0 mg (41.6 μmol , 71%); Lit.^[251] 79%.

Schmp.: <230 °C (PE/EtOAc).

$\alpha_D^{20} = +47^\circ$ ($c = 0.82$, CH_2Cl_2); Lit.^[251] $+45^\circ$ ($c = 1.10$, CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19$ (dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.38 (dt, $J = 1.3, 6.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.42 (dt, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.88 (s, 2 H, Ar-H), 7.96 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.08 (s, 2 H, Ar-H), 8.20 (s, 4 H, Ar-H) ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit denen in der Literatur überein.^[251]

Umsetzung des Amids (*S*)-**95** mit (*M*)-Binaphthylchlorophosphit (*M*)-**138b**

2.55 mg (7.00 μmol) Amid (*S*)-**95** wurden unter Stickstoff in 5 mL abs. Acetonitril gelöst, mit 7.03 mg (14.0 μmol) frisch hergestelltem Chlorophosphit (*M*)-**139b** versetzt und für 12 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 3.22 mg (21.0 μmol) POCl_3 refluxierte man weitere 12 h. Die auf RT abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Wasser+TFA (1%) versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Die verbleibende wässrige Suspension wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, MeOH) gereinigt, wodurch man 1.32 mg (2.88 μmol , 41%) des Isochinolinium-Salzes (*M*)-**96** und seines Atrop-Diastereomers (*P*)-**96** (53:47) erhielt.

4.4 Studien zum mechanistischen Verlauf der atropselektiven Bischler-Napieralski-Cyclisierung unter Verwendung chiraler Chlorophosphite

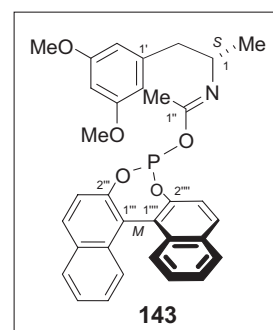
Isolierung des Intermediats der Bischler-Napieralski-Reaktion nach der Umsetzung des Amids (*S*)-**95** mit (*M*)-Chlorophosphit (*M*)-**138a**

2.55 mg (7.00 μmol) Amid (*S*)-**95** wurden unter Stickstoff in 5 mL abs. Acetonitril gelöst, mit 49.1 mg (14.0 μmol) frisch hergestelltem Chlorophosphit (*M*)-**138a** versetzt und für 12 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt, mit 1N Salzsäure versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wurde mittels präparativer HPLC gereinigt [Chromolith SemiPräp-18e (10 x 100 mm) Fluss: 10 mL/min, UV 322 nm; Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt); Gradient: 0 min 95% A, 5 min 30% A, 7 min 100% B; **143**: $t_R = 5.4$ min]. Man erhielt 1.58 mg (2.87 μmol , 41%) des Phosphits **143**.

Gelbes Harz.

Ausbeute: 1.58 mg (2.87 μmol , 41%).

$\alpha_D^{20} = +4^\circ$ ($c = 0.06$, MeOH).



UV (Acetonitril): $\lambda_{\text{max}} = 231$ (3.84), 271 (0.57), 287 (0.55), 331 (0.47) Au.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3692$ (w), 3054 (s), 2986 (m), 2954 (w), 2685 (w), 1692 (w), 1612 (s), 1582 (m), 1462 (w), 1364 (w), 1311 (m), 1268 (m), 1203 (s), 1117 (s), 801 (w), 456 (s) cm^{-1} .

Tabelle 15. NMR-Daten von **143** in CDCl_3 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) und $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz).

	$^{13}\text{C-NMR}$ (δ)	$^1\text{H-NMR}$ (δ , m, J)	COSY	NOESY	HMBC (3J - 5J)
1	48.00	3.84 (m, 1 H) 2.49 (dd, $J = 7.1$,	Me-1, 2	Me-1	1'',
2	43.66	13.3 Hz, 1 H); 2.68 (dd, $J = 5.9$,	2, 1	2'	1, 2', Me-1

		13.3 Hz, 1 H)			
1'	140.7	-	-	-	-
2'	107.7	6.28 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2 H)	4'	1, 2, OMe-3	2, 1', 3', 4'
3'	161.1	-	-	-	-
4'	98.68	6.31 (t, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H)	2'	1, 2, OMe-3	1', 2', 3'
1''	161.5	-	-	-	-
1'''	111.2	-	-	-	-
2'''	153.0	-	-	-	-
3'''	118.0	7.35 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H)	4'''	4'''	1''', 4a'''
4'''	133.7	7.94 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H)	3'''	3''', 5'''	2''', 5''', 8a'''
4a'''	131.6	-	-	-	-
5'''	128.6	7.85 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H)	6'''	4''', 6'''	4''', 7'''
6'''	124.2	7.36 (dt, $J = 1.3, 6.9$ Hz, 2 H)	5''', 7'''	5''', 7'''	4a''', 8a'''
7'''	127.7	7.28 (dt, $J = 1.2, 6.9$ Hz, 2 H)	6''', 8'''	6''', 8'''	1''', 5''', 8a'''
8'''	124.5	7.13 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 2 H)	7'''	7'''	1''', 4a'''
8a'''	140.7	-	-	-	-
Me-1	20.81	1.06 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H)	1, 2	1, 2'	1, 2
Me-1''	29.92	1.23 (s, 3 H)	-	-	-
OMe-3'	55.50	3.72 (s, 6 H)	-	2', 4'	3'

^{31}P -NMR (130 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.0$ ppm.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{P}$ 551.18616, gem. 551.26692.

Umsetzung des Imins **143** mit Phosphorylchlorid

1.02 mg (1.85 μmol) **143** wurden in 1 mL abs. Acetonitril gelöst, mit 0.85 mg (5.55 μmol) POCl_3 versetzt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT gab man Wasser zur Reaktionsmischung und entfernte das Acetonitril im Vakuum. Der wässrige Rückstand wurde mit 1N Natronlauge neutralisiert und anschließend mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 2:1) erhielt man 0.56 mg (1.70 μmol , 92%) (*M*)-BINOL-Phosphat [(*M*)-**134**] und 0.25 mg (1.12 μmol , 61%) (*S*)-6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyldihydroisochinolin (*S*)-**144**.

Das Dihydroisochinolinium-Salz wurde zum besseren Vergleich der physikalischen und spektroskopischen Daten mit den Literaturangaben in das Hydrobromid überführt (siehe Kapitel 3.1).^[162]

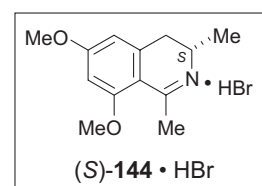
(*S*)-6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyldihydroisochinolinium-bromid [(*S*)-**144** · HBr]

Weißer Kristalle.

Ausbeute: 0.25 mg (1.12 μmol , 61%).

Schmp.: 210 °C (Ethanol); Lit.^[162] 205 °C (Ethanol).

$\alpha_D^{20} = -108^\circ$ ($c = 0.002$, MeOH); Lit.^[162] -114° ($c = 1.00$, MeOH).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, Me), 2.76 (dd, $J = 8.7, 16.5$ Hz, 1 H, CH_2), 2.93 (s, 3 H, Me), 3.02 (dd, $J = 5.8, 16.5$ Hz, 1 H, CH_2), 3.91 (s, 3 H, OMe), 3.95 (s, 3 H, OMe), 4.10 (m, 1 H, CH), 6.38 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.41 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

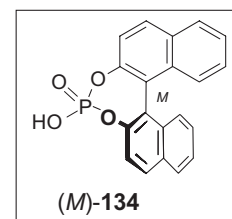
Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[162]

(M)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-phosphorsäurediester [(*M*)-**134**]

Ausbeute: 0.56 mg (1.70 μmol , 92%).

Schmp.: >230 °C (PE/EtOAc); Lit.^[353] 232-235 °C (Ethanol).

$\alpha_D^{20} = -591^\circ$ ($c = 0.06$, MeOH); Lit.^[353] -593° ($c = 1.00$, MeOH).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 7.43$ (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.58 (dt, $J = 1.2, 6.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.65 (dt, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.72 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.22 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.28 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (130 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5.12$ ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[353]

(P)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-phosphorsäurechlorid [(*P*)-**145**]

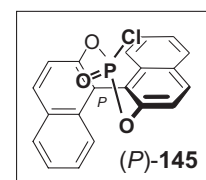
10.7 mg (69.9 μmol) POCl_3 wurden bei RT unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung bestehend aus 20.0 mg (69.9 μmol) (*P*)-BINOL [(*P*)-**139a**] und 28.3 mg (279 μmol) NEt_3 in 4 mL abs. Toluol getropft. Nach 12 h Rühren bei RT filtrierte man den ausgefallenen weißen Feststoff über Celite ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 5:1) gereinigt. Man erhielt 18.0 mg (49.0 μmol , 71%) (*P*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-phosphorsäurechlorid [(*P*)-**145**].

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 18.0 mg (49.0 μmol , 71%); Lit.^[280] 78%.

Schmp.: 204 °C (PE/EtOAc); Lit.^[279] 209 °C (Et_2O).

$\alpha_D^{20} = +562^\circ$ ($c = 0.09$, CH_2Cl_2); Lit.^[279] $+558^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (m, 4 H, Ar-H), 7.54 (m, 3 H, Ar-H), 7.60 (dd, $J = 0.9$, 8.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.97 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.99 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.10 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.12 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.52$ ppm.

Die erhaltenen physikalischen und spektroskopischen Daten stimmten mit den Angaben in der Literatur überein.^[279,280]

Umsetzung des Acetamids (S)-95 mit dem Chlorophosphit (P)-138a und Lewis-Säuren oder meta-Chlorperbenzoesäure

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 2.00 mg (5.50 μmol) Amid (S)-95 in 2 mL abs. Acetonitril gelöst und bei RT mit 1.92 mg (5.50 μmol) Chlorophosphit (P)-138a versetzt und für 12 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde halbiert und entweder mit 3.13 mg (16.5 μmol) TiCl_4 oder 2.85 mg (16.5 μmol) *m*CPBA versetzt.

Verwendung von Lewis-Säuren:

Nach Erhitzen der Reaktionsmischung wurde bei Verwendung der Lewis-Säure TiCl_4 keine Bildung des Produkts 96 beobachtet.

Verwendung von Oxidationsmittel:

Bei der Umsetzung mit dem Oxidationsmittel *m*CPBA erhielt man nach einer Reaktionszeit von 12 h das Naphthyldihydroisochinolinium-Salz 96 (21% nach HPLC). Das Diastereomerenverhältnis des Isochinolinium-Salzes 96 betrug laut HPLC an achiraler Phase [Waters Symmetry- C_{18} (4.6 x 250, 5 μm); 10 °C; 45% Wasser (A)/MeOH (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 60% A, 30 min 50% A, 31 min 100% B; Fluss 0.7 mL/min; (M)-96 $t_R = 19.7$ min, (P)-96 $t_R = 22.7$ min] 80:20 zu Gunsten des (M)-Atrop-Diastereomers.

5 Synthese *N,C*-gekuppelter Naphthyltetrahydroisochinoline

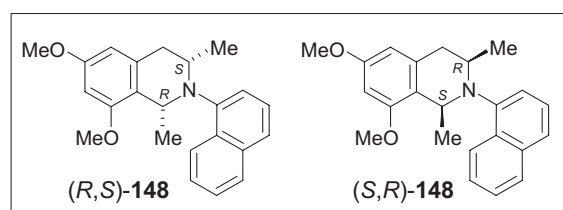
(cis)-*N*-(1-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyltetrahydroisochinolin (**148**)

Unter Stickstoff wurden bei 0 °C zu 56.0 mg (126 μmol) 1-Naphthylisochinolinium-Salz **50** in 5 mL abs. Methanol portionsweise 14.3 mg (352 μmol) NaBH₄ gegeben. Nach Rühren für 1 h versetzte man die Reaktionsmischung mit 5 mL Wasser und rührte 12 h bei RT. Die Suspension wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 1:2) gereinigt. Man erhielt 30.0 mg (86.5 μmol, 64%) *N*,1-Naphthyltetrahydroisochinolin **148**.

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 30.0 mg (86.5 μmol, 64%).

Schmp.: 69 °C (*n*-Hexan/EtOAc).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 (br), 3043 (s), 2990 (s), 2926 (s), 2835 (m), 1687 (m), 1608 (s), 1490 (w), 1459 (m), 1423 (w), 1391 (w), 1364 (w), 1341 (w), 1321 (w), 1295 (w), 1260 (m), 1234 (w), 1207 (m), 1150 (s), 1109 (s), 1094 (s), 1049 (s), 1023 (s), 941 (w), 826 (w), 802 (m), 779 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3 H, Me), 2.91 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 3 H, Me), 2.77 (dd, *J* = 2.9, 15.3 Hz, 1 H, CH₂), 2.89 (dd, *J* = 9.4, 15.3 Hz, 1 H, CH₂), 3.42 (m, 1 H, CH), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.86 (s, 3 H, OMe), 4.57 (q, *J* = 5.5 Hz, 1 H, CH), 6.32 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.58 (d, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.40-7.48 (m, 5 H, Ar-H), 7.68 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (dd, *J* = 6.1, 3.4 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

Tabelle 16. Wichtige NOE-Korrelationen von **148** (400 MHz).

NOESY	
1	3, Me-1
3	1, 2 _{ax} , 2 _{äq} , Me-3
Me-1	1, Me-3, OMe-8
Me-3	3, 2 _{ax} , 2 _{äq} , Me-1

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.11$ (Me), 28.37 (Me), 39.88 (CH_2), 55.45 (CH), 55.89 (OMe), 56.07 (OMe), 97.34, 104.7, 109.2, 122.8, 124.8, 125.3, 125.6, 126.0, 126.3, 126.5, 126.9, 128.5, 128.7, 138.5 (Ar-C), 157.9, 159.4 (Ar-C-OMe) ppm.

MS (70 eV): m/z (%) 347 (5) $[\text{M}]^+$, 332 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 316 (7) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 189 (8) $[\text{M}-\text{Naphthyl}]^+$, 127 (17) $[\text{Naphthyl}]^+$, 40 (12).

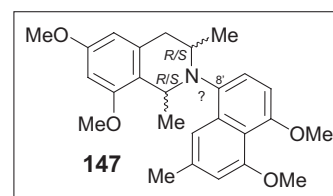
CHNS $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (347.4501): ber. C 79.51, H 7.25, N 4.03; gef. C 7.29, H 7.59, N 3.87.

Reduktion von *Ancistrocladinium A* (**19**) mit NaBH_4

Unter Stickstoff wurden bei 0 °C zu 11.0 mg (20.7 μmol) *Ancistrocladinium A* (**19**) in 2 mL abs. Methanol portionsweise 2.30 mg (62.1 μmol) NaBH_4 gegeben. Nach Rühren für 1 h versetzte man die Reaktionsmischung mit 3 mL Wasser und rührte weitere 12 h bei RT. Die Suspension wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 1:2) gereinigt. Man erhielt 7.15 mg (17.0 μmol , 82%) Tetrahydroancisheynin **147** in einem (1:1:1)-Verhältnis der Diastereomeren.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 7.15 mg (17.0 μmol , 82%).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.33$, 14.67, 16.22, 21.38, 21.70, 21.79, 22.44, 22.50, 22.57 (Me), 22.91, 22.99, 28.54, 29.58, 29.92, 32.15 (CH_2), 36.00, 39.97, 40.10 (CH), 49.38, 52.06, 52.62, 55.29, 55.31, 55.35, 55.48, 55.54, 56.78, 56.86, 57.00, 58.40 (OMe), 96.23, 96.66, 96.79, 103.8, 104.1, 104.8, 105.0, 105.5, 106.2, 108.8, 108.90, 108.92, 116.2, 116.5, 116.9, 117.1, 117.2, 117.4, 122.5, 122.6, 123.0, 123.2, 123.4, 125.2, 135.4, 135.6, 136.1, 136.4, 136.5, 136.6, 137.0, 137.4, 138.2, 139.5, 142.9 (Ar-C), 154.1, 154.3, 154.8, 156.8, 156.9, 157.2, 157.3, 157.4, 157.6, 158.7, 158.8, 158.9 (Ar-C-OMe) ppm.

MS (ESI, positiv): $m/z = 422.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_4$ 422.23258, gem. 422.23258.

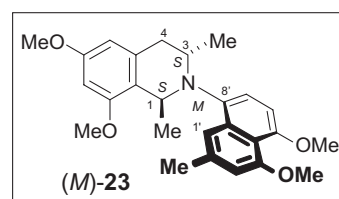
Die beiden Signale des Chromatogramms der Diastereomere des Gemisches **147** [Peak A: (*M*)-**23** und Peak B (*P*)-**23** und **24**] wurden mittels HPLC an achiraler Phase voneinander getrennt [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μm); 20 °C; Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 80% A, 10 min 80% A, 20 min 60% A, 35 min 100% B; Fluss 0.4 mL/min; (*M*)-**23** t_R = 29.1 min, (*P*)-**23** und **24** t_R = 32.3 min].

(M,S,S)-*N*-(2'-Methyl-4',5'-dimethoxy-8'-naphthyl)-*N*-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethyltetrahydroisochinolin [(*M*)-**23**]

Farbloses Öl.

Ausbeute: 1.36 mg (3.22 μmol, 19%).

$\alpha_D^{20} = +2^\circ$ ($c = 0.10$, MeOH).



CD [(*M*)-**23**; Acetonitril/Wasser]: CD = 196 (19.0), 222 (-9.52), 235 (-25.2) mdeg.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440$ (br), 2962 (m), 2925 (m), 2853 (w), 1591 (s), 1492 (w), 1463 (m), 1372 (m), 1314 (w), 1262 (s), 1207 (w), 1091 (s), 801 (s), 736 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.71$ (d, ³ $J = 6.3$ Hz, 3 H, Me), 1.12 (d, ³ $J = 6.3$ Hz, 3 H, Me), 2.45 (s, 3 H, Me), 2.64 (dd, $J = 2.4, 15.0$ Hz, 1 H, CH₂), 2.91 (dd, $J = 9.5, 15.0$ Hz, 1 H, CH₂), 3.22 (m, 1 H, CH), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.91 (s, 3 H, OMe), 3.94 (s, 3 H, OMe), 4.43 (q, ³ $J = 6.3$ Hz, 1 H, CH), 6.27 (s, 1 H, Ar-H), 6.30 (s, 1 H, Ar-H), 6.67 (d, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.74 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.29 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.11 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

Tabelle 17. Wichtige NOE-Korrelationen von (*M*)-**23** (400 MHz).

NOESY	
1	Me-1
3	2 _{äq} , 1', Me-1, Me-3
1'	3, Me-1, Me-2'
7'	6', Me-3
Me-1	1, 3, 1'
Me-3	2 _{ax} , 3, 7'

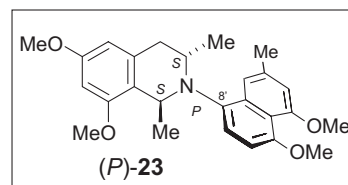
HRMS (ESI): ber. für C₂₆H₃₂O₄ 422.23258, gem. 422.23258.

(P,S,S)-*N*-(2'-Methyl-4',5'-dimethoxy-8'-naphthyl)-*N*-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl)tetrahydroisochinolin [(*P*)-**23**]

Farbloses Öl.

Ausbeute: 1.58 mg (3.74 μmol, 21%).

$\alpha_D^{20} = +28^\circ$ ($c = 0.02$, MeOH).



Nach vollständiger Reoxidation von **24** zu Ancistrocladinium A (**19**) wurde (*P*)-**23** mittels HPLC an achiraler Phase von **19** getrennt [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μm); 20 °C; Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 80% A, 10 min 80% A, 20 min 60% A, 35 min 100% B; Fluss 0.4 mL/min; **19** $t_R = 23.2$ min, (*P*)-**23** $t_R = 32.3$ min].

CD [(*P*)-**23**; Acetonitril/Wasser]: CD = 197 (-22.1), 202 (5.08), 207 (-7.74), 215 (10.8), 231 (11.9), 240 (12.5) mdeg.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440$ (br), 2962 (m), 2925 (m), 2853 (w), 1588 (s), 1492 (w), 1463 (m), 1372 (m), 1314 (w), 1262 (s), 1207 (w), 1054 (s), 801 (s), 736 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82$ (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3 H, Me), 1.39 (d, ³ $J = 6.7$ Hz, 3 H, Me), 2.49 (s, 3 H, Me), 2.61 (dd, $J = 7.6, 16.1$ Hz, 1 H, CH₂), 2.91 (dd, $J = 4.9, 16.0$ Hz, 1 H, CH₂), 3.74 (m, 1 H, CH),* 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.92 (s, 3 H, OMe), 4.51 (q, ³ $J = 6.7$ Hz, 1 H, CH), 6.29 (s, 1 H, Ar-H), 6.34 (s, 1 H, Ar-H), 6.70 (d, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.73 (d, ³ $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.08 (d, ³ $J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.92 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

* Aufgrund von Überlappungen mit anderen Signalen im ¹H-NMR-Spektrum erfolgte die Zuordnung dieses Signals durch COSY und NOESY-Korrelationen zu weiteren Protonen der Verbindung.

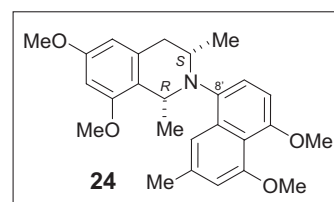
Tabelle 18. Wichtige NOE-Korrelationen von (*P*)-**23** (400 MHz).

NOESY	
1	Me-1
3	2 _{äq} , 7', Me-1, Me-3
1'	Me-3, Me-2'
7'	3, 6', Me-1
Me-1	1, 3, 7'
Me-3	2 _{ax} , 3, 1'

HRMS (ESI): ber. für C₂₆H₃₂O₄ 422.23258, gem. 422.23258.

(*R,S*)-*N*-(2'-Methyl-4',5'-dimethoxy-8'-naphthyl)-*N*-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl)tetrahydroisochinolin (**24**)

Farbloses Öl.



Die Ausbeute sowie der Drehwert, das IR-Spektrum und das CD-Spektrum von Verbindung **24** konnten aufgrund von Überlappung mit (*P*)-**23** im HPLC-Chromatogramm sowie bei der Isolierung erfolgte Reoxidation zu Ancistrocladinium A (**19**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (d, ³J = 5.9 Hz, 3 H, Me), 1.10 (d, ³J = 6.4 Hz, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, Me), 2.85 (dd, 1 H, CH₂),⁺ 2.96 (dd, J = 4.4, 13.8 Hz, 1 H, CH₂), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.91 (s, 3 H, OMe), 3.92 (m, 1 H, CH),* 3.93 (s, 3 H, OMe), 4.32 (q, ³J = 6.4 Hz, 1 H, CH), 6.29 (s, 1 H, Ar-H), 6.34 (s, 1 H, Ar-H), 6.63 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.70 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.05 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.71 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

⁺ Aufgrund von Überlappungen mit anderen Signalen im ¹H-NMR-Spektrum konnte die Kopplungskonstante nicht bestimmt werden.

* Aufgrund von Überlappungen mit anderen Signalen im ¹H-NMR-Spwktrum erfolgte die Zuordnung dieses Signals durch COSY und NOESY-Korrelationen zu weiteren Protonen der Verbindung.

Tabelle 19. Wichtige NOE-Korrelationen von **24** (400 MHz).

NOESY	
1	3, 1', 7', Me-1
3	1, 2 _{äq} , 1', 7', Me-3
1'	1', Me-3, Me-2'
7'	1, 6', Me-3
Me-1	1, 3
Me-3	2 _{ax} , 3, 7'

*Synthese N,C-gekuppelter Tetrahydroisochinoline **23** durch Pictet-Spengler-Cyclisierung*

10.0 mg (25.3 μmol) Amin (*S*)-**92** wurden in 5 mL eines *iso*-Propanol-Wasser-Gemisches (2:1) gelöst und mit 1N Natronlauge auf pH = 9 eingestellt. Unter Argon rührte man die Reaktionsmischung 9 d bei RT, wobei man täglich 5.58 mg (126 μmol) Acetaldehyd zugab. Das *iso*-Propanol wurde im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen, Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 1:1). Man erhielt 7.25 mg (17.2 μmol , 68%) *trans*-Tetrahydroisochinolin **23** in einer (71:29)-Verhältnis von (*M*)-**23** zu (*P*)-**23**.

Die beiden Atrop-Diastereomere von **23** wurden mittels HPLC an achiraler Phase voneinander getrennt [Waters Symmetry-C₁₈ (4.6 x 250, 5 μm); 20 °C; Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 80% A, 10 min 80% A, 20 min 60% A, 35 min 100% B; Fluss 0.4 mL/min; (*M*)-**23** t_R = 29.1 min, (*P*)-**23** t_R = 32.5 min].

*Pd-katalysierte N-Arylierung des Isochinolins (*S,S*)-**149** mit dem Bromnaphthalin **54***

Unter Stickstoffatmosphäre löste man 13.1 mg (59.0 μmol) Tetrahydroisochinolin (*S,S*)-**149** und 12.9 mg (46.2 μmol) Bromnaphthalin **54** in 8 mL abs. Toluol. Nach Zugabe von 0.53 mg (0.59 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.73 mg (1.18 μmol) BINAP und 7.16 mg (64.4 μmol) $\text{KO}t\text{Bu}$ wurde die Mischung 2 d bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde über Celite abfiltriert, die Lösung eingengt und an Kieselgel chromatographiert (*n*-Hexan/EtOAc, 1:1). Man erhielt 6.98 mg (17.6 μmol , 36%) Tetrahydroisochinolin (*M*)-**23**.

Stereoselektive Reduktion von Ancistrocladinium A (19) mit (P)-Binaphthylphosphat [(M)-134] und dem Hantzschen Dihydropyridin 150

Man löste unter Stickstoff 15.0 mg (28.0 μmol) Ancistrocladinium A (**19**) in 4 mL abs. Acetonitril. Anschließend wurden bei RT 17.0 mg (67.2 μmol) Hantzsches Dihydropyridin **150** und 1.00 mg (2.82 μmol) Phosphorsäureester (*P*)-**135** zur Lösung gegeben und für 3 d refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 3 mL Wasser versetzt und das Acetonitril im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 1:2) gereinigt. Man erhielt 4.95 mg (11.8 μmol , 42%) Tetrahydroancisheynin (*M*)-**23**.

6 Biologische Aktivität *N,C*-gekuppelter Naphthylisochinolin-Alkaloide und deren synthetischer Analoga gegen die Erreger von Infektionskrankheiten

6.1 Darstellung strukturell vereinfachter Arylisochinoline

Für die in Kapitel 7 (Allgemeiner Teil) diskutierten Verbindungen, die eine Variation des Aryl-Teils aufweisen, wurden vier unterschiedliche Arbeitsvorschriften (AAV) verwendet. Im Folgenden wurde jeweils an einem Beispiel die Reaktion beschrieben:

AAV 5:

Es wurden 300 mg (0.94 mmol) 6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyl-2-benzopyrylliumperchlorat (**53a**) und 116 mg (0.94 mmol) *p*-Anisol in 4 mL Eisessig gelöst und 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel entfernte man im Vakuum und der Rückstand wurde in MeOH aufgenommen. Das Produkt reinigte man gelchromatographisch (Sephadex-LH20, MeOH).

AAV 6:

300 mg (0.94 mmol) 6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyl-2-benzopyrylliumperchlorat (**53a**) und 116 mg (0.94 mmol) *o*-Anisol löste man in 4 mL Eisessig und rührte die Reaktionsmischung 16 h bei RT. Man entfernte das Lösungsmittel im Vakuum und nahm den Rückstand in MeOH auf. Das Rohprodukt wurde an Sephadex-LH20 (MeOH)

chromatographiert. Die mit Produkt angereicherten Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und mittels präparativer HPLC [Chromolith SemiPräp-18e (10 x 100 mm) Fluss: 10 mL/min, UV 263 nm; Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt); Gradient: 0 min 95% A, 5 min 30% A, 7 min 100% B; **18**: $t_R = 5.4$ min.] weiter aufgereinigt.

AAV 7:

Es wurden 300 mg (0.98 mmol) 6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyl-2-benzopyryllium-tetrafluoroborat (**53b**) und 121 mg (0.98 mmol) *p*-Anisol in 4 mL Eisessig gelöst und 12 h bei RT gerührt. Man saugte den weißen Feststoff ab und wusch ihn mit Et₂O. Das Lösungsmittel der Mutterlauge wurde entfernt, der Rückstand in MeOH aufgenommen und an Sephadex-LH20-Material mit MeOH als Eluent chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wurde mit dem Niederschlag vereinigt und aus Methanol/Et₂O umkristallisiert.

AAV 8:

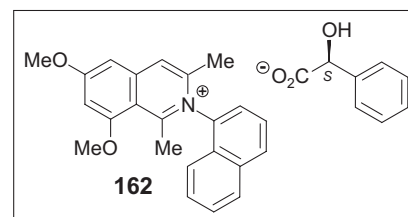
200 mg (0.628 mmol) 6,8-Dimethoxy-1,3-dimethyl-2-benzopyrylliumtetrafluoroborat (**53b**) wurden in 5 ml Eisessig gelöst, mit 57.9 mg (0.314 mmol) Benzidin versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion gab man zur Suspension 5 mL Et₂O, saugte den ausgefallenen Feststoff ab und wusch mit Et₂O nach. Das Lösungsmittel der Mutterlauge wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand an Sephadex-LH20 säulenchromatographisch gereinigt (Methanol + 5% Trifluoressigsäure). Die beiden Feststoffe wurden vereinigt und aus Aceton/Et₂O/*n*-Hexan umkristallisiert.

AAV 9:

100 mg (423 µmol) Diketon **51** löste man in 5 mL Acetonitril und 1 mL Milchsäure und gab anschließend 56.7 mg (423 µmol) 1-Aminonaphthalin zu. Die Reaktionsmischung erhitzte man 5 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt an Sephadex-LH20-Material mit Methanol als Laufmittel chromatographiert.

N-(1'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniummandelat (**162**)

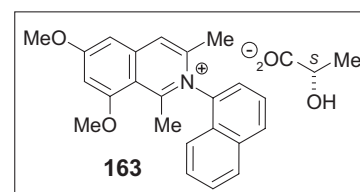
Braunes Öl.

Ausbeute: 96.7 mg (195 μ mol, 46%). $\alpha_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).IR (Film): $\tilde{\nu} = 3421$ (br), 2953 (w), 2849 (w), 1734 (m), 1643 (m), 1618 (s), 1562 (m), 1467 (w), 1409 (m), 1389 (m), 1293 (w), 1207 (m), 1174 (w), 1101 (w), 788 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11$ (s, 3 H, Me), 2.81 (s, 3 H, Me), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.10 (s, 3 H, OMe), 4.83 (m, 1 H, CH), 6.63 (s, 1 H, Ar-H), 6.81 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.99 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.05 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.12 (s, 1 H, Ar-H), 7.43 (d, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.51 (m, 2 H, Ar-H), 7.60 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.10 (s, 1 H, Ar-H), 8.12 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

MS (ESI, positiv): 344.4 $[\text{M}]^+$.HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 344.16451, gef. 344.16693.*N*-(1'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumlactat (**163**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 69.7 mg (161 μ mol, 38%). $\alpha_D^{20} = -8^\circ$ ($c = 0.01$, MeOH).IR (Film): $\tilde{\nu} = 3419$ (br), 2948 (w), 2849 (w), 1732 (m), 1643 (m), 1610 (s), 1562 (m), 1411 (m), 1389 (m), 1293 (w), 1207 (m), 1180 (w), 1099 (w), 788 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, Me), 2.13 (s, 3 H, Me), 2.79 (s, 3 H, Me), 3.96 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 4.28 (m, 1 H, CH), 6.61 (s, 1 H, Ar-H), 6.89

(d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.12 (s, 1 H, Ar-H), 7.38 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.51 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.65 (m, 2 H, Ar-H), 7.71 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.02 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.13 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.88$ (Me), 20.54 (Me), 21.27 (Me), 57.40 (OMe), 57.51 (OMe), 68.10 (CHOH), 100.4, 103.8, 116.9, 121.6, 124.0, 125.9, 127.0, 127.3, 129.3, 130.6, 130.8, 133.0, 136.2, 137.1, 138.1, 144.3, 146.2 (Ar-C), 163.6, 169.7 (Ar-COMe), 179.0 (C=O) ppm.

MS (ESI, positiv): 344.4 $[\text{M}]^+$.

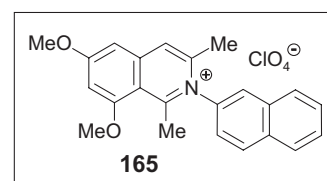
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 344.16451, gef. 344.16491.

N-(2'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**165**)

Beige Plättchen.

Ausbeute: 199 mg (0.45 mmol, 48%).

Schmp.: >250 °C (Eisessig/ Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3426$ (w), 1644 (m), 1613 (m), 1561 (m), 1462 (w), 1387 (m), 1287 (w), 1217 (m), 1174 (w), 1093 (s), 859 (w), 749 (w), 621 (w), 419 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.31$ (s, 3 H, Me), 2.93 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.09 (s, 3 H, OMe), 6.73 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.03 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.45 (dd, $J = 2.0, 8.84$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.69 (m, 2 H, Ar-H), 7.95 (s, 1 H, Ar-H), 8.06 (m, 3 H, Ar-H), 8.17 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.04$ (Me), 24.35 (Me), 57.39 (OMe), 57.44 (OMe), 100.0, 103.3, 112.6, 116.4, 123.6, 123.8, 126.8, 128.9, 129.0, 129.4, 129.6, 132.3, 134.1, 134.3, 137.3, 143.4, 145.2 (Ar-C), 162.3, 168.2 (Ar-C-OMe) ppm.

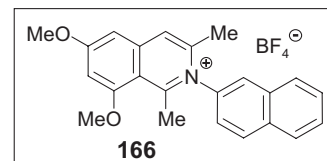
EI-MS: m/z (%) = 357 (6), 344 (2) $[\text{M}]^+$, 343 $[\text{M}-1]^+$, 342 (32) $[\text{M}-2]^+$, 341 (100) $[\text{M}-3]^+$, 312 $[\text{M}-\text{OCH}_3-2]^+$, 298 (22), 283 (29), 254 (19), 170 (21), 127 (33), 50 (61), 44 (19).

CHNS $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$ (443.87): ber. C 62.24, H 5.00, N 3.16; gef. C 61.75, H 4.94, N 3.00.

N-(2'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium-tetrafluoroborat (**166**)

Hellbrauner Feststoff.

Ausbeute: 426 mg (0.98 mmol, 99%).



Schmp.: 196°C (Eisessig/Et₂O).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3441 (br), 3279 (br), 1692 (w), 1642 (m), 1609 (s), 1563 (s), 1405 (s), 1338 (w), 1290 (w), 1213 (m), 1169 (w), 1110 (w), 1051 (w), 927 (w), 798 (w), 435 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3 H, Me), 2.95 (s, 3 H, Me), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.72 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.06 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.41 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.69 (m, 2 H, Ar-H), 8.00 (m, 4 H, Ar-H), 8.17 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.95 (Me), 24.26 (Me), 57.35 (OMe), 57.46 (OMe), 100.2, 103.3, 113.1, 120.2, 123.5, 123.9, 124.7, 125.7, 126.8, 128.9, 129.0, 129.4, 129.5, 132.3, 134.3, 139.4, 145.2 (Ar-C), 162.3, 168.6 (Ar-C-OMe) ppm.

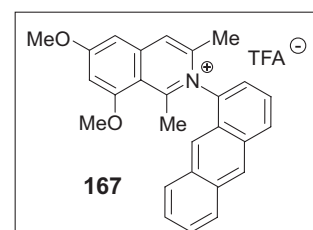
EI-MS: *m/z* (%) = 345 (11) [M+1]⁺, 344 (10) [M]⁺, 331 (24) [M-CH₃+1], 330 (100) [M-CH₃], 315 (13) [M-OCH₃+1]⁺, 314 (12) [M-OCH₃]⁺, 165 (11), 127 (12), 49 (12).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₂NO₂ 344.16505, gef. 344.16687.

N-(1'-Anthracenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**167**)

Dunkelbraunes Öl.

Ausbeute: 471 mg (0.93 mmol, 95%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (br), 1678 (s), 1643 (m), 1611 (s), 1560 (m), 1457 (m), 1389 (s), 1288 (w), 1199 (s), 1171 (s), 1129 (m), 1027 (w), 881 (w), 835 (w), 800 (w), 736 (w), 720 (w), 473 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3 H, Me), 2.88 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.13 (s, 3 H, OMe), 6.81 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.16 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.50-7.65 (m, 4 H, Ar-H), 7.70 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.83 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (s, 1 H, Ar-H), 8.09 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.33 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.68 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.39$ (Me), 22.99 (Me), 57.00 (OMe), 57.12 (OMe), 99.81, 119.3, 123.7, 124.8, 125.9, 126.1, 127.6, 127.9, 128.5, 128.6, 129.0, 132.1, 132.5, 133.1, 133.6, 135.8, 143.2, 145.2, 159.9, 160.5, 162.0, 168.5, 169.5 (Ar-C) ppm.

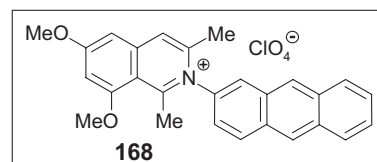
EI-MS: m/z (%) = 395 (31) $[\text{M}+1]^+$, 394 (100) $[\text{M}]^+$, 380 (39) $[\text{M}-\text{Me}+1]$, 379 (57) $[\text{M}-\text{Me}]$, 362 (34), 336 (10), 318 (7), 306 (4), 291 (3), 202 (4), 197 (9), 189 (15), 178 (13), 151 (10), 145 (5), 69 (3), 44 (2).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 394.18016, gef. 394.1801.

N-(2'-Anthracenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**168**)

Rotbraune Nadeln.

Ausbeute: 341 mg (0.69 mmol, 74%).



Schmp.: 152 °C (Eisessig/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3421$ (br), 2929 (m), 1606 (m), 1458 (m), 1384 (m), 1204 (m), 1159 (m), 1024 (s), 473 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3 H, Me), 2.96 (s, 3 H, Me), 3.95 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 6.91 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.30 (dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.55 (m, 2 H, Ar-H), 7.93 (s, 1 H, Ar-H), 8.05 (m, 2 H, Ar-H), 8.19 (d, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.26 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.54 (s, 1 H, Ar-H), 8.59 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.59$ (Me), 23.96 (Me), 57.03 (OMe), 57.08 (OMe), 99.69, 102.9, 115.9, 122.4, 123.5, 127.1, 127.2, 127.4, 127.5, 128.6, 128.7, 128.8, 130.8, 131.0, 132.6, 133.1, 133.5, 136.3, 143.0, 144.8, 159.4, 161.9, 167.8 (Ar-C) ppm.

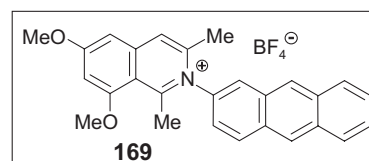
EI-MS: m/z (%) = 394 (37) $[M]^+$, 392 (34) $[M-2]^+$, 391 (40) $[M-3]^+$, 379 (39) $[M-CH_3]^+$, 378 (22) $[M-CH_3-1]^+$, 377 (15) $[M-CH_3-2]$, 376 (13) $[M-CH_3-3]$, 349 (15), 333 (10), 195 (27), 193 (81), 152 (24), 50 (21), 44 (67) 43 (100).

HRMS (ESI): ber. für $C_{27}H_{24}NO_2$ 394.18016, gef. 394.18040.

N-(2'-Anthracenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**169**)

Grünes Pulver.

Ausbeute: 444 mg (0.92 mmol, 94%).



Schmp.: 150 °C (Eisessig/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3412 (br), 1707 (m), 1644 (m), 1612 (s), 1560 (m), 1457 (m), 1388 (s), 1287 (w), 1215 (m), 1197 (w), 1173 (w), 1086 (s), 1031 (w), 940 (w), 888 (w), 749 (w), 622 (m), 465 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3 H, Me), 2.99 (s, 3 H, Me), 4.00 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.30 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.67 (m, 2 H, Ar-H), 7.96 (s, 1 H, Ar-H), 8.06 (m, 2 H, Ar-H), 8.15 (d, ⁴ J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-H), 8.30 (d, ³ J = 9.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.58 (s, 1 H, Ar-H), 8.62 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.85 (Me), 24.22 (Me), 57.35 (OMe), 57.45 (OMe), 100.1, 103.2, 116.2, 122.7, 123.8, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.1, 131.1, 131.3, 133.0, 133.5, 133.8, 136.7, 143.4, 145.2, 159.6, 162.2, 168.2 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 393 (10) $[M-1]$, 392 (34) $[M-2]$, 391 (100) $[M-3]$, 379 (5) $[M-CH_3]$, 378 (6) $[M-CH_3-1]$, 377 (11) $[M-CH_3-2]$, 376 (26) $[M-CH_3-3]$, 348 (11), 333 (22), 196 (32), 152 (26), 50 (53), 44 (31).

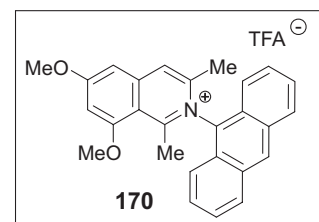
HRMS (ESI): ber. für $C_{27}H_{24}NO_2$ 394.18016, gef. 394.18382.

N-(5'-Anthracenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**170**)

Braunes Pulver.

Ausbeute: 189 mg (0.37 mmol, 39%).

Schmp.: >250 °C (Zers.; Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 (br), 1778 (m), 1644 (s), 1612 (s), 1562 (s), 1389 (s), 1285 (m), 1214 (s), 741 (m), 704 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.94 (s, 3 H, Me), 2.68 (s, 3 H, Me), 3.99 (s, 3 H, OMe), 4.13 (s, 3 H, OMe), 6.72 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.80 (d, 4J = 1.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.11 (m, 2 H, Ar-H), 7.67 (m, 4 H, Ar-H), 8.25 (m, 3 H, Ar-H), 8.82 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.55 (Me), 21.95 (Me), 56.92 (OMe), 57.25 (OMe), 100.2, 103.3, 115.7, 119.9, 124.3, 126.8, 127.1, 129.4, 129.8, 130.6, 131.3, 131.6, 143.3, 145.3, 159.8, 161.8, 168.7 (Ar-C) ppm.

MS (ESI, positiv): m/z = 394.5 $[\text{M}]^+$.

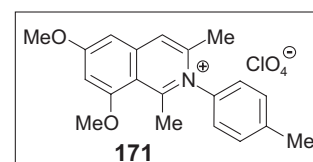
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 394.18016, gef. 394.18015.

N-(4'-Tolyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**171**)

Hellgraue Plättchen.

Ausbeute: 329 mg (0.81 mmol, 86%).

Schmp.: >250 °C (MeOH/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (br), 1648 (m), 1608 (s), 1560 (m), 1389 (s), 1286 (w), 1214 (m), 1095 (s), 622 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.31 (s, 3 H, Me), 2.52 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 4.0 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.70 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H,

Ar-H), 7.24 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.47 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.07$ (Me), 22.94 (Me), 24.14 (Me), 57.37 (OMe), 57.45 (OMe), 100.1, 103.2, 116.3, 123.8, 126.8, 132.4, 137.7, 142.2, 143.3, 145.1, 159.7, 162.2, 168.1 (Ar-C) ppm.

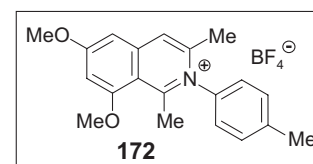
EI-MS: m/z (%) = 308 (11) $[\text{M}]^+$, 305 (56), 293 (28) $[\text{M-Me}]^+$, 292 (60), 277 (21) $[\text{M-OMe}]^+$, 276 (63), 261 (25), 248 (12), 202 (14), 145 (11), 138 (12), 122 (7), 108 (13), 50 (100), 44 (44).

CHNS $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{Cl}$ (407.84): ber. C 58.90, H 5.44, N 3.43; gef. C 58.64, H 5.36, N 3.37.

N-(4'-Tolyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**172**)

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 376 mg (0.95 mmol, 97%).



Schmp.: >250 °C (Eisessig/ Et_2O).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3431$ (br), 2927 (w), 1640 (w), 1593 (s), 1580 (s), 1526 (w), 1459 (w), 1428 (w), 1408 (m), 1346 (w), 1285 (w), 1203 (m), 1151 (s), 1056 (w), 1021 (w), 928 (w), 828 (w), 784 (m), 770 (m), 466 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (s, 3 H, Me), 2.50 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 4.00 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 6.91 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.03 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.23 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.47 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.93 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.05$ (Me), 22.82 (Me), 24.05 (Me), 57.35 (OMe), 57.46 (OMe), 100.1, 103.2, 116.1, 123.8, 126.8, 132.4, 137.6, 142.2, 143.4, 145.1, 159.5, 162.1, 168.2 (Ar-C) ppm.

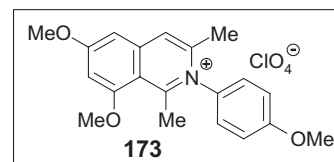
EI-MS: m/z (%) = 309 (3) $[\text{M}+1]^+$, 308 (14) $[\text{M}]^+$, 307 (69) $[\text{M}-1]$, 306 (100) $[\text{M}-2]$, 293 (16) $[\text{M-CH}_3]$, 292 (78) $[\text{M-CH}_3-1]$, 277 (20) $[\text{M-OCH}_3]^+$, 276 (84) $[\text{M-OCH}_3-1]^+$, 261 (30), 202 (19), 138 (23), 108 (13), 49 (21), 44 (8).

CHNS C₂₀H₂₂NO₂BF₄ (395.20): ber. C 60.78, H 4.85, N 3.54; gef. C 60.24, H 5.27, N 3.53.

N-(4'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**173**)

Dunkelbraunes Öl.

Ausbeute: 300 mg (0.71 mmol, 76%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3428 (br), 1643 (s), 1613 (s), 1561 (w), 1508 (m), 1461 (w), 1388 (m), 1287 (w), 1251 (w), 1214 (m), 1170 (m), 1095 (s), 841 (w), 439 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 3.93 (s, 3 H, OMe), 4.04 (s, 3 H, OMe), 4.10 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.10 (d, ⁴J = 2.2, 1 H, Ar-H), 7.18 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.32 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H, Ar-H), 8.03 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.93 (Me), 24.08 (Me), 56.58 (OMe), 57.33 (OMe), 57.50 (OMe), 100.1, 103.2, 116.1, 116.9, 117.2, 123.9, 128.3, 132.7, 143.4, 145.8, 159.8, 161.8, 168.2 (Ar-C) ppm.

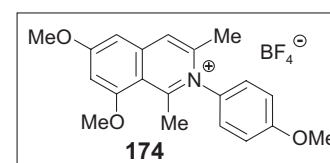
MS (ESI, positiv): m/z = 324.4 [M]⁺.

HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₂₂NO₃ 324.15942, gef. 324.15991.

N-(4'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**174**)

Hellbraune Nadeln.

Ausbeute: 336 mg (0.81 mmol, 83%).



Schmp.: 163 °C (MeOH/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 1691 (s), 1642 (m), 1611 (s), 1561 (w), 1509 (m), 1459 (w), 1389 (m), 1301 (w), 1253 (w), 1215 (m), 1199 (s), 1170 (s), 1113 (m), 1036 (w), 843 (w), 799 (w), 718 (w), 564 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 3.91 (s, 3 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 6.72 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.94 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.15 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.24 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.00 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.92$ (Me), 23.77 (Me), 56.58 (OMe), 57.34 (OMe), 57.51 (OMe), 100.1, 103.2, 116.1, 116.9, 123.9, 128.3, 132.6, 143.3, 145.7, 159.8, 161.8, 162.0, 168.2 (Ar-C) ppm.

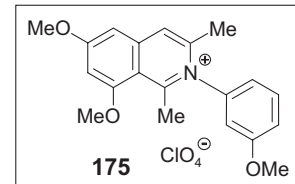
EI-MS: m/z (%) = 324 (100) $[\text{M}]^+$, 323 (52) $[\text{M}-1]^+$, 322 (42) $[\text{M}-2]^+$, 310 (5) $[\text{M}-\text{CH}_3]$, 309 (25) $[\text{M}-\text{CH}_3-1]$, 308 (91) $[\text{M}-\text{CH}_3-2]^+$, 294 (14) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 293 (16) $[\text{M}-\text{OCH}_3-1]^+$, 292 (71) $[\text{M}-\text{OCH}_3-2]^+$, 264 (21) $[\text{M}-2\times\text{OCH}_3]^+$, 261 (17), 202 (18), 161 (13), 121 (21), 69 (31), 59 (13), 51 (10), 45 (30), 44 (23).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 324.15997, gef. 324.16211.

N-(3'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**175**)

Gelb-braunes Öl.

Ausbeute: 289 mg (0.68 mmol, 73%).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ (br), 1645 (s), 1608 (s), 1562 (s), 1489 (m), 1387 (s), 1325 (w), 1288 (m), 1217 (s), 1093 (s), 859 (m), 622 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3 H, Me), 2.93 (s, 3 H, Me), 3.91 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.87 (dd, $J = 1.4, 7.83$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.96 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.09 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.16 (dd, $J = 1.9, 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.55 (t, $J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.76 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.75$ (Me), 24.08 (Me), 56.97 (OMe), 57.38 (OMe), 99.90, 103.3, 112.6, 116.3, 118.2, 118.7, 123.7, 132.3, 141.2, 143.3, 144.9, 162.3, 162.5, 168.1 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 324 (13) $[M]^+$, 321 (100) $[M-3]^+$, 309 (31) $[M-CH_3]^+$, 306 (81) $[M-CH_3-2]^+$, 292 (38) $[M-OCH_3-1]^+$, 278 (10), 248 (13), 234 (7), 220 (10), 202 (8), 160 (25), 50 (14), 44 (16).

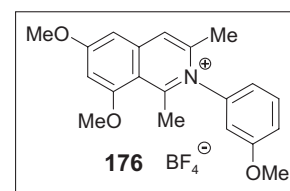
CHNS $C_{20}H_{22}ClNO_4$ (423.85): ber. C 56.68, H 5.23, N 3.30; gef. C 56.28, H 5.19, N 3.20.

N-(2'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**176**)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 296 mg (0.72 mmol, 73%).

Schmp.: 231°C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 1691 (s), 1642 (m), 1611 (s), 1561 (w), 1509 (m), 1459 (w), 1389 (m), 1301 (w), 1253 (w), 1215 (m), 1199 (s), 1170 (s), 1113 (m), 1036 (w), 843 (w), 799 (w), 718 (w), 564 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.29 (s, 3 H, Me), 2.88 (s, 3 H, Me), 3.82 (s, 3 H, OMe), 3.92 (s, 3 H, OMe), 4.01 (s, 3 H, OMe), 6.62 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.79 (dm, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.98 (t, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.09 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.49 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.63 (Me), 23.97 (Me), 56.88 (OMe), 57.33 (OMe), 57.39 (OMe), 99.98, 103.2, 112.5, 116.2, 118.1, 118.6, 123.7, 132.4, 143.4, 144.9, 145.8 (Ar-C), 162.2, 162.5, 168.1 (Ar-C-OMe) ppm.

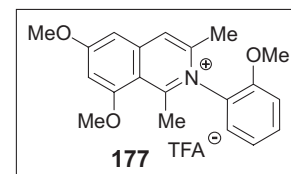
EI-MS: m/z (%) = 324 (18) $[M]^+$, 323 (52) $[M-1]^+$, 322 (91) $[M-2]^+$, 310 (100) $[M-CH_3]$, 309 (13) $[M-CH_3-1]$, 308 (54) $[M-CH_3-2]^+$, 294 (13) $[M-OCH_3]^+$, 293 (19) $[M-OCH_3-1]^+$, 292 (51) $[M-OCH_3-2]^+$, 277 (13), 264 (13) $[M-2xOCH_3]^+$, 205 (12), 202 (13), 161 (15), 102 (13), 49 (35), 44 (7).

HRMS (ESI): ber. für $C_{20}H_{22}NO_2$ 324.15997, gef. 324.16211.

N-(2'-Methoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**177**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 256 mg (0.59 mmol, 62%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 2921 (m), 2851 (w), 1680 (s), 1643 (s), 1612 (s), 1557 (w), 1500 (w), 1462 (m), 1391 (m), 1391 (m), 1287 (w), 1202 (s), 1127 (s), 801 (w), 466 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.28 (s, 3 H, Me), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.89 (s, 3 H, OMe), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.73 (d, 2J = 1.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.00 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.18 (dd, J = 0.9, 8.46 Hz, 1 H, Ar-H), 7.28 (dd, J = 1.0, 8.43 Hz, 1 H, Ar-H), 7.32 (dt, J = 1.8, 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.98 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.98 (Me), 22.99 (Me), 57.49 (OMe), 100.1, 103.2, 109.6, 113.7, 115.9, 123.4, 123.8, 128.2, 128.3, 133.7, 139.8, 143.5, 145.3, 153.4, 159.8, 162.1, 168.4 (Ar-C) ppm.

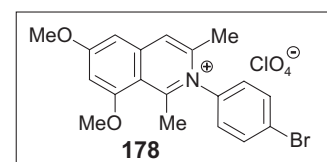
EI-MS: m/z (%) = 325 (21) $[\text{M}+1]^+$, 324 (100) $[\text{M}]^+$, 310 (11) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 294 (10) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 278 (19), 162 (12), 69 (30), 59 (25), 44 (27).

HRMS ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 324.15942, gef. 312.15993.

N-(4'-Bromphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**178**)

Braunes Harz.

Ausbeute: 327 mg (0.69 mmol, 74%).



Schmp.: 62 °C (MeOH/Et₂O).

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3418 (br), 1644 (m), 1612 (s), 1561 (s), 1485 (w), 1404 (s), 1288 (w), 1214 (m), 1171 (w), 1112 (w), 1013 (w), 842 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, Me), 2.90 (s, 3 H, Me), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 6.63 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.93 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.38 (dd, $J = 2.0, 6.57$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.82 (dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.84 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.55$ (Me), 23.93 (Me), 56.88 (OMe), 56.92 (OMe), 99.41, 102.8, 116.9, 123.7, 125.6, 128.6, 134.6, 138.6, 142.9, 144.1, 156.2, 161.9, 167.8 (Ar-C) ppm.

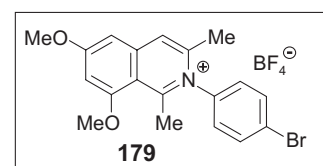
EI-MS: m/z (%) = 372 (6) $[\text{M}]^+$, 371 (16) $[\text{M}-1]^+$, 356 (4), 340 (4), 311 (2), 261 (1), 216 (2), 202 (2), 171 (6), 93 (13), 52 (30), 50 (98), 44 (100).

CHNS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{BrCl}$ (472.71): ber. C 48.28, H 4.05, N 2.96; gef. C 47.82, H 4.05, N 2.98.

N-(4'-Bromphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**179**)

Gelbe Sterne.

Ausbeute: 416 mg (0.91 mmol, 92%).



Schmp.: 165°C (Eisessig/ Et_2O).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3417$ (br), 1643 (s), 1612 (s), 1559 (s), 1484 (w), 1406 (m), 1289 (w), 1214 (m), 1171 (w), 1112 (m), 1065 (m), 841 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.29$ (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 3.99 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.99 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.38 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.82 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.91 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.89$ (Me), 24.17 (Me), 57.38 (OMe), 57.42 (OMe), 100.0, 103.3, 116.1, 123.8, 126.1, 129.1, 135.1, 139.0, 143.4, 144.8, 159.5, 162.2, 168.3 (Ar-C) ppm.

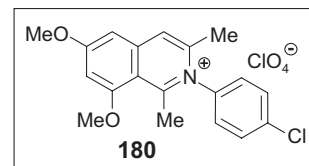
EI-MS: m/z (%) = 374 (12) $[\text{M}+2]^+$, 372 (67) $[\text{M}]^+$, 360 (57) $[\text{M}-\text{Me}+2]^+$, 358 (100) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 342 (82), 340 (74), 314 (7), 312 (6), 292 (11), 276 (7), 261 (24), 234 (15), 218 (15), 202 (39), 187 (8), 173 (7), 146 (18), 138 (16), 115 (9), 95 (15), 93 (12), 76 (8), 43 (31).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$ 372.05937, gef. 372.05926.

N-(4'-Chlorphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**180**)

Braunes Harz.

Ausbeute: 296 mg (0.69 mmol, 74%).



Schmp.: 71°C (MeOH/PE).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 339 (br), 1643 (m), 1612 (m), 1561 (w), 1386 (m), 1217 (m), 1088 (s), 626 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 4.03 (s, 6 H, OMe), 6.69 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 6.93 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.65 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.86 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.46 (Me), 23.73 (Me), 56.86 (OMe), 56.89 (OMe), 99.43, 102.7, 115.8, 123.2, 128.4, 131.6, 137.5, 138.0, 142.9, 144.1, 159.3, 161.8, 167.8 ppm.

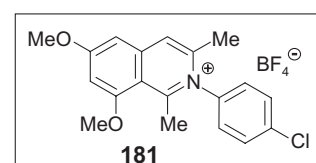
EI-MS: m/z (%) = 328 (19) $[\text{M}]^+$, 325 (87) $[\text{M}-3]^+$, 312 (23) $[\text{M}-\text{CH}_3-1]^+$, 310 (27) $[\text{M}-\text{CH}_3-3]$, 296 (39) $[\text{M}-\text{OCH}_3-2]^+$, 282 (13), 267 (18), 252 (16), 217 (28), 202 (19), 153 (27), 128 (75), 69 (41), 67 (99), 50 (66), 44 (100).

CHNS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Cl}_2$ (428.26): ber. C 53.29, H 4.47, N 3.27; gef. C 52.82, H 4.39, N 3.37.

N-(4'-Chlorphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**181**)

Graue Plättchen.

Ausbeute: 263 mg (0.63 mmol, 97%).



Schmp.: 247°C (MeOH/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3321 (br), 1644 (s), 1613 (s), 1561 (s), 1489 (m), 1468 (m), 1387 (s), 1288 (w), 1217 (s), 1175 (w), 1113 (s), 1090 (s), 1061 (s), 1036 (s), 839 (w), 710 (w), 520 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): $\delta = 1.98$ (s, 3 H, Me), 2.39 (s, 3 H, Me), 4.12 (s, 6 H, OMe), 7.03 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.19 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.82 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.02 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.93$ (Me), 23.57 (Me), 57.37 (OMe), 57.43 (OMe), 100.1, 103.2, 116.1, 123.9, 128.9, 132.1, 138.0, 138.6, 143.4, 144.9, 159.5, 162.2, 168.3 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 328 (14) $[\text{M}]^+$, 326 (16) $[\text{M}-2]^+$, 316 (41), 314 (100), 298 (16), 296 (21), 261 (8), 256 (6), 233 (2), 202 (4), 164 (4), 146 (3), 111 (4), 102 (3), 75 (3), 49 (6).

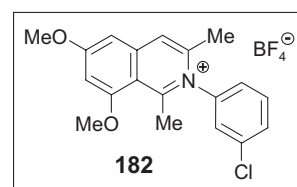
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$ 328.10988, gef. 328.10997.

N-(3'-Chlorphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**182**)

Beige Plättchen.

Ausbeute: 59.1 mg (0.14 mmol, 87%).

Schmp.: > 250 °C (Eisessig/ Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 3076 (w), 2989 (w), 2945 (w), 1643 (m), 1613 (s), 1588 (w), 1562 (w), 1464 (w), 1407 (w), 1390 (s), 1336 (w), 1290 (w), 1216 (m), 1216 (s), 1177 (m), 1094 (m), 1058 (s), 1000 (w), 893 (w), 865 (w), 801 (w), 701 (w), 612 (w), 522 (w), 475 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.13$ (Me), 2.79 (Me), 3.88 (OMe), 3.92 (OMe), 6.60 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.86 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.21 (m, 1 H, Ar-H), 7.28 (s, 1 H, Ar-H), 7.51 (m, 1 H, Ar-H), 7.52 (m, 1 H, Ar-H), 7.72 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.67$ (Me), 27.58 (Me), 55.50 (OMe), 56.47 (OMe), 99.80, 103.3, 123.5, 128.9, 130.59, 131.4, 132.3, 133.5, 143.4, 144.4, 145.2, 159.8, 162.5, 163.3, 169.0 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 328 (43) $[\text{M}]^+$, 327 (61) $[\text{M}-1]^+$, 326 (100) $[\text{M}-2]^+$, 312 (54), 298 (33), 297 (18) $[\text{M-OMe}]^+$, 291 (10), 261 (18), 202 (16), 146 (30), 138 (17), 108 (11), 49 (16).

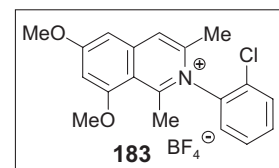
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$ 328.10988, gef. 328.10993.

N-(2'-Chlorphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**183**)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 61.2 mg (0.15 mmol, 90%).

Schmp.: 165 °C (MeOH/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ 3413 (br), 2941 (w), 1643 (m), 1611 (s), 1560 (s), 1507 (m), 1457 (m), 1388 (s), 1288 (m), 1214 (s), 1170 (m), 1036 (s), 932 (w), 840 (m), 521 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2.30 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 4.08 (s, 3 H, OMe), 4.11 (s, 3 H, OMe), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.50 (m, 1 H, Ar-H), 7.62 (m, 2 H, Ar-H), 7.71 (m, 1 H, Ar-H), 7.95 (s, 3 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 21.77 (Me), 22.83 (Me), 57.39 (OMe), 57.42(OMe), 99.80, 103.3, 123.5, 128.9, 130.59, 130.9, 132.3, 133.5, 143.4, 144.4, 144.8, 159.8, 162.5, 163.3, 169.0 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 328 (7) [M]⁺, 327 (8) [M-1]⁺, 316 (23), 314 (59), 293 (22) [M-Cl]⁺, 292 (100), 277 (29), 262 (8), 234 (18), 218 (5), 204 (6), 191 (3), 164 (3), 146 (6), 138 (8), 108 (4), 102 (5), 75 (4), 49 (7).

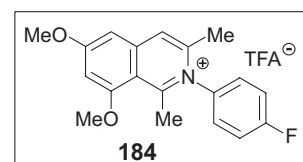
HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₁₉ClNO₂ 328.10988, gef. 328.10967.

N-(4'-Fluorphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**184**)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 127 mg (0.30 mmol, 91%).

Schmp.: 216 °C (*n*-Hexan/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3043 (w), 2947 (w), 2361 (w), 1695 (s), 1644 (m), 1612 (m), 1561 (m), 1509 (s), 1465 (w), 1389 (s), 1290 (w), 1217 (s), 1194 (s), 1173 (m), 1111 (s), 1043 (w), 849 (m), 812 (m), 795 (w), 714 (w), 420 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, Me), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.96 (s, 3 H, OMe), 3.98 (s, 3 H, OMe), 6.62 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (m, 2 H, Ar-H), 7.47 (m, 2 H, Ar-H), 7.87 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.83$ (Me), 24.08 (Me), 57.31 (OMe), 99.83, 103.2, 116.0, 118.9, 119.1, 123.5 (Ar-C), 129.4 (d, $^2J = 8.8$ Hz, CF_3), 135.9 (d, $^2J = 3.8$ Hz, Ar-CF), 143.2, 144.9, 159.8 (Ar-C), 160.7 (q, $^3J = 33.7$ Hz, COCF_3), 162.2, 162.8, 165.3, 168.4 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 312 (11) $[\text{M}]^+$, 311 (45) $[\text{M}-1]^+$, 310 (60) $[\text{M}-2]^+$, 298 (2) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 297 (11) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 296 (67) $[\text{M}-\text{Me}-2]^+$, 282 (6) $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 281 (21) $[\text{M}-\text{OMe}-1]^+$, 280 (100) $[\text{M}-\text{OMe}-2]^+$, 252 (26), 202 (15), 148 (14), 117 (19), 69 (37), 45 (50), 44 (7).

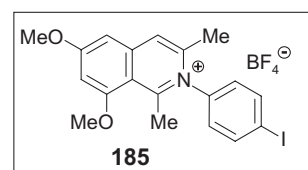
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{F}$ 312.13943, gem. 312.13942.

N-(4'-Iodphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**185**)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 77.1 mg (0.15 mmol, 93%).

Schmp.: 181°C (Eisessig/ Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423$ (br), 1644 (m), 1612 (s), 1560 (m), 1482 (w), 1387 (s), 1288 (w), 1216 (m), 1172 (m), 1056 (s), 836 (w), 520 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.25$ (s, 3 H, Me), 2.88 (s, 3 H, Me), 3.98 (s, 3 H, OMe), 3.99 (s, 3 H, OMe), 6.67 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.93 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.17 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.83 (s, 1 H, Ar-H), 8.00 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.39$ (Me), 23.66 (Me), 56.86 (OMe), 97.23, 99.49, 102.7, 115.7, 123.2, 128.6, 139.3, 140.6, 142.9, 144.1, 159.0, 161.7, 167.8 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 420 (12) $[\text{M}]^+$, 405 (12) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 398 (23) $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 388 (100), 277 (12), 261 (31), 234 (12), 218 (12), 202 (17), 146 (19), 142 (18), 138 (25), 123 (13), 108 (13), 76 (10), 49 (20), 44 (20).

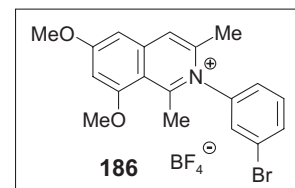
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{INO}_2$ 420.04550, gem. 420.04514.

N-(2'-Bromphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**186**)

Beiger Feststoff.

Ausbeute: 102 mg (0.22 mmol, 68%).

Schmp.: > 250 °C (Eisessig/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 1642 (s), 1611 (s), 1561 (m), 1467 (w), 1388 (s), 1290 (w), 1220 (s), 1179 (w), 1083 (s), 867 (w), 798 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3 H, Me), 2.94 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.09 (s, 3 H, OMe), 6.73 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.11 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.56 (m, 1 H, Ar-H), 7.65 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.69 (m, 1 H, Ar-H), 7.84 (m, 1 H, Ar-H), 8.02 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.47 (Me), 23.76 (Me), 56.86 (OMe), 56.95 (OMe), 99.59, 102.9, 115.5, 123.4, 124.4, 126.2, 129.4, 132.8, 134.6, 140.6, 142.9, 144.2, 158.8, 161.7, 168.0 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 372/370 (100/93) [M]⁺, 358/356 (48/49) [M-Me]⁺, 342/340 (90/90) [M-OMe], 292 (15) [M-Br]⁺, 261 (29), 233 (16), 218 (15), 202 (25), 146 (59), 138 (57), 123 (21), 49 (24).

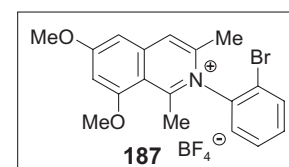
HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₁₉BrNO₂ 372.05937, gef. 372.05937.

N-(2'-Bromphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**187**)

Gelber Feststoff.

Ausbeute: 112.8 mg (0.25 mmol, 75%)

Schmp.: 155 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3419 (br), 1655 (s), 1610 (s), 1539 (w), 1410 (w), 1221 (w), 1083 (s), 1027 (s) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.27$ (s, 3 H, Me), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.96 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 6.78 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.18 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.54 (dt, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.73 (dt, $J = 1.3, 7.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.92 (dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (s, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.31$ (Me), 23.17 (Me), 57.40 (OMe), 57.56 (OMe), 100.3, 103.4, 116.0, 120.8, 124.2, 130.1, 131.5, 133.4, 135.1, 139.2, 143.7, 144.5, 159.4, 162.4, 168.7 (Ar-C) ppm.

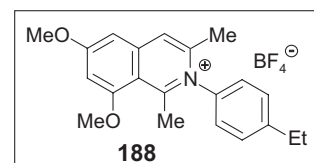
EI-MS: m/z (%) = 374 (15) $[\text{M}]^+$, 365 (68) $[\text{M}-1]^+$, 364 (85) $[\text{M}-2]^+$, 352 (8) $[\text{M-Me}]^+$, 351 (13) $[\text{M-Me}-1]^+$, 350 (56) $[\text{M-Me}-2]^+$, 336 (42) $[\text{M-OMe}]^+$, 335 (25) $[\text{M-OMe}-1]^+$, 334 (100) $[\text{M-OMe}-2]^+$, 322 (30), 321 (21), 320 (10), 261 (41), 202 (30), 144 (16), 102 (26), 49 (43), 44 (31).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$ 372.05937, gef. 372.05921.

N-(4'-Ethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluorborat (**188**)

Beige Blättchen.

Ausbeute: 96.4 mg (0.24 mmol, 72%).



Schmp.: 181°C (Zers.; MeOH/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3281$ (br), 2967 (w), 1644 (s), 1609 (s), 1559 (s), 1507 (w), 1467 (m), 1387 (s), 1288 (m), 1216 (s), 1197 (m), 1170 (w), 1112 (s), 1032 (s), 967 (w), 933 (w), 855 (w), 836 (w), 729 (w), 602 (w), 533 (w), 519 (w), 483 (w), 455 (w), 433 (w), 412 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.30$ (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3 H, Me), 2.23 (s, 3 H, Me), 2.67 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, CH₂), 2.91 (s, 3 H, Me), 3.99 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.69 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.24 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.48 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.92 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.35$ (Me), 22.31 (Me), 23.59 (Me), 28.78 (CH₂), 56.87 (OMe), 56.96 (OMe), 99.66, 102.6, 115.6, 123.2, 126.3, 130.7, 137.2, 142.8, 144.6, 147.8, 159.1 161.6, 167.7 (Ar-C) ppm.

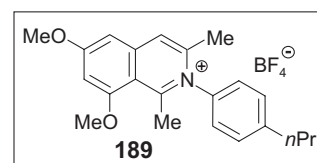
EI-MS: m/z (%) = 322 (7) $[M]^+$, 320 (15) $[M-2]^+$, 309 (21), 308 (100), 306 (14), 290 (15), 277 (3), 261 (5), 250 (3), 234 (2), 202 (10), 161 (5), 146 (7), 131 (1), 103 (2), 91 (2), 49 (4).

HRMS (ESI): ber. für $C_{21}H_{24}NO_2$ 322.18016, gef. 322.18039.

N-(4'-*n*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**189**)

Hellgelbe Flocken.

Ausbeute: 115 mg (0.27 mmol, 83%).



Schmp.: 166 °C (MeOH/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3264 (br), 2933 (w), 1644 (m), 1612 (s), 1560 (s), 1508 (w), 1467 (w), 1387 (s), 1289 (w), 1217 (s), 1174 (m), 1037 (s), 862 (w), 607 (w), 573 (w), 517 (w), 508 (w), 459 (w), 427 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, ³ J = 8.4 Hz, 3 H, Me), 1.69 (s, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 2.22 (s, 3 H, Me), 2.68 (t, ³ J = 7.8 Hz, 2 H, CH₂), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.95 (s, 3 H, OMe), 4.01 (s, 3 H OMe), 6.70 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.23 (d, ³ J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.45 (d, ³ J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.92 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.97 (Me), 22.30 (Me), 23.58 (Me), 24.45 (CH₂), 37.84 (CH₂), 56.85 (OMe), 56.97 (OMe), 99.67, 102.7, 115.6, 123.3, 126.3, 131.2, 137.3, 142.9, 144.6, 146.4, 159.0, 161.6, 167.7 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 336 (11) $[M]^+$, 335 (10) $[M-1]^+$, 334 (15) $[M-2]^+$, 322 (100), 320 (13) $[M-Me-1]^+$, 306 (11) $[M-2xMe]^+$, 304 (14) $[M-OMe]^+$, 293 (5), 277 (4), 261 (4), 234 (2), 202 (3), 168 (3), 146 (4), 115 (2), 91 (4).

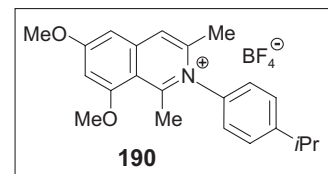
HRMS (ESI): ber. für $C_{22}H_{26}NO_2$ 336.19581, gef. 336.19549.

N-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**190**)

Gelbes Pulver.

Ausbeute: 129 mg (0.29 mmol, 88%).

Schmp.: 217 °C (MeOH/*n*-Hexan/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3473 (br), 2961 (s), 2872 (w), 2042 (w), 1647 (s), 1612 (s), 1562 (s), 1507 (m), 1462 (m), 1388 (s), 1339 (w), 1287 (s), 1252 (w), 1215 (s), 1198 (m), 1172 (m), 1067 (s), 1029 (s), 966 (w), 933 (w), 892 (w), 859 (m), 521 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (d, ³J = 6.95 Hz, 6 H, Me), 2.30 (s, 3 H, Me), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.07 (s, ³J = 6.8 Hz, 1 H, CH), 3.97 (s, 3 H, OMe), 4.06 (s, 3 H, OMe), 6.94 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.08 (d, ⁴J = 2.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.25 (d, ³J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.53 (d, ³J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 8.03 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.82 (Me), 24.09 (Me), 24.47 (Me), 34.67 (CH), 57.34 (OMe), 57.46 (OMe), 100.1, 103.3, 116.0, 120.6, 123.8 (Ar-C), 126.8 (d, CF₃), 129.9, 137.6, 143.2, 145.1, 153.1, 159.4 (A-C), 161.1 (q, C=O), 162.0, 168.3 (Ar-C) ppm.

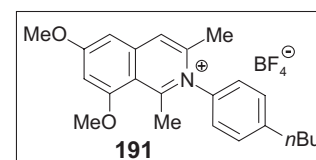
EI-MS: *m/z* (%) = 336 (34) [M]⁺, 335 (73) [M-1]⁺, 334 (94) [M-2]⁺, 322 (7) [M-CH₃]⁺, 321 (20) [M-CH₃-1]⁺, 320 (85) [M-CH₃-2]⁺, 306 (6) [M-OCH₃]⁺, 305 (30) [M-OCH₃-1]⁺, 304 (100) [M-OCH₃-2]⁺, 261 (40), 202 (19), 177 (35), 120 (80), 69 (38), 45 (46).

HRMS (ESI): ber. für C₂₂H₂₆NO₂ 336.19581, gem. 336.19621.

N-(4'-*n*-Butylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**191**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 58.3 mg (123 μ mol, 76%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 1719 (w), 1610 (s), 1455 (w), 1401 (m), 1161 (m), 1083 (s), 698 (s), 469 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, Me), 1.21 (s, 3 H, Me), 1.38 (quin, 3J = 7.3 Hz, 2 H, CH_2), 1.65 (quin, 3J = 7.3 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H, Me), 2.71 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H, CH_2), 2.88 (s, 3 H, Me), 3.97 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 6.68 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 6.95 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.18 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.45 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.86 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.06 (Me), 22.23 (Me), 22.52 (Me), 29.88 (CH_2), 33.38 (CH_2), 35.48 (CH_2), 56.80 (OMe), 56.83 (OMe), 99.37, 102.8, 123.1, 126.1, 131.2, 137.0, 142.7, 144.6, 146.8, 159.0, 161.6, 167.8 (Ar-C) ppm.

MS (ESI, positiv): 350.1 $[\text{M}]^+$.

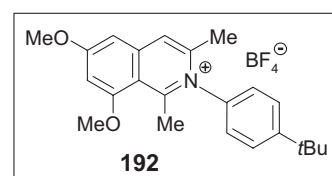
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ 350.21146, gem. 350.21135.

N-(4'-*tert*-Butylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**192**)

Hellbraune Plättchen.

Ausbeute: 124 mg (0.29 mmol, 88%).

Schmp.: 229 °C (*n*-Hexan/ CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3443 (br), 2966 (w), 1697 (s), 1692 (s), 1645 (m), 1614 (m), 1563 (m), 1509 (w), 1464 (w), 1390 (s), 1290 (w), 1216 (m), 1154 (s), 1042 (w), 934 (w), 851 (m), 812 (s), 796 (s), 714 (s), 602 (m), 566 (m), 523 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.84 (s, 9 H, Me), 2.22 (s, 3 H, Me), 2.87 (s, 3 H, Me), 3.95 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 6.63 (d, 4J = 1.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (s, 1 H, Ar-H), 7.24 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.64 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.98 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.25 (Me), 23.55 (Me), 31.34 (Me), 35.28 (CH), 56.81 (OMe), 56.88 (OMe), 99.48, 102.7, 115.4, 123.1, 125.9, 128.2, 136.8, 142.6, 144.5, 154.9, 158.9 (Ar-C), 161.5, 167.8 (Ar-C-OMe) ppm.

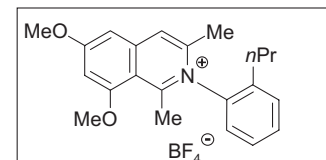
EI-MS: m/z (%) = 349 (63) $[\text{M}]^+$, 348 (87) $[\text{M}-1]^+$, 335 (21) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 334 (88) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 319 (29), 318 (100), 292 (20), 261 (25), 202 (19), 145 (18), 69 (22), 45 (27).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₈NO₂ 350.21146, gef. 350.21160.

N-(2'-*n*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**193**)

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 70.1 mg (0.17 mmol, 51%).



Schmp.: 149 °C (EtOAc/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413 (br), 2959 (w), 2870 (w), 2074 (w), 1644 (s), 1609 (s), 1559 (m), 1489 (w), 1451 (m), 1405 (m), 1388 (s), 1338 (s), 1289 (m), 1252 (s), 1201 (m), 1170 (m), 1108 (s), 1033 (s), 999 (m), 964 (w), 932 (w), 908 (w), 848 (w), 798 (w), 774 (w), 750 (w), 731 (w), 679 (w), 651 (w), 612 (w), 572 (w), 533 (w), 520 (w), 501 (w), 476 (w), 418 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (t, ³J = 7.3 Hz, 3 H, Me), 1.51 (s, ³J = 7.3 Hz, 2 H, CH₂), 2.0 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, CH₂), 2.20 (s, 3 H, Me), 2.82 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.28 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.51 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.58 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.05 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.17 (Me), 21.84 (Me), 21.91 (Me), 22.95 (CH₂), 32.12 (CH₂), 56.93 (OMe), 57.09 (OMe), 99.99, 102.8, 115.4, 123.8, 126.9, 129.2, 131.1, 131.6, 137.1, 138.3, 142.9, 144.0, 158.5, 161.7, 168.0 (Ar-C) ppm.

EI-MS: *m/z* (%) = 336 (9) [M]⁺, 335 (19) [M-1]⁺, 322 (100) [M-Me+1]⁺, 320 (68) [M-Me-1], 293 (11), 292 (43), 291 (11), 277 (11), 262 (5), 234 (6), 204 (5), 202 (8), 168 (5), 138 (4), 115 (5), 91 (3), 58 (3), 44 (6), 43 (7).

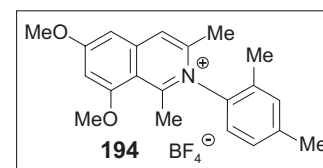
HRMS (ESI): ber. für C₂₂H₂₆NO₂ 336.19581, gef. 336.19639.

N-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**194**)

Gelb-braune Plättchen.

Ausbeute: 91.2 mg (0.22 mmol, 68%).

Schmp.: 175°C (Eisessig/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447 (br), 3007 (w), 1644 (s), 1611 (s), 1561 (m), 1498 (w), 1466 (m), 1388 (s), 1285 (m), 1216 (s), 1200 (m), 1173 (m), 1109 (s), 1035 (s), 1001 (m), 966 (w), 935 (w), 898 (w), 857 (w), 829 (w), 735 (w), 641 (w), 600 (w), 565 (w), 534 (w), 518 (w), 471 (w), 449 (w), 411 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.89 (s, 3 H, Me), 2.17 (s, 3 H, Me), 2.42 (s, 3 H, Me), 2.82 (s, 3 H, Me), 4.05 (s, 3 H, OMe), 4.06 (s, 3 H, OMe), 7.02 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.21 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.39 (d, ³J = 7.4 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (s, 1 H, Ar-H), 8.12 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.96 (Me), 21.39 (Me), 21.61 (Me), 22.42 (Me), 56.91 (OMe), 57.03 (OMe), 99.86, 102.7, 115.4, 123.7, 126.1, 129.9, 132.8, 133.3, 136.1, 142.0, 142.8, 144.0, 158.5, 161.6, 167.9 (Ar-C) ppm.

EI-MS: *m/z* (%) = 322 (15) [M]⁺, 321 (27) [M-1]⁺, 306 (100) [M-Me-1]⁺, 290 (19) [M-OMe-1], 276 (8), 262 (4), 248 (5), 246 (3), 203 (3), 202 (8), 187 (2), 160 (4), 153 (3), 145 (5), 115 (4), 77 (4), 49 (5).

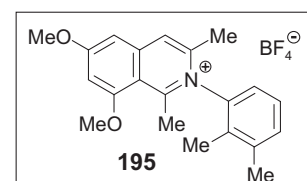
HRMS (ESI): ber. für C₂₁H₂₄NO₂ 322.18016, gef. 322.18028.

N-(2',3'-Dimethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**195**)

Beige Plättchen.

Ausbeute: 70.3 mg (0.17 mmol, 53%).

Schmp.: 218 °C (MeOH/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3361 (br), 2990 (w), 1645 (m), 1612 (s), 1560 (s), 1466 (m), 1388 (s), 1288 (m), 1215 (s), 1200 (m), 1174 (m), 1058 (s), 934 (w), 887 (w), 857 (w), 800 (w), 755 (w), 722 (w), 540 (w), 522 (w), 468 (m), 416 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (s, 3 H, Me), 2.15 (s, 3 H, Me), 2.49 (s, 3 H, Me), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 6.70 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.03 (d, 3J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.11 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.49 (m, 2 H, Ar-H), 8.03 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.71 (Me), 20.54 (Me), 21.62 (Me), 22.54 (Me), 56.92 (OMe), 57.05 (OMe), 99.89, 102.8, 115.4, 123.7, 123.9, 128.5, 131.9, 132.8, 138.7, 140.7, 142.8, 143.9, 158.4, 161.6, 167.9 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 322 (16) $[\text{M}]^+$, 321 (32) $[\text{M}-1]^+$, 320 (22) $[\text{M}-2]^+$, 309 (22), 308 (100), 306 (61), 290 (22), 276 (9), 202 (10), 145 (6), 115 (6), 77 (5), 49 (6).

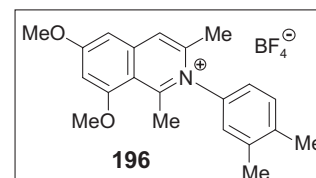
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 322.18016, gef. 322.18012.

N-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**196**)

Brauner Feststoff.

Ausbeute: 87.3 mg (213 μmol , 66%).

Schmp.: 201 $^\circ\text{C}$ (Eisessig/ Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3447 (br), 3007 (w), 1644 (s), 1611 (s), 1561 (m), 1498 (w), 1466 (m), 1388 (s), 1285 (m), 1216 (s), 1200 (m), 1173 (m), 1109 (s), 1035 (s), 1001 (m), 966 (w), 935 (w), 898 (w), 857 (w), 829 (w), 735 (w), 641 (w), 600 (w), 565 (w), 534 (w), 518 (w), 471 (w), 449 (w), 411 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 1.87 (s, 3 H, Me), 2.23 (s, 3 H, Me), 2.42 (s, 3 H, Me), 2.90 (s, 3 H, Me), 4.05 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 7.02 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.21 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.41 (d, 3J = 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.48 (s, 1 H, Ar-H), 8.10 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 17.02$ (Me), 23.56 (Me), 23.98 (Me), 24.88 (Me), 56.90 (OMe), 57.14 (OMe), 99.97, 102.8, 116.2, 123.9, 126.1, 129.6, 132.8, 133.5, 135.5, 142.4, 142.8, 144.0, 158.7, 161.9, 167.9 (Ar-C) ppm.

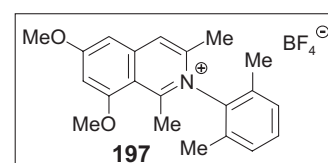
MS (ESI, positiv): $m/z = 322.4$ $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 322.18016, gef. 322.18029.

N-(2',6'-Dimethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**197**)

Weißer Nadeln.

Ausbeute: 111 mg (0.25 mmol, 78%).



Schmp.: 204 °C (Eisessig/Et₂O).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ (br), 2985 (w), 2944 (w), 1643 (s), 1611 (s), 1560 (m), 1459 (m), 1388 (s), 1336 (m), 1289 (m), 1214 (s), 1197 (m), 1185 (m), 1171 (m), 1081 (s), 1034 (s), 930 (w), 841 (w), 789 (w), 734 (w), 624 (w), 520 (m) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.82$ (s, 6 H, Me), 2.19 (s, 3 H, Me), 2.75 (s, 3 H, Me), 3.97 (s, 3 H, OMe), 4.10 (s, 3 H, OMe), 6.75 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.29 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.33 (d, $^4J = 8.1$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.42 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.38 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.31$ (Me), 20.75 (Me), 21.27 (Me), 56.93 (OMe), 57.08 (OMe), 100.0, 102.8, 115.3, 125.4, 130.5, 131.3, 133.1, 137.8, 142.8, 143.1, 157.2 (Ar-C), 161.6, 168.1 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 322 (9) $[\text{M}]^+$, 321 (47) $[\text{M}-1]^+$, 307 (23) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 306 (100) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 291 (33), 290 (35), 276 (14), 248 (14), 202 (27), 145 (17), 69 (71), 45 (94).

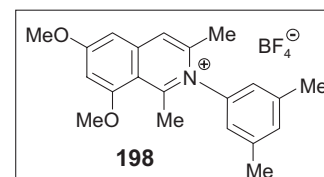
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 322.18016, gef. 322.18011.

N-(3',5'-Dimethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**198**)

Leuchtend gelbes Pulver.

Ausbeute: 91.9 mg (0.23 mmol, 69%).

Schmp.: >250 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3344 (br), 3093 (w), 2982 (w), 2920 (w), 1644 (s), 1614 (s), 1564 (m), 1462 (m), 1402 (m), 1389 (s), 1337 (w), 1289 (m), 1219 (s), 1207 (w), 1174 (m), 1116 (m), 1097 (m), 1057 (s), 1001 (m), 966 (w), 939 (w), 868 (m), 776 (w), 754 (w), 703 (w), 653 (w), 615 (w), 581 (w), 519 (w), 476 (w), 460 (w), 450 (w), 435 (w), 415 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (s, 3 H, Me), 2.41 (s, 3 H, Me), 2.89 (s, 3 H, Me), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 6.69 (d, 4J = 1.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.01 (d, 4J = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.24 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.48 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.92 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD/DMSO): δ = 21.44 (Me), 22.21 (Me), 57.35 (OMe), 57.54 (OMe), 100.6, 103.5, 116.4, 123.3, 125.1, 133.5, 141.0, 142.7, 143.8, 145.9 (Ar-C), 163.3, 169.0 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 322 (10) $[\text{M}]^+$, 321 (11) $[\text{M}-1]^+$, 320 (18) $[\text{M}-2]^+$, 309 (21), 308 (100), 306 (11), 293 (7), 290 (11), 250 (4), 202 (3), 161 (3), 146 (4), 103 (3).

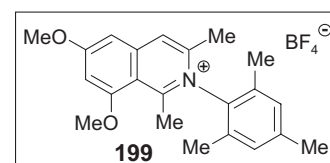
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 322.18016, gef. 322.17977.

N-(2',4',6'-Trimethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**199**)

Beige Nadeln.

Ausbeute: 102 mg (0.24 mmol, 74%).

Schmp.: >250 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 2943 (w), 1643 (s), 1611 (s), 1560 (m), 1458 (m), 1387 (s), 1287 (m), 1214 (s), 1195 (m), 1170 (m), 1084 (s), 1033 (s), 932 (w), 847 (w), 774 (w), 731 (w), 641 (w), 599 (w), 563 (w), 534 (w), 517 (w), 477 (w), 451 (w), 427 (w), 418 (w), 404 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.82 (s, 6 H, Me), 2.18 (s, 3 H, Me), 2.39 (s, 3 H, Me), 2.82 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.09 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.10 (d, 4J = 0.4 Hz, 2 H, Ar-H), 7.22 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.19 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 17.35 (Me), 20.92 (Me), 21.34 (Me), 56.96 (OMe), 57.22 (OMe), 100.2, 102.9, 115.4, 124.6, 131.2, 132.8, 135.5, 141.7, 142.9, 143.5, 157.9, 161.5, 168.2 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 336 (30) $[\text{M}]^+$, 335 (68) $[\text{M}-1]^+$, 322 (47), $[\text{M}-\text{Me}+1]^+$, 320 (100) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 304 (47) $[\text{M}-\text{OMe}-1]^+$, 290 (17) $[\text{M}-\text{OMe}-\text{Me}-1]^+$, 262 (8), 218 (3), 202 (19), 187 (3), 167 (6), 160 (10), 119 (5), 115 (8), 91 (7), 77 (5), 49 (7).

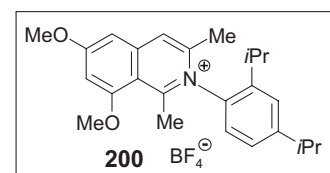
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 336.19581, gef. 336.19591.

N-(2',4'-Di-*iso*-propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**200**)

Weißer Feststoff.

Ausbeute: 114 mg (0.24 mmol, 75%).

Schmp.: 232 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3460 (br), 2965 (m), 2929 (w), 1709 (w), 1640 (m), 1606 (s), 1559 (m), 1460 (m), 1405 (m), 1386 (s), 1329 (w), 1293 (m), 1212 (m), 1195 (m), 1163 (w), 1106 (m), 1081 (m), 1029 (m), 995 (w), 930 (w), 839 (w), 803 (w), 771 (w), 738 (w), 533 (w), 520 (w), 458 (m), 443 (w), 417 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.08 (d, 3J = 6.6 Hz, 6 H, Me), 1.12 (d, 3J = 6.8 Hz, 6 H, Me), 1.95 (m, 2 H, CH), 2.21 (s, 3 H, Me), 2.88 (s, 3 H, Me), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.10 (s, 3 H, OMe), 6.72 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.29 (d, 4J = 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.40 (d, 3J = 7.4 Hz, 2 H, Ar-H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.24 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.94$ (Me), 21.64 (Me), 23.33 (Me), 24.38 (Me), 28.64 (CH), 57.00 (OMe), 57.33 (OMe), 100.4, 103.1, 115.2, 124.6, 126.4, 132.3, 134.9, 142.8, 143.5, 144.1, 158.1, 161.6, 168.4, 176.9 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 378 (25) $[\text{M}]^+$, 377 (25) $[\text{M}-1]^+$, 364 (30) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 362 (38) $[\text{M}-\text{Me}-2]^+$, 334 (100), 304 (9), 291 (5), 276 (3), 217 (4), 202 (5), 173 (3), 158 (3), 115 (3), 91 (3), 43 (3).

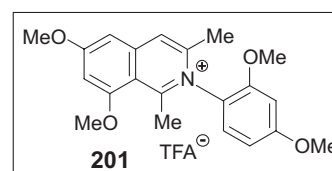
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ 378.24276, gef. 378.24362.

N-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**201**)

Schwarze Nadeln.

Ausbeute: 86.7 mg (0.21 mmol, 65%).

Schmp.: 181 °C (Eisessig/ Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3375$ (br), 2981 (w), 2848 (w), 1640 (s), 1608 (s), 1542 (m), 1513 (s), 1463 (m), 1442 (m), 1406 (s), 1372 (w), 1321 (w), 1288 (m), 1213 (s), 1185 (m), 1173 (m), 1124 (s), 1105 (s), 1037 (s), 930 (w), 899 (w), 842 (m), 739 (w), 654 (w), 602 (w), 582 (w), 532 (w), 519 (m), 500 (w), 456 (w), 437 (w), 242 (w), 409 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3 H, Me), 2.82 (s, 3 H, Me), 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.89 (s, 3 H, OMe), 3.99 (s, 3 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 6.64 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.69 (m, 2 H, Ar-H), 7.00 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.10 (dd, $J = 2.7, 6.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.89 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.40$ (Me), 22.41 (Me), 56.20 (OMe), 56.43 (OMe), 56.82 (OMe), 56.90 (OMe), 99.56, 100.1, 102.3, 106.9, 115.4, 120.6, 122.9, 128.0, 142.8, 145.2, 153.8, 160.0, 161.5, 163.1, 167.7 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 354 (18) $[\text{M}]^+$, 340 (100) $[\text{M}-\text{Me}+1]^+$, 322 (60), 308 (9), 292 (8), 264 (4), 202 (5), 177 (7), 161 (4), 121 (3), 91 (2), 77 (3), 49 (8).

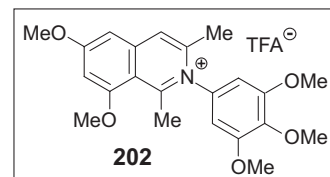
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ 354.16998, gef. 354.17013.

N-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**202**)

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 131 mg (278 μmol , 86%).

Schmp. > 250 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3283 (br), 3002 (w), 1648 (m), 1610 (s), 1564 (m), 1502 (m), 1466 (m), 2387 (s), 1328 (w), 1285 (w), 1239 (s), 1210 (m), 1169 (m), 1127 (s), 1055 (s), 934 (w), 891 (w), 854(w), 743 (w), 534 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.42 (s, 3 H, Me), 3.01 (s, 3 H, Me), 3.90 (s, 6 H, OMe), 3.95 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 4.07 (s, 3 H, OMe), 6.70 (d, 4J = 3.3 Hz, 3 H, Ar-H), 6.91 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.79 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.02 (Me), 23.47 (Me), 56.74 (OMe), 56.82 (OMe), 57.12 (OMe), 61.42 (OMe), 99.16, 102.6, 104.2, 115.8, 122.9, 135.0, 139.7, 142.7, 144.9, 155.1, 159.6, 161.8, 167.4 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 384 (13) $[\text{M}]^+$, 383 (52) $[\text{M}-1]^+$, 382 (30) $[\text{M}-2]^+$, 369 (24) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 368 (100) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 353 (7) $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 352 (19) $[\text{M}-\text{OMe}-1]^+$, 338 (12), 336 (11), 322 (11), 294 (17), 282 (13), 251 (8), 202 (10), 176 (16), 95 (11), 49 (21), 44 (10), 40 (12).

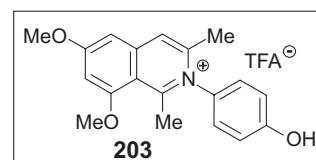
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ 384.18055, gef. 384.18054.

N-(4'-Hydroxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**203**)

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 130mg (0.21 mmol, 64%).

Schmp.: 228 °C (Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448 (br), 3075 (w), 2938 (w), 1671 (m), 1646 (w), 1607 (s), 1561 (w), 1510 (m), 1459 (w), 1388 (s), 1286 (m), 1286 (m), 1216 (s), 1198 (s), 1168 (s), 1114 (m), 1038 (w), 841 (w), 717 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 2.31 (s, 3 H, Me), 2.95 (s, 3 H, Me), 4.09 (s, 6 H, OMe), 6.94 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.08 (d, 4J = 2.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.25 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.53 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 8.03 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.28 (Me), 23.86 (Me), 57.24 (OMe), 57.39 (OMe), 100.0, 103.5, 116.7, 118.4, 123.3, 128.9, 132.5, 144.0, 146.6, 161.1, 161.7, 163.2, 169.2 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 311 (24) $[\text{M}+1]^+$, 310 (100) $[\text{M}]^+$, 309 (36) $[\text{M}-1]^+$, 308 (70) $[\text{M}-2]^+$, 296 (8) $[\text{M-Me}]^+$, 295 (19) $[\text{M-Me-1}]^+$, 294 (40) $[\text{M-Me-2}]^+$, 280 (5) $[\text{M-OMe}]^+$, 279 (9) $[\text{M-OMe-1}]^+$, 264 (33), 202 (14), 155 (10), 121 (9), 69 (38), 44 (48).

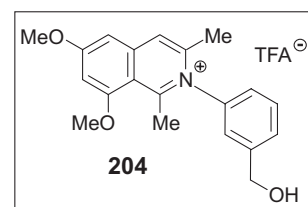
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 310.14377, gef. 310.14392.

N-(3'-Phenylmethanol)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**204**)

Weisse Nadeln.

Ausbeute: 171 mg (0.28 mmol, 85%).

Schmp.: >250 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3520 (br), 1643 (m), 1612 (s), 1562 (m), 1412 (w), 1389 (s), 1288 (w), 1217 (s), 1174 (s), 1082 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 2.35 (s, 3 H, Me), 2.99 (s, 3 H, Me), 4.12 (s, 3 H, OMe), 4.14 (s, 3 H, OMe), 4.79 (s, 2 H, CH_2), 7.03 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.19 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.41 (m, 1 H, Ar-H), 7.51 (d, 4J = 1.8, 1 H, Ar-H), 7.78 (m, 2 H, Ar-H), 8.03 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ = 22.08 (Me), 23.79 (Me), 57.16 (OMe), 57.31 (OMe), 64.06 (CH_2), 99.98, 103.5, 116.5, 123.4, 125.7, 126.3, 130.2, 132.0, 141.1, 144.0, 145.8, 147.0, 161.0, 163.3, 169.2 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 324 (16) $[M]^+$, 323 (74) $[M-1]^+$, 322 (100) $[M-2]^+$, 309 (16) $[M-Me]^+$, 308 (77) $[M-Me-1]^+$, 304 (30), 294 (9) $[M-OMe$ oder $M-CH_2OH]^+$, 293 (25) $[M-OMe-1$ oder $M-CH_2OH-1]^+$, 292 (98) $[M-OMe-2$ oder $M-CH_2OH-2]^+$, 274 (30), 261 (26), 246 (11), 234 (15), 231 (10), 202 (22), 145 (6), 115 (8), 77 (9), 44 (29).

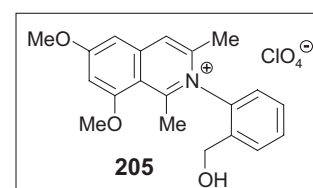
HRMS (ESI): ber. für $C_{20}H_{22}NO_3$ 324.15942, gef. 324.15929.

N-(2'-Phenylmethanol)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**205**)

Braunes Harz.

Ausbeute: 177 mg (0.42 mmol, 45%).

Schmp.: 84 °C (MeOH/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3539 (br), 1643 (m), 1612 (s), 1560 (m), 1412 (w), 1389 (s), 1288 (w), 1217 (s), 1172 (s), 1090 (s), 789 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.09 (s, 3 H, OMe), 4.50 (s, 2 H, CH₂), 6.71 (d, ⁴ J = 1.9 Hz, 1 H, Ar-H), 6.97 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.09 (dd, J = 1.0, 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.55 (dt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1 H, Ar-H), 7.74 (d, ³ J = 7.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.87 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.15 (Me), 22.57 (Me), 57.31 (OMe), 61.36 (OMe), 99.76 (CH₂), 103.1, 115.9, 123.7, 126.8, 130.4, 132.2, 132.3, 138.0, 138.6, 143.3, 145.2, 160.0, 162.3, 168.1 (Ar-C) ppm.

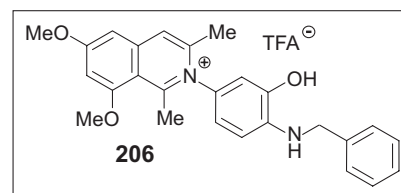
MS (ESI, positiv): m/z = 324.2 $[M]^+$.

HRMS (ESI): ber. für $C_{20}H_{22}NO_3$ 324.15942, gef. 324.15929.

N-[3'-Hydroxy-4'-(*N*'-benzyl)phenyl]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**206**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 36.3 mg (68.6 μ mol, 42%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448 (br), 3075 (w), 2938 (w), 1671 (m), 1646 (w), 1607 (s), 1561 (w), 1510 (m), 1459 (w), 1388 (s), 1286 (m), 1286 (m), 1216 (s), 1198 (s), 1168 (s), 1114 (m), 1038 (w), 841 (w), 717 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 4.62 (d, 3J = 5.8 Hz, 2 H, CH_2), 6.69 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 6.74 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.79 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.39 (dt, J = 1.4, 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.45 (d, 3J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.64 (s, 1 H, Ar-H), 8.22 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.65 (t, J = 2.5 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.91 (Me), 23.36 (Me), 44.03 (CH_2), 56.73 (OMe), 56.87 (OMe), 98.85, 102.9, 109.1, 115.4, 116.3, 122.5, 127.7, 128.1, 128.8, 132.0, 137.9, 142.3, 142.5, 144.1, 159.1, 161.9, 162.1, 167.6, 168.1 (Ar-C) ppm.

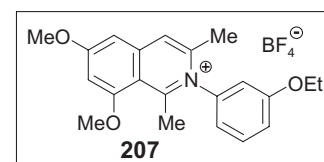
MS (ESI, positiv): m/z = 415.5 [M] $^+$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 415.20217, gef. 415.20283.

N-(3'-Ethoxyphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluorborat (**207**)

Dunkelgrüner Feststoff.

Ausbeute: 54.2 mg (127 μ mol, 78%).



Schmp.: >250 $^{\circ}\text{C}$ (Eisessig).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (br), 1606 (s), 1386 (s), 1287 (m), 1219 (m), 1170 (m), 1112 (m), 1041 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, Me), 2.23 (s, 3 H, Me), 2.90 (s, 3 H, Me), 3.99 (s, 3 H, OMe), 4.04 (s, 3 H, OMe), 4.07 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, CH_2), 6.68 (d, 4J = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.82 (dd, J = 1.3, 6.6 Hz, 1 H, Ar-H), 6.89 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.05 (d, 4J = 1.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.15 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.53 (t, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 8.02 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.67 (Me), 21.94 (Me), 22.95 (Me), 56.78 (OMe), 56.0 (OMe), 64.51 (CH_2), 99.52, 102.6, 112.6, 115.3, 117.3, 117.9, 123.2, 132.0, 140.2, 142.6, 144.3, 158.5, 161.1, 161.4, 167.7 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 338 (17) $[\text{M}]^+$, 337 (77) $[\text{M}-1]^+$, 336 (100) $[\text{M}-2]^+$, 323 (14) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 322 (73) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 309 (28) $[\text{M}-\text{Et}]^+$, 308 (49) $[\text{M}-\text{Et}-1]^+$, 307 (12) $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 306 (29) $[\text{M}-\text{OMe}-1]^+$, 293 (18) $[\text{M}-\text{OEt}]^+$, 292 (12) $[\text{M}-\text{OEt}-1]^+$, 280 (10), 178 (18), 164 (11), 250 (11), 234 (5), 222 (6), 202 (9), 154 (18), 147 (6), 43 (5).

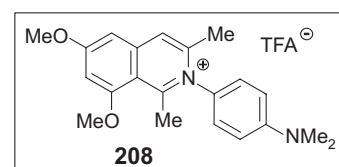
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ 338.17507, gef. 338.17506.

N-(4'-(*N,N*-Dimethyl)phenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**208**)

Dunkelgrüner Feststoff.

Ausbeute: 112 mg (0.27 mmol, 82%).

Schmp.: 152 °C (MeOH/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (br), 1691 (s), 1642 (m), 1610 (s), 1561 (w), 1521 (m), 1387 (m), 1285 (w), 1199 (s), 832 (w), 718 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.33 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 3.08 (s, 6 H, NMe_2), 4.02 (s, 3H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 6.65 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 6.79 (d, 3J = 9.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.06 (m, 3 H, Ar-H), 8.00 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.80$ (Me), 23.99 (Me), 40.90 (NMe_2), 57.31 (OMe), 57.42 (OMe), 99.45, 103.1, 113.5, 116.0, 123.5, 127.2, 127.9, 143.1, 146.1, 152.0, 160.2, 161.0, 161.4, 161.9, 168.1 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 337 (100) $[\text{M}]^+$, 322 (13) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 305 (6), 200 (6), 168 (21), 134 (32), 69 (66), 59 (56), 44 (31).

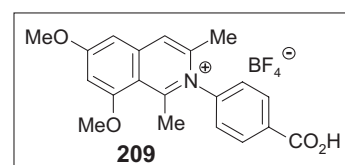
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 337.19105, gef. 337.19073.

N-(4'-Benzoessäure)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**209**)

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 59.1 mg (0.14 mmol, 84%).

Schmp.: 228 °C (MeOH/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3285$ (br), 3103 (w), 2985 (w), 2947 (w), 1733 (s), 1644 (s), 1611 (s), 1561 (m), 1505 (w), 1461 (m), 1404 (m), 1388 (s), 1339 (w), 1288 (m), 1216 (s), 1172 (m), 1074 (s), 1000 (s), 868 (m), 790 (w), 756 (w), 672 (m), 520 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 2.36$ (s, 3 H, Me), 2.98 (s, 3 H, Me), 4.14 (s, 3 H OMe), 4.15 (s, 3 H, Ar-H), 7.03 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.20 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.04 (s, 1 H, Ar-H), 8.42 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.19$ (Me), 23.98 (Me), 57.34 (OMe), 57.47 (OMe), 100.2, 103.7, 116.6, 123.6, 128.5, 133.4, 134.9, 144.2, 144.5, 145.4, 160.9 (Ar-C), 163.5, 168.0 (Ar-C-OMe), 169.5 (C=O) ppm.

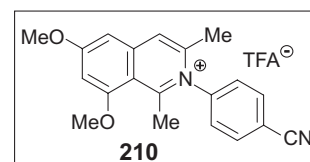
EI-MS: m/z (%) = 338 (7) $[\text{M}]^+$, 337 (24) $[\text{M}-1]^+$, 326 (61) $[\text{M}-2]^+$, 321 (23) $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 320 (100) $[\text{M}-\text{OH}_2]^+$, 292 (10), 277 (10), 261 (27), 202 (11), 159 (10), 144 (9), 115 (5), 49 (12), 44(6).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ 338.13868, gef. 338.13878.

N-(4'-Phenylnitril)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**210**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 52.8 mg (0.13 mmol, 78%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3352 (br), 3098 (w), 2210 (m), 1690 (s), 1644 (s), 1605 (s), 1557 (m), 1504 (m), 1461 (m), 1388 (s), 1317 (w), 1288 (m), 1199 (s), 1113 (s), 838 (m), 799 (w), 719 (w), 470 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.24 (s, 3 H, Me), 2.97 (s, 3 H, Me), 4.00 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.86 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.69 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.75 (s, 1 H, Ar-H), 7.99 (d, ³*J* = 8.3, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.37 (Me), 23.74 (Me), 56.85 (OMe), 56.93 (OMe), 99.29, 103.1, 115.6 (CN), 115.9, 117.1, 123.1, 128.3, 135.2, 142.8, 142.9, 143.6, 158.9, 161.9, 168.3 (Ar-C) ppm.

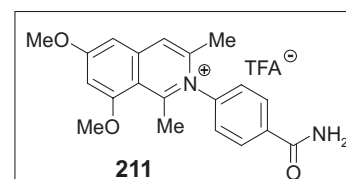
MS (ESI, positiv): *m/z* = 319.4 [M]⁺.

HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₁₉N₂O₂ 319.14410, gef. 319.14410.

N-(4'-Phenylamid)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**211**)

Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 91.8 mg (0.22 mmol, 67%).



Schmp.: 225 °C (Eisessig).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393 (br), 3205 (m), 2972 (w), 1682 (m), 1644 (s), 1613 (s), 1562 (m), 1507 (w), 1455 (w), 1389 (s), 1287 (m), 1214 (s), 1197 (w), 1175 (m), 1065 (s), 1035 (s), 897 (w), 862 (m), 790 (w), 614 (w), 520 (w), 44 (w), 404 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3 H, Me), 2.90 (s, 3 H, Me), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.32 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.73 (s, 1 H, Ar-H), 8.41 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 8.75 (br, 2 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.22$ (Me), 23.99 (Me), 57.34 (OMe), 57.48 (OMe), 100.2, 103.7, 116.6, 123.6, 128.4, 131.5, 138.0, 143.5, 144.2, 145.5, 161.0, 163.5, 169.5 (Ar-C), 170.4 (C=O) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 337 (5) $[\text{M}]^+$, 332 (14), 324 (7), 323 (29), 317 (58), 303 (38), 287 (100), 259 (14), 243 (16), 229 (6), 202 (16), 159 (9), 151 (6), 102 (9), 76 (10), 49 (12).

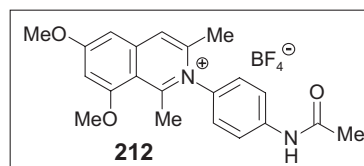
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ 337.15467, gef. 337.15490.

N-(4'-*N*'-Phenylacetamid)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**212**)

Beige Sterne.

Ausbeute: 271 mg (0.62 mmol, 95%).

Schmp.: 105 °C (*n*-Hexan/ Et_2O).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ (br), 2895 (w), 2944 (w), 1648 (m), 1610 (s), 1562 (m), 1458 (m), 1387 (s), 1169 (w), 1130 (w), 1067 (m), 1029 (s), 461 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.15$ (s, 3 H, Me), 2.21 (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.05 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.85 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.13 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.69 (s, 1 H, Ar-H), 8.02 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 9.65 (s, 1 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.79$ (Me), 24.09 (Me), 24.72 (Me), 57.29 (OMe), 57.43 (OMe), 99.43, 103.4, 114.9, 117.8, 122.9, 123.1, 126.9, 134.4, 142.2, 143.0, 145.4, 160.3, 160.7, 161.1, 161.4, 162.3, 168.6 (Ar-C), 171.9 (C=O) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 351 (3) $[\text{M}]^+$, 320 (7) $[\text{M}-1]^+$, 337 (38) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 321 (3) $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 150 (10), 108 (20), 74 (19), 60 (26), 45 (28), 44 (60), 43 (100).

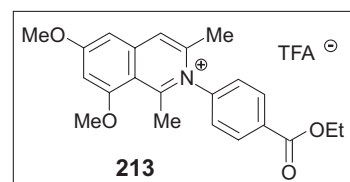
HRMS (ESI): ber. für $C_{21}H_{23}N_2O_3$ 351.17032, gef. 351.17024.

N-(4'-Benzoessäureethylester)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**213**)

Gelbes Harz.

Ausbeute: 63.2 mg (147 μ mol, 91%).

Schmp.: 178 °C (Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (br), 3052 (w), 3022 (w), 2964 (w), 2933 (w), 1638 (m), 1606 (s), 1563 (s), 1412 (s), 1386 (s), 1287 (m), 1219 (m), 1170 (m), 1112 (m), 1041 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, Me), 2.26 (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.03 (s, 3 H, OMe), 4.42 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂), 6.72 (s, 1 H, Ar-H), 6.92 (s, 1 H, Ar-H), 7.50 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.82 (s, 1 H, Ar-H), 8.45 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.99 (Me), 22.79 (Me), 24.11 (Me), 57.37 (OMe), 62.73 (OCH₂), 99.90, 103.5, 116.1, 123.7, 127.5, 133.1, 134.1, 143.3, 143.4, 144.4, 159.2, 162.3, 165.5 (Ar-C), 168.6 (C=O) ppm.

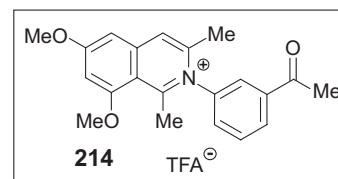
EI-MS: m/z (%) = 366 (15) [M]⁺, 365 (68) [M-1]⁺, 364 (85) [M-2]⁺, 352 (8) [M-Me]⁺, 351 (13) [M-Me-1]⁺, 350 (56) [M-Me-2]⁺, 336 (42) [M-OMe]⁺, 335 (25) [M-OMe-1]⁺, 334 (100) [M-OMe-2]⁺, 322 (30) [M-OEt]⁺, 321 (21) [M-OEt-1], 320 (10) [M-OEt-2], 261 (41), 202 (30), 144 (16), 102 (26), 49 (43), 44 (31).

HRMS (ESI): ber. für $C_{22}H_{24}NO_4$ 366.16998, gef. 366.17066.

N-(3'-Acetylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**214**)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 54.4 mg (121 µmol, 74%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3456 (br), 2964 (m), 2907 (w), 1742 (w), 1688 (m), 1644 (w), 1612 (m), 1559 (w), 1403 (m), 1389 (m), 1261 (s), 1213 (m), 1199 (m), 1096 (s), 1021 (s), 862 (m), 800 (s), 701 (m), 666 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3 H, Me), 2.72 (s, 3 H, Me), 2.94 (s, 3 H, Me), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 3 H, OMe), 6.71 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.00 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.85 (m, 2 H, Ar-H), 7.94 (d, ³J = 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.17 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-H), 8.23 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.59 (Me), 23.84 (Me), 27.09 (Me), 56.85 (OMe), 99.36, 102.8, 115.6, 123.1, 126.3, 130.9, 131.5, 132.0, 139.6, 140.2, 142.8, 144.3, 159.1, 161.7, 167.9 (Ar-C), 196.7 (C=O) ppm.

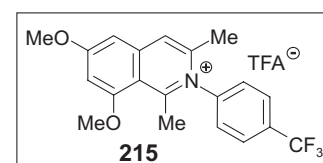
EI-MS: m/z (%) = 337 (18) [M+1]⁺, 336 (76) [M]⁺, 383 (52) [M-1]⁺, 321 (8) [M-Me]⁺, 320 (13) [M-Me-1]⁺, 304 (13) [M-OMe-1]⁺, 234 (6), 218 (5), 160 (13), 120 (19), 58 (100), 43 (30)

HRMS (ESI): ber. für C₂₁H₂₂NO₃ 336.15942, gef. 336.16006.

N-(4'-Trifluormethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**215**)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 118 mg (0.27 mmol, 83%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (br), 2965 (w), 1686 (s), 1644 (m), 1612 (s), 1561 (w), 1390 (m), 1324 (s), 1289 (w), 1171 (s), 1130 (s), 1067 (m), 1034 (m), 800 (m), 716 (m), 620 (m), 455 (w) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23$ (s, 3 H, Me), 2.88 (s, 3 H, Me), 3.97 (s, 3 H, Me), 4.06 (s, 3 H, OMe), 6.70 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.91 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.63 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.78 (s, 1 H, Ar-H), 7.98 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.85$ (Me), 24.18 (Me), 57.33 (OMe), 57.39 (OMe), 99.80, 103.5, 116.1, 123.6, 128.2, 129.1, 129.2, 143.3, 144.3, 159.47, 162.4, 168.7 (Ar-C) ppm.

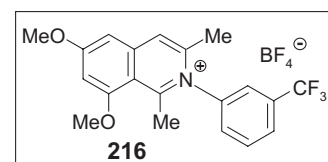
EI-MS: m/z (%) = 362 (13) $[\text{M}]^+$, 361 (50) $[\text{M}-1]^+$, 360 (67) $[\text{M}-2]^+$, 347 (11) $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 346 (51) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 331 (23), 330 (100), 302 (24), 261 (22), 202 (16), 161 (48), 69 (69), 45 (72).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$ 362.13624, gef. 362.13606.

N-(3'-Trifluormethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**216**)

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 134 mg (298 μmol , 91%).



Schmp.: >250 °C (MeOH/ CH_2Cl_2).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433$ (br), 1645 (m), 1613 (m), 1561 (m), 1450 (w), 1388 (s), 1329 (s), 1288 (w), 1217 (m), 1171 (s), 1126 (s), 1056 (s), 706 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, MeOD/DMSO): $\delta = 2.31$ (s, 3 H, Me), 2.97 (s, 3 H, Me), 4.13 (s, 6 H, OMe), 7.07 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.21 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.85 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.05 (m, 3 H, Ar-H), 8.18 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD/DMSO): $\delta = 22.25$ (Me), 57.30 (OMe), 57.49 (OMe), 100.1, 103.6, 116.5, 123.5, 125.3 (d, $^2J = 3.2$ Hz, CF_3), 129.1, 129.2, 132.2, 133.4, 133.9, 134.3, 141.5, 144.0, 145.4 (Ar-C), 163.4, 169.4 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 362 (12) $[\text{M}]^+$, 361 (60) $[\text{M}-1]^+$, 360 (73) $[\text{M}-2]^+$, 347 (13) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 346 (63) $[\text{M}-\text{CH}_3-1]^+$, 345 (21) $[\text{M}-\text{CH}_3-2]^+$, 331 (23) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 330 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3-1]^+$, 315 (4), 310 (16), 302 (17), 287 (11), 286 (11), 234 (5), 233 (7), 202 (19), 170 (6), 146 (6), 138 (8), 115 (5), 102 (4), 48 (15), 44 (12).

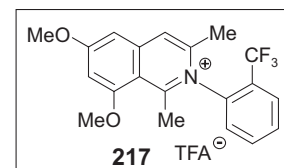
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$ 362.13624, gef. 362.13601.

N-(2'-Trifluormethylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**217**)

Gelbes Pulver.

Ausbeute: 126 mg (281 μ mol, 86%).

Schmp.: 204 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 1644 (m), 1611 (s), 1560 (m), 1454 (m), 1389 (s), 1318 (s), 1287 (m), 1216 (s), 1181 (s), 1061 (s), 784 (m), 519 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.23 (s, 3 H, Me), 2.87 (s, 3 H, Me), 4.00 (s, 3 H, OMe), 4.06 (s, 3 H, OMe), 6.68 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.93 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.80 (m, 2 H, Ar-H), 7.92 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.01 (m, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.95 (Me), 23.70 (Me), 56.87 (OMe), 99.49, 102.7, 115.5, 124.0, 125.6 (d, 2J = 3.4 Hz, CF_3), 128.4, 128.5, 130.6, 132.0, 135.9, 136.7, 143.1, 144.6, 160.2, 162.1, 168.1 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 362 (8) $[\text{M}]^+$, 361 (8) $[\text{M}-1]^+$, 348 (100), 346 (6) $[\text{M}-\text{CH}_3-1]^+$, 330 (11) $[\text{M}-\text{CH}_3-1]^+$, 306 (10), 292 (43), 277 (9), 262 (5), 234 (6), 217 (4), 202 (3), 181 (3), 145 (6), 138 (3), 115 (2).

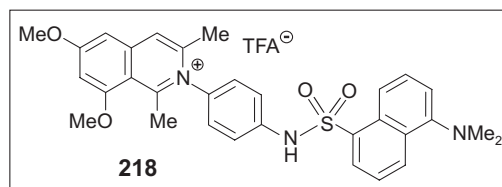
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$ 362.13624, gef. 362.13634.

N-(4'-*N*'-Dansylaminophenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**218**)

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 60.1 mg (0.10 mmol, 63%).

Schmp.: > 250 °C (Acetonitril/Wasser).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2943 (m), 2851 (m), 1687 (s), 1643 (m), 1611 (s), 1561 (m), 1508 (s), 1458 (m), 1389 (m), 1215 (s), 1200 (s), 1167 (s), 1146 (s), 926 (s), 797 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 2.19 (s, 3 H, Me), 2.85 (s, 3 H, Me), 2.86 (s, 6 H, NMe), 4.09 (s, 3 H, OMe), 4.12 (s, 3 H, OMe), 6.96 (s, 1 H, Ar-H), 7.19 (s, 1 H, Ar-H), 7.27 (d, 3J = 7.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.38 (d, 3J = 6.8 Hz, 2 H, Ar-H), 7.57-7.63 (m, 2 H, Ar-H), 7.70 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-H), 8.01 (s, 1 H, Ar-H), 8.38 (d, 3J = 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.55 (d, 3J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H), 8.70 (d, 3J = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 11.67 (s, 1 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): δ = 22.21 (Me), 23.86 (Me), 45.72 (NMe), 57.21 (OMe), 57.52 (OMe), 99.88, 101.1, 103.2, 109.5, 110.6, 111.8, 116.5, 120.2, 121.8, 123.0, 124.1, 128.5, 129.5, 130.8, 131.2, 131.7, 143.4, 145.8, 149.7, 153.1, 162.8, 168.6 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z = 557 (46), 556 (100), 542 (15) $[\text{M}]^+$, 323 (30) $[\text{Dansylphenylendiamin-2}]^+$, 322 (89), 321 (96), 305 (15), 170 (98) $[1\text{-}N,N'\text{-Dimethylnaphthalin}]^+$, 121 (16), 69 (24).

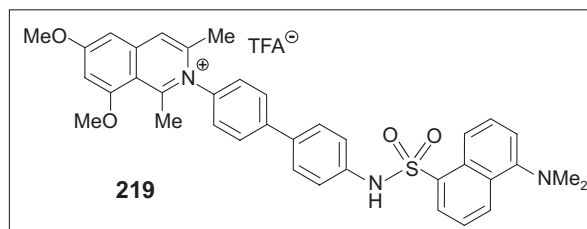
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 542.21135, gef. 542.21051.

N-(4'-*N'*-Dansylaminobiphenyl-4-yl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoroacetat (**219**)

Hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 38.0 mg (0.06 mmol, 71%).

Schmp.: > 250 °C (Acetonitril/Wasser).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 (m), 1681 (s), 1643 (m), 1611 (s), 1562 (m), 1496 (s), 1456 (m), 1391 (m), 1335 (w), 1200 (s), 1144 (s), 926 (m), 796 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ = 2.38 (s, 3 H, Me), 2.86 (s, 6 H, NMe), 3.01 (s, 3 H, Me), 4.11 (s, 3 H, OMe), 4.15 (s, 3 H, OMe), 7.01 (s, 1 H, Ar-H), 7.23 (s, 1 H, Ar-H), 7.29 (d, 3J = 7.6 Hz, 1 H, Ar-H), 7.36 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.58-7.65 (m, 4 H, Ar-H), 7.71 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.97 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 8.08 (s, 1 H, Ar-H), 8.34 (d, 3J = 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.54 (d, 3J = 6.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.56 (d, 3J = 6.0 Hz, 1 H, Ar-H), 9.89 (s, 1 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): δ = 22.30 (Me), 23.95 (Me), 45.68 (NMe), 57.21 (OMe), 57.49 (OMe), 99.97, 103.2, 109.4, 116.2, 116.3, 120.5, 120.7, 123.1, 124.1, 128.1, 128.6,

129.3, 129.5, 130.7, 131.0, 134.7, 136.5, 139.5, 139.7, 143.4, 143.5, 145.6, 152.9, 159.9, 160.9, 162.8, 168.5 (Ar-C) ppm.

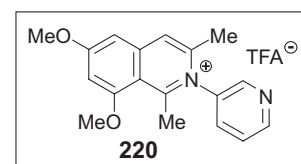
EI-MS: m/z (%) = 635 (36), 634 (71), 633 (93), 632 (68), 619 (9) $[M]^+$, 473 (26), 400 (42) $[\text{Dansylbenzidin-NH}_2]^+$, 399 (81), 398 (84), 397 (45), 385 (22), 384 (30), 383 (19), 240 (33), 239 (74), 198 (25), 197 (57), 183 (16), 172 (19), 171 (98) $[1-N,N'\text{-Dimethylnaphthalin}]^+$, 170 (100), 168 (29), 155 (21), 154 (30), 129 (21), 128 (39), 127 (27).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 618.24265, gef. 618.24196.

N-(3'-Pyridyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**220**)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 61.4 mg (0.16 mmol, 49%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (br), 2963 (m), 2872 (w), 1684 (w), 1261 (s), 1099 (s), 1029 (s), 1019 (s), 865 (w), 801 (s), 710 (w), 507 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (s, 3 H, Me), 2.92 (s, 3 H, Me), 3.96 (s, 3 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 6.65 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.91 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (m, 1 H, Ar-H), 7.82 (s, 1 H, Ar-H), 8.41 (s, 1 H, Ar-H), 8.43 (d, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.89 (m, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.38 (Me), 24.55 (Me), 57.40 (OMe), 99.91, 103.4, 109.1, 116.3, 123.7, 126.6, 136.9, 137.6, 143.5, 144.9, 147.2, 152.9, 160.1, 162.4, 168.6 (Ar-C) ppm.

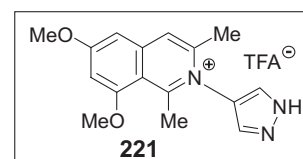
EI-MS: m/z (%) = 295 (19) $[M]^+$, 294 (30) $[M-1]^+$, 293 (47) $[M-2]^+$, 281 (11) $[M-\text{Me}]^+$, 265 (5) $[M-\text{OMe}]^+$, 264 (20) $[M-\text{OMe}-1]^+$, 263 (100) $[M-\text{OMe}-2]^+$, 220 (23), 141 (11), 97 (29), 69 (37), 57 (98), 43 (51).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 295.14410, gef. 295.14441.

N-(3*H*-Pyrazolyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**221**)

Braunes Öl.

Ausbeute: 96.3 mg (0.26 mmol, 81%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 2963 (m), 1680 (s), 1613 (s), 1557 (s), 1557 (m), 1455 (m), 1388 (m), 1290 (w), 1260 (w), 1201 (s), 1130 (s), 800 (m), 721 (m), 424 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.34 (s, 3 H, Me), 2.96 (s, 3 H, Me), 4.03 (s, 3 H, OMe), 4.06 (s, 3H, OMe), 6.39 (d, 4J = 2.4 Hz, 1 H, Ar-H), 6.74 (d, 4J = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H), 6.87 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (s, 1 H, Ar-H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.62 (Me), 23.39 (Me), 57.29 (OMe), 57.42 (OMe), 99.47, 102.8, 103.2, 115.8, 122.4, 133.7, 143.4, 146.2, 146.5, 161.7, 162.6, 168.9 (Ar-C) ppm.

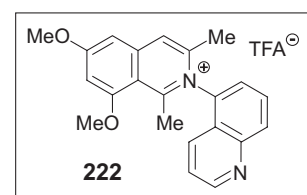
EI (70eV) m/z (%): 284 (100) $[\text{M}]^+$, 266 (55), 252 (44) $[\text{M}-\text{OMe}]$, 202 (28), 69 (43), 51 (30).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ 284.13935, gef. 284.13944.

N-(5'-Chinolin)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**222**)

Oranges Öl.

Ausbeute: 69.3 mg (160 μmol , 49%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3414 (br), 3054 (s), 2986 (m), 2305 (w), 1687 (w), 1611 (w), 1421 (m), 1265 (s), 1216 (w), 1172 (w), 895 (m), 737 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.13 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.80 (d, 3J = 7.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, 3J = 4.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, 3J = 4.7 Hz, 1 H), 8.45 (d, 3J = 8.6 Hz, 1 H), 9.08 (d, 4J = 2.7 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.40$ (Me), 23.38 (Me), 57.43 (OMe), 57.55 (OMe), 100.5, 103.9, 117.0, 124.1, 125.3, 125.6, 128.2, 131.2, 131.5, 133.6, 137.0, 144.5, 146.0, 149.7, 153.7, 161.9, 163.7, 169.9 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 345 (10) $[\text{M}]^+$, 330 (12) $[\text{M-Me}]^+$, 314 (16) $[\text{M-OMe}]^+$, 299 (14), 286 (19), 255 (1), 219 (11), 202 (6), 144 (100), 117 (26), 49 (41).

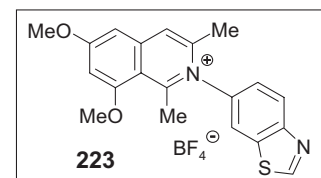
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 354.15975, gef. 354.15977.

N-(6'-Benzo[d]thiazol)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluorborat (**223**)

Weißes Plättchen.

Ausbeute: 128 mg (0.29 mmol, 89%).

Schmp.: >250 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ (br), 3103 (w), 3004 (w), 2943 (w), 2853 (w), 1648 (s), 1611 (s), 1565 (s), 1469 (s), 1446 (s), 1389 (s), 1340 (w), 1316 (w), 1288 (s), 1216 (s), 1200 (s), 1171 (s), 1117 (s), 1098 (s), 1059 (s), 969 (m), 937 (w), 889 (m), 853 (m), 823 (m), 787 (w), 776 (w), 754 (m), 741 (w), 725 (w), 673 (w), 650 (w), 601 (w), 575 (w), 521 (m), 473 (w), 441 (w), 421 (w), 406 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 2.48$ (s, 3 H, Me), 3.01 (s, 3 H, Me), 4.10 (s, 3 H, OMe), 4.12 (s, 3 H, OMe), 7.02 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.21 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.72 (dd, $J = 2.2, 8.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.04 (s, 1 H, Ar-H), 8.37 (s, 1 H, Ar-H), 8.47 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 9.56 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOD): $\delta = 22.25$ (Me), 24.25 (Me), 57.49 (OMe), 57.63 (OMe), 100.3, 103.8, 116.8, 122.9, 123.7, 126.3, 126.6, 137.5, 138.5, 144.4, 146.2, 155.7, 161.1, 161.7, 163.7, 169.7 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 351 (16) $[\text{M}]^+$, 350 (55) $[\text{M-1}]^+$, 349 (82) $[\text{M-2}]^+$, 337 (40) $[\text{M-Me+1}]^+$, 335 (61) $[\text{M-Me-1}]^+$, 319 (100) $[\text{M-OMe-1}]^+$, 291 (13), 275 (10), 202 (13), 167 (13), 146 (11), 137 (9), 131 (7), 49 (7), 44 (6).

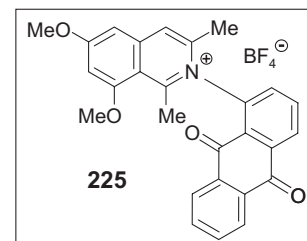
HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₁₉N₂O₂S: ber. 351.11617; gem. 351.11637.

N-(1'-Anthrachinon)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**225**)

Rote Plättchen.

Ausbeute: 63.0 mg (123 μmol, 75%).

Schmp.: 169 °C (EtOAc/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (br), 2922 (w), 1655 (m), 1608 (s), 1541 (m), 1457 (w), 1409 (w), 1381 (w), 1283 (s), 1165 (m), 1034 (s), 802 (w), 738 (w), 707 (m), 460 (w), 412 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 2.77 (s, 3 H, Me), 3.37 (s, 3 H, Me), 4.21 (s, 3 H, OMe), 4.32 (s, 3 H, OMe), 7.05 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.21 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.26 (m, 1 H, Ar-H), 7.58 (m, 1 H, Ar-H), 7.79 (s, 1 H, Ar-H), 7.81-7.96 (m, 3 H, Ar-H), 8.25 (dd, *J* = 1.3, 7.46 Hz, 1 H, Ar-H), 8.31 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): δ = 20.22 (Me), 26.43 (Me), 59.10 (OMe), 59.12 (OMe), 102.6, 103.6, 114.4, 114.5, 116.1, 117.7, 125.1, 128.1, 128.3, 134.9, 135.0, 135.8, 136.0, 136.4, 136.6, 146.6, 154.0, 163.5, 166.7, 175.6, 183.9 (Ar-C), 184.7 (C=O), 186.2 (C=O) ppm.

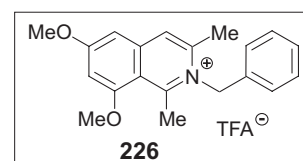
MS (ESI, positiv): 424.2 [M]⁺.

HRMS (ESI): ber. für C₂₇H₂₂NO₄ 424.15488, gef. 424.15476.

N-Benzyl-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**226**)

Braunes Harz.

Ausbeute: 51.2 mg (122 μM, 76%).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3408 (w), 3056 (m), 3005 (s), 2963 (s), 2855 (m), 2253 (s), 1713 (s), 1612 (w), 1566 (w), 1360 (s), 1252 (s), 1219 (s), 1092 (s), 912 (s), 804 (s), 741 (s), 648 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.63 (s, 3 H, Me), 3.18 (s, 3 H, Me), 3.97 (s, 3 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 5.83 (s, 2 H, CH_2), 6.71 (d, 4J = 1.7 Hz, 1 H, Ar-H), 6.82 (d, 4J = 1.7 Hz, 1 H), 6.89 (d, 3J = 6.8 Hz, 2 H, Ar-H), 7.34 (m, 3 H, Ar-H), 7.72 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.14 (Me), 29.58 (Me), 38.38 (CH_2), 55.79 (OMe), 59.76 (OMe), 98.7, 102.8, 116.3, 123.8, 125.2, 128.8, 129.9, 132.8, 142.3, 145.1, 159.8, 161.3, 167.3 (Ar-C) ppm.

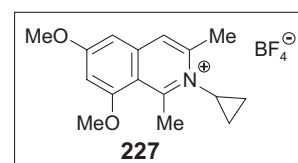
MS (ESI, positiv): m/z = 308 (42) $[\text{M}]^+$, 217 (12) $[\text{M-Benzyl}]^+$, 159 (5), 91 (100) $[\text{Benzyl}]$, 57 (33), 44 (33).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 308.16451, gef. 308.16450.

N-Cyclopropyl-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (227)

Braunes Öl.

Ausbeute: 48.6 mg (141 μM , 88%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3418 (br), 1642 (s), 1613 (s), 1563 (m), 1404 (m), 1214 (w), 1169 (w), 1113 (w), 453 (s), 408 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (s, 2 H, CH_2), 1.63 (s, 2 H, CH_2), 2.87 (s, 3 H, Me), 3.31 (s, 3 H, Me), 3.96 (s, 3 H, OMe), 3.98 (s, 3 H, OMe), 4.16 (br, 1 H, CH), 6.61 (s, 1 H, Ar-H), 6.80 (s, 1 H, Ar-H), 7.66 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 12.71 (CH_2), 21.54 (Me), 24.70 (Me), 37.19 (CH), 56.70 (OMe), 98.29, 98.55, 102.2, 122.9, 147.5, (Ar-C) 159.0 (C-N), 162.1, 167.7 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 257 (25) $[\text{M-1}]^+$, 242 (22) $[\text{M-Me-1}]^+$, 226 (11) $[\text{M-OMe-1}]^+$, 212 (6) $[\text{M-OMe-Me}]^+$, 202 (8), 60 (78), 56 (12), 45 (80), 43 (100), 41 (5) $[\text{Cyclopropyl}]$.

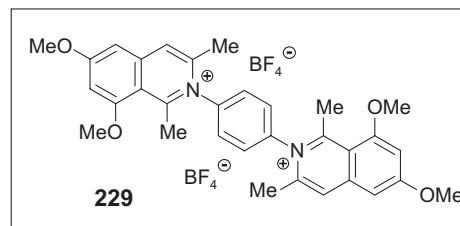
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 258.14886, gef. 258.14875.

N,N-(1',4'-Phenyl)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium)tetrafluoroborat (**229**)

Beiges Pulver.

Ausbeute: 130 mg (0.190 mmol, 74%).

Schmp.: 208 °C (Zers.; Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3850 (br), 2953 (m), 2922 (m), 2851 (w), 1607 (m), 1462 (w), 1261 (m), 1103 (m), 1023 (s), 800 (s), 586 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 2.30 (s, 3 H, Me), 2.34 (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 2.95 (s, 3 H, Me), 4.08 (s, 12 H, OMe), 7.07 (s, 2 H, Ar-H), 7.25 (s, 2 H, Ar-H), 8.04 (s, 2 H, Ar-H), 8.04 (s, 2 H, Ar-H), 8.15 (s, 1 H, Ar-H), 8.16 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ = 21.75 (Me), 23.65 (Me), 56.85 (OMe), 57.32 (OMe), 99.22, 102.4, 114.7, 122.0, 129.7, 140.9, 142.1, 143.9, 159.6, 161.7, 167.2 (Ar-C) ppm.

MS (ESI, positiv): m/z = 255.2 $[\text{M}]^+$.

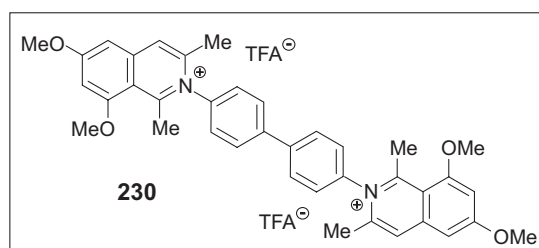
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ 255.12593, gef. 255.12812.

N,N'-(1',1''-Benzidin)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium)trifluoracetat (**230**)

Braune Nadeln.

Ausbeute: 171 mg (0.210 mmol, 67%).

Schmp.: > 250 °C (Aceton/ Et_2O /*n*-Hexan).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3409 (br), 2949 (m), 2823 (w), 1687 (m), 1643 (m), 1612 (s), 1559 (m), 1494 (w), 1466 (m), 1387 (s), 1288 (w), 1201 (s), 1116 (s), 1027 (m), 970 (w), 837 (w), 799 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): $\delta = 2.29$ (s, 6 H, Me), 2.91 (s, 6 H, Me), 4.17 (s, 12 H, OMe), 7.09 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.21 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.78 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 4 H, Ar-H), 8.15 (s, 2 H, Ar-H), 8.28 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 4 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): $\delta = 21.63$ (Me), 23.27 (Me), 56.62 (OMe), 57.12 (OMe), 98.93, 102.2, 110.2, 121.7, 127.5, 129.1, 139.4, 140.2, 141.8, 144.1, 159.5, 161.4, 166.8 (Ar-C) ppm.

EI-MS: $m/z = 586$ (14) $[\text{M}]^+$, 369 (10), 353 (8), 293 (24), 264 (8), 69 (13), 44 (49).

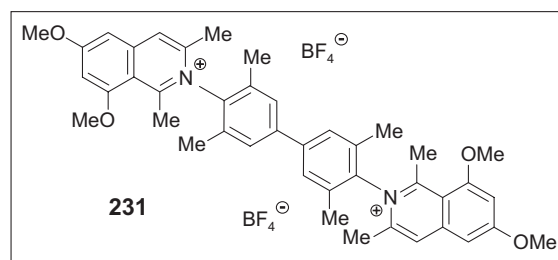
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ 293.14115, gef. 293.13925.

N,N'-(2',2'',6',6''-Tetramethyl-1',1''-Benzidin)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium)-tetrafluoroborat (**231**)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 75.8 mg (928 μM , 58%).

Schmp.: $> 250^\circ\text{C}$ (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3404$ (br), 1608 (m), 1480 (s), 1384 (w), 1297 (w), 1083 (s), 871 (m), 817 (w), 743 (w), 521 (w), 489 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): $\delta = 2.03$ (s, 12 H, Me), 2.21 (s, 6 H, Me), 2.92 (s, 6 H, Me), 4.08 (s, 12 H OMe), 7.07 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.29 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.93 (s, 4 H, Ar-H), 8.24 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): $\delta = 17.22$ (Me), 20.63 (Me), 21.47 (Me), 57.11 (OMe), 57.56 (OMe), 99.63, 102.8, 115.3, 123.5, 126.5, 128.8, 134.5, 137.7, 140.9, 142.2, 143.3, (Ar-C) 159.0 (C-N), 162.1, 167.7 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 642 (1) $[\text{M}]^+$, 641 (2) $[\text{M}-1]^+$, 482 (5), 454 (9), 439 (6), 425 (9), 409 (6), 282 (35), 269 (13), 268 (50), 267 (17), 255 (21), 254 (100), 253 (51), 241 (15), 240 (71), 239 (48), 223 (10), 209 (14), 108 (13), 194 (7), 134 (5), 126 (12), 111 (7), 104 (10), 49 (16).

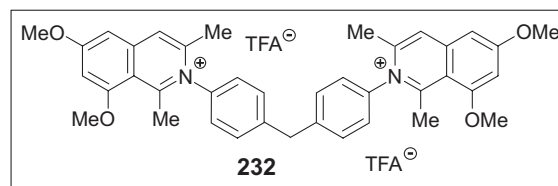
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$ 321.17233, gef. 321.17276.

N,N'-(4',4''-Diphenylmethan)-di-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (232)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 99.2 mg (0.12 mmol, 74%).

Schmp.: 105 °C (Acetontril/Wasser).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3432 (br), 1737 (w), 1644 (s), 1613 (s), 1561 (m), 1507 (w), 1460 (w), 1404 (s), 1389 (s), 1338 (w), 1287 (w), 1197 (s), 1113 (m), 1038 (w), 1004 (w), 794 (w), 706 (w), 439 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 2.32 (s, 6 H, Me), 2.94 (s, 6 H, Me), 4.04 (s, 6 H, OMe), 4.07 (s, 6 H, OMe), 4.32 (s, 2 H, CH_2), 6.80 (d, 4J = 1.1 Hz, 2 H, Ar-H), 6.93 (d, 4J = 1.8 Hz, 2 H, Ar-H), 7.33 (d, 3J = 7.8 Hz, 4 H, Ar-H), 7.61 (d, 3J = 7.7 Hz, 4 H, Ar-H), 7.81 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 22.59 (Me), 23.98 (Me), 41.40 (CH_2), 57.24 (OMe), 57.30 (OMe), 99.37, 103.1, 115.9, 123.0, 127.1, 132.3, 138.3, 142.9, 144.0, 145.0, 160.0, 162.3, 168.5 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z = 600 (9) $[\text{M}]^+$, 599 (17) $[\text{M}-1]^+$, 441 (23), 399 (10), 300 (100) $[\text{M}/2]^+$, 200 (7), 106 (9), 50 (11), 44 (15).

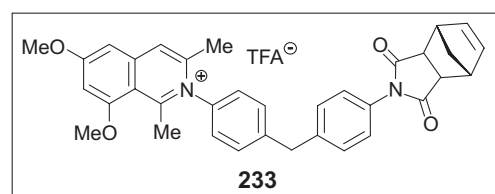
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ 300.14886, gef. 300.14907.

N-[4'-(4''-Aminobenzyl)phenyl-5'''-norbornen-2''',3'''-dicarboximid]-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (233)

Beige Nadeln.

Ausbeute: 269 mg (0.61 mmol, 94%).

Schmp.: 176 °C (Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3459$ (br), 3062 (w), 2987 (w), 1770 (w), 1707 (s), 1645 (m), 1608 (s), 1561 (m), 1509 (m), 1456 (w), 1404 (m), 1376 (s), 1338 (w), 1287 (m), 1213 (m), 1198 (m), 1180 (m), 1113 (m), 1063 (s), 1036 (s), 935 (w), 902 (w), 881 (w), 841 (w), 807 (w), 746 (m), 732 (m), 710 (m), 644 (w), 621 (w), 575 (w), 519 (w), 486 (w), 439 (w), 425 (w), 409 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.57$ (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, CH), 1.75 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H, Me), 2.87 (s, 3 H, Me), 3.43 (m, 4 H, CH), 3.97 (s, 3 H, OMe), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.08 (s, 2 H, CH_2), 6.20 (s, 3 H, Ar-H), 6.66 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.00 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.08 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.25 (m, 3 H, Ar-H), 7.47 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.90 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.18$ (Me), 23.52 (Me), 41.22 (CH), 45.60 (CH), 45.90 (CH), 52.30 (CH), 53.63 (CH), 56.79 (OMe), 56.82 (OMe), 99.53, 102.5, 115.4, 123.0, 126.5, 127.1, 129.8, 130.6, 131.6, 134.7, 137.6, 140.1, 142.6, 144.1, 144.2, 159.0, 161.5, 167.6 (Ar-C), 177.0 (C=O) ppm.

MS (ESI, positiv): $m/z = 545.2$ $[\text{M}]^+$.

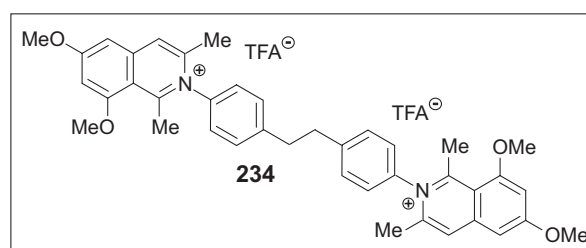
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ 545.24348, gef. 545.24413.

N,N'-(4',4''-Diphenylethan)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium)trifluoracetat (234)

Braune Plättchen.

Ausbeute: 81.1 mg (0.10 mmol, 63%).

Schmp.: 146 °C (Zers.; Eisessig).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3413$ (br), 2941 (w), 1643 (m), 1611 (s), 1560 (s), 1507 (m), 1457 (m), 1388 (s), 1288 (m), 1214 (s), 1170 (m), 1036 (s), 932 (w), 840 (m), 521 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): $\delta = 2.09$ (s, 6 H, Me), 2.71 (s, 6 H, Me), 3.05 (s, 4 H, CH_2), 3.95 (s, 6 H, OMe), 3.97 (s, 6 H, OMe), 6.91 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.09 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.38 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 4 H, Ar-H), 7.45 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 4 H, Ar-H), 7.96 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 21.06$ (Me), 21.60 (Me), 21.69 (Me), 23.27 (CH_2), 23.37 (CH_2), 56.65 (OMe), 56.69 (OMe), 57.18 (OMe), 98.95, 102.2, 102.3, 112.8, 121.3, 121.7, 121.8, 122.5, 127.2, 127.3, 129.4, 130.2, 134.7, 136.7, 141.8, 141.9, 143.8, 144.4, 152.1, 159.3, 159.7, 161.4, 161.5, 165.0, 165.4, 166.8, 167.0 (Ar-C) ppm.

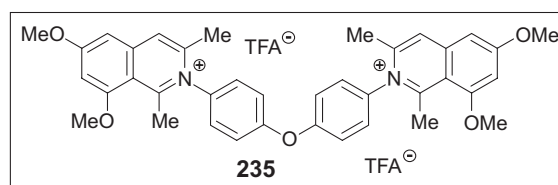
EI-MS: $m/z = 613$ (7) $[\text{M}-1]^+$, 427 (6), 397 (6), 307 (9) $[\text{M}/2]$, 293 (12), 202 (8), 134 (67), 49 (45), 44 (100).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ 307.38624, gef. 307.15738.

N,N'-(4',4''-Diphenylether)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium)trifluoracetat (**235**)

Gelbes Öl.

Ausbeute: 96.2 mg (116 μmol , 71%).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 2948$ (w), 1738 (w), 1644 (m), 1612 (s), 1561 (m), 1497 (s), 1460 (w), 1389 (s), 1287 (w), 1170 (s), 1113 (m), 1038 (w), 1005 (w), 877 (w), 844 (w), 794 (w), 706 (w), 454 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 2.37$ (s, 6 H, Me), 3.01 (s, 6 H, Me), 4.06 (s, 6 H, OMe), 4.09 (s, 6 H, OMe), 6.82 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 2 H, Ar-H), 6.95 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.42 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 4 H), 7.46 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H), 7.80 (s, 2 H, Ar-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 22.59$ (Me), 23.95 (Me), 57.19 (OMe), 57.28 (OMe), 99.35, 103.1, 115.9, 117.1, 122.0, 123.0, 128.9, 135.4, 142.9, 158.4, 160.2, 162.3, 168.6 (Ar-C) ppm.

EI-MS: $m/z = 601$ (4) $[\text{M}-1]^+$, 511 (100), 479 (30), 415 (29), 401 (31), 301 (12) $[\text{M}/2]$, 293 (11) $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2]^+$, 277 (13), 261 (21), 207 (17), 202 (19), 110 (23), 44 (11).

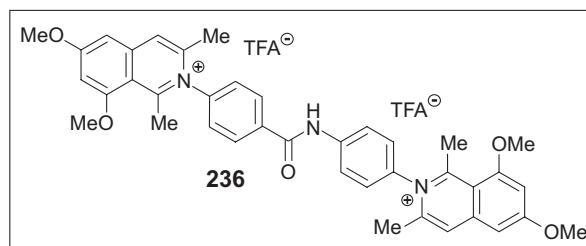
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ 301.13849, gef. 301.13840.

N,N'-(4',4''-Benzanilid)-di-(6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinolinium)trifluoroacetat (**236**)

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 84.1 mg (105 μ mol, 64%).

Schmp.: 183 °C (Zers.; Eisessig/Et₂O).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 (s), 1609 (s), 1560 (m), 1509 (s), 1458 (w), 1388 (m), 1321 (w), 1259 (w), 1214 (m), 1170 (m), 1083 (s), 835 (w), 521 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 2.26 (s, 3 H, Me), 2.27 (s, 3 H, Me), 2.86 (s, 3 H, Me), 2.88 (s, 3 H, Me), 4.05 (s, 6 H, OMe), 4.06 (s, 6 H, OMe), 6.60 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.04 (dd, J = 2.1, 7.3 Hz, 2 H, Ar-H), 7.15 (br, 2 H, Ar-H), 7.21 (dd, J = 2.1, 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.61 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.69 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, Ar-H), 7.75 (s, 1 H, Ar-H), 7.78 (s, 1 H, Ar-H), 7.84 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 8.13 (m, 4 H, Ar-H), 8.30 (d, ³J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 9.66 (s, 1 H, NH), 10.91 (s, 1 H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 21.62 (Me), 23.18 (Me), 56.65 (OMe), 57.14 (OMe), 98.93, 102.2, 114.6, 121.7, 126.4, 129.7, 130.8, 137.5, 141.8, 143.9, 144.2, 159.5, 161.4, 166.8 (Ar-C) ppm.

MS (ESI, positiv): m/z = 314.7 [M]⁺.

HRMS (ESI): ber. für C₃₉H₃₉N₃O₅ 314.64394, gef. 314.64369.

(S)-*N*-(1'-Naphthyl)-6-methoxy-1,3-dimethyl-3,4-dihydroisochinoliniumtrifluoroacetat [(*M*)-**237**] und [(*P*)-**237**]

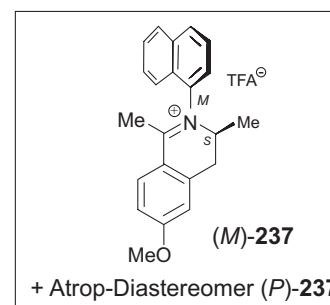
Unter Stickstoffatmosphäre gab man zu einer Lösung aus 20.0 mg (60.1 μ mol) Amid in 3 mL abs. Acetonitril 27.6 mg (180 μ mol) POCl₃ und refluxierte 4 h lang. Nach Abkühlen auf RT gab man Wasser zur Reaktionsmischung, entfernt das Acetonitril im Vakuum und extrahierte den wässrigen Rückstand mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC [Chromolith SemiPräp-18e (10 x 100 mm) Fluss: 10 mL/min, UV 263 nm; Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt); Gradient: 0 min 95% A,

5 min 30% A, 7 min 100% B; **237**: $t_R = 5.6$ min.] aufgereinigt. Man erhielt 22.7 mg (52.9 μmol , 88%) Dihydroisochinolin **237** in einer (3:2)-Mischung seiner Atrop-Diastereomer (*M:P*).

Gelbes Öl.

Ausbeute: 22.7 mg (52.9 μmol , 88%).

$\alpha_D^{20} = -13^\circ$ ($c = 0.18$, CH_2Cl_2).



IR (Film): $\nu = 3416$ (br), 2925 (w), 1611 (s), 1595 (s), 1549 (s), 1509 (w), 1455 (w), 1376 (w), 1358 (w), 1329 (w), 1299 (m), 1272 (m), 1258 (s), 1239 (w), 1098 (m), 1075 (m), 1042 (w), 1018 (w), 808 (w), 777 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (3:2)-Verhältnis der (*M:P*)-Atrop-Diastereomere): $\delta = 1.20$ (d, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H, Me), 1.48 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, Me), 2.52 (s, 2 H, Me), 2.83 (s, 3 H, Me), 3.13 (dd, $J = 5.3, 16.9$ Hz, 0.7 H, CH_2), 3.30 (dd, $J = 2.0, 16.4$ Hz, 1 H, CH_2), 3.87 (dd, $J = 6.2, 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 3.96 (CH_2)*, 3.98 (s, 2 H, OMe), 4.01 (s, 3 H, OMe), 4.34 (m, 1 H, CH), 4.95 (m, 0.7 H, CH), 6.97 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 0.7 H, Ar-H), 7.01 (s, 1.7 H, Ar-H), 7.09 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (m, 0.7 H, Ar-H), 7.57-7.77 (m, 6 H, Ar-H), 7.98 (m, 0.7 H, Ar-H), 8.04 (m, 3 H, Ar-H), 8.20 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.34 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.68 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 0.7 H, Ar-H) ppm.

* Die Multiplizität und die Anzahl der Protonen konnte aufgrund der Überlappung mit Nachbarsignalen nicht eindeutig bestimmt werden.

Tabelle 20. Wichtigste NOE-Korrelationen von **237** (600 MHz).

	NOESY
3	4, 2', 8', Me-3
4	3, 5, Me-3
5	4, OMe-6
7	8, OMe-6
8	7, Me-1
Me-1	7, 2', 8'
Me-3	4, 2', 8'
OMe-6	5, 7

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.35$ (Me), 16.90 (Me), 21.00 (Me), 21.73 (Me), 33.47 (CH_2), 34.52 (CH_2), 56.32 (OMe), 56.42 (OMe), 59.34 (CH), 61.45 (CH), 114.5 , 114.6 , 115.3 , 119.4 , 120.2 , 120.6 , 125.7 , 126.0 , 126.4 , 126.5 , 127.0 , 127.26 , 127.32 , 127.7 , 128.7 , 129.1 , 129.50 , 129.53 , 131.0 , 131.3 , 133.9 , 134.3 , 134.7 , 136.1 , 136.2 , 136.9 , 138.1 , 140.2 (Ar-C), 167.4 , 167.6 (Ar-C-OMe), 176.6 (C=N), 177.6 (C=N) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 316 (15) $[\text{M}]^+$, 315 (64) $[\text{M}-1]^+$, 314 (100) $[\text{M}-2]^+$, 300 (27) $[\text{M}-\text{Me}-1]^+$, 284 (12) $[\text{M}-\text{OMe}-1]^+$, 155 (6), 141 (9), 127 (13) $[\text{Naphthyl}]^+$, 98 (8).

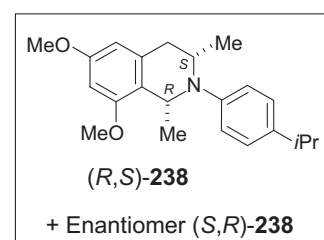
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}$ 316.17014 , gef. 316.17020 .

(cis)-*N*-(4'-*iso*-Propylphenyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyltetrahydroisochinolin (**238**)

Man löste 57.0 mg (128 μmol) 4'-*iso*-Propylphenylisochinolinium-Salz **172** in abs. Methanol und gab unter Stickstoff 14.7 mg (385 μmol) NaBH_4 portionsweise hinzu. Nach Rühren der Reaktionsmischung für 1 h bei RT wurde Wasser zu gegeben und die Suspension über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO_4 getrocknet. Man erhielt 40.3 mg (119 μmol , 93%) Tetrahydroisochinolin **238**.

Farbloses Öl.

Ausbeute: 40.3 mg (119 μmol , 93%).



IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3455$ (br), 2959 (m), 2924 (w), 2851 (m), 1610 (m), 1514 (m), 1494 (w), 1462 (w), 1428 (w), 1343 (w), 1322 (w), 1263 (m), 1208 (w), 1150 (m), 1106 (m), 1046 (m), 1019 (m), 808 (m), 415 (s) cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6 H, Me), 1.22 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 3 H, Me), 1.46 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H), 2.81 (m, 1 H, CH), 2.84 (dd, $J = 5.3, 15.4$ Hz, 1 H, CH_2), 2.94 (dd, $J = 5.5, 15.4$ Hz, 1 H, CH_2), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.92 (m, 1 H, CH), 5.02 (q, $J = 5.5$ Hz, 1 H, CH), 6.28 (s, 2 H, Ar-H), 6.82 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-H), 7.05 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-H) ppm.

Tabelle 21. Wichtigste NOE-Korrelationen von **238** (400 MHz).

NOESY	
1	3, Me-1
3	1, 2 _{ax} , 2 _{äq} , Me-3
Me-1	1, Me-3, OMe-8
Me-3	3, 2 _{ax} , 2 _{äq} , Me-3

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.62 (Me), 20.32 (Me), 23.43 (Me), 32.54 (CH₂), 36.34 (CH), 42.34 (CH), 57.45 (CH), 55.89 (OMe), 56.21 (OMe), 97.53, 104.3, 114.0, 118.8, 127.1, 136.8, 138.1, 146.8 (Ar-C), 158.7, 160.1 (Ar-C-OMe) ppm.

MS (70 eV): *m/z* (%) 339 (5) [M]⁺, 324 (63) [M-CH₃]⁺, 308 (4) [M-OCH₃]⁺, 205 (6), 154 (9), 113 (13), 97 (27), 85 (43), 71 (65), 57 (100), 43 (46).

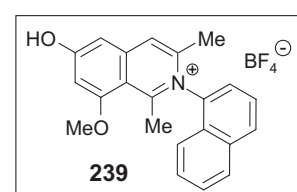
HRMS (ESI): ber. für C₂₂H₃₀NO₂ 340.22711, gef. 340.22709.

N-(1'-Naphthyl)-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**239**)

100 mg (232 μ mol) Isochinolinium-Salz **50** wurden in 1 mL MeOH gelöst und nach Zugabe von 10 mL 62proz. HBr für 3 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser zur Reaktionslösung gegeben und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH aufgenommen und an Sephadex (MeOH) gereinigt. Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC (Waters SymmetryPrep-C₁₈-Säule (19 x 300 mm, 7 μ m), Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 12 mL/min, **239** *t_R* = 19.9 min) erhielt man 29.8 mg (67.3 μ mol, 29%) *N*-(1'-Naphthyl)-6-hydroxy-8-methoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**239**), 17.9 mg (41.8 μ mol, 17%) Dihydroxyisochinolin **240** und 45.6 mg (99.8 μ mol, 43%) Edukt **50**.

Braunes Öl.

Ausbeute: 29.8 mg (67.3 μ mol, 29%).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.01$ (s, 3 H, 3-Me), 2.69 (s, 3 H, 1-Me), 3.62 (br, 1 H, OH), 3.94 (s, 3 H, 8-OMe), 6.98 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.08 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.19 (d, $4J = 1.8$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.49 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.57 (dt, $J = 1.2, 6.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.56 (s, 1 H, Ar-H), 7.67 (dt, $J = 1.2, 6.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.72 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.05 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.15 (d, $^3J = 8.3$ Hz, Ar-H) ppm.

Tabelle 22. Wichtigste NOE-Korrelationen von **239** (400 MHz).

NOESY	
4	5, 3-Me
5	4
7	8-OMe
1-Me	8-OMe
3-Me	4, 2', 8'
8-OMe	7, 1-Me

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.28$ (Me), 29.95 (Me), 57.07 (OMe), 104.2, 104.7, 113.6, 120.5, 121.7, 125.6, 126.1, 128.40, 128.42, 129.6, 129.9, 131.8, 134.8, 135.8, 141.9, 142.4, (Ar-C), 158.4 (C-N), 162.5, (Ar-C-OMe), 171.0 (Ar-C-OH) ppm.

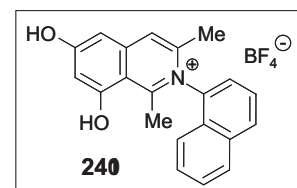
N-(1'-Naphthyl)-6,8-dihydroxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**240**)

100 mg (0.23 mmol) Isochinolinium-Salz **161** wurden in 5 mL abs. Chlorbenzol gelöst und mit 154 mg (1.16 mmol) AlCl_3 versetzt. Nach Erhitzen auf 160 °C für 3 h wurde die Reaktionslösung abgekühlt, mit Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man lyophilisierte die wässrige Phase und digerierte den Rückstand in *iso*-Propanol. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 77.9 mg (0.20 mmol, 87%) *N*-(1'-Naphthyl)-6,8-dihydroxy-1,3-dimethylisochinoliniumtetrafluoroborat (**240**).

Gelbe Nadeln.

Ausbeute: 77.9 mg (0.20 mmol, 87%).

Schmp.: >230 °C (Zers., *iso*-Propanol).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3443 (br), 2963 (w), 2854 (w), 1642 (m), 1600 (w), 1507 (m), 1383 (s), 1224 (w), 1154 (w), 1089 (m), 1021 (s), 803 (s), 481 (w), 437 (w), 409 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ = 2.12 (s, 3 H, Me), 2.91 (s, 3 H, Me), 6.89 (d, 4J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 6.94 (d, 4J = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.20 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.71 (dt, J = 1.2, 6.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.74 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.91 (s, 1 H, Ar-H), 8.21 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 8.32 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD): δ = 21.22 (Me), 22.80 (Me), 103.2, 106.6, 115.1, 121.8, 123.1, 127.3, 127.4, 129.4, 129.7, 130.7, 130.9, 133.0, 136.4, 137.2, 143.6, 144.8 (Ar-C), 162.2 (C=N), 164.0, 169.1 (Ar-C-OH) ppm.

MS (ESI, positiv): m/z = 316.3 $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 316.13321, gef. 316.13414.

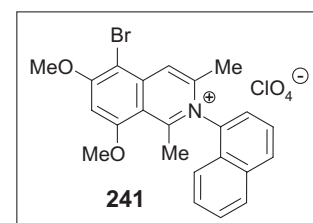
N-(1'-Naphthyl)-5-brom-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumperchlorat (**241**)

Unter Stickstoff tropfte man unter Lichtausschluss und bei 0°C zu einer Suspension aus 100 mg (225 μmol) 1'-Naphthylisochinolinium-Salz **50** und 22.1 mg (270 μmol) NaOAc in 4 mL abs. CH_2Cl_2 36.0 mg (225 μmol) Br_2 zu. Nach Rühren für 4 h bei RT versetzte man die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung, trocknete die vereinigten organische Phase über MgSO_4 und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhielt 118 mg (225 μmol , quant.) monobromiertes Produkt **241**.

Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 118 mg (225 μmol , quant.).

Schmp.: 115 °C (CH_2Cl_2).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (br), 2974 (w), 2835 (w), 2361 (w), 1638 (m), 1593 (m), 1540 (w), 1427 (w), 1350 (s), 1215 (w), 1122 (s), 1081 (s), 1021 (m), 784 (w), 728 (w), 604 (w), 418 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.23 (s, 3 H, Me), 2.93 (s, 3 H, Me), 4.23 (s, 3 H, OMe), 4.28 (s, 3 H, OMe), 6.91 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.04 (s, 1 H, Ar-H), 7.55 (t, 3J = , 1 H,

Ar-H), 7.62 (t, $^3J = 1.2, 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.80 (t, $^3J = 1.2, 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (d, $^3J = 8.1$ Hz, Ar-H, 1 H), 8.03 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.12 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.24 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

Tabelle 23. Wichtigste NOE-Korrelationen von **241** (400 MHz).

NOESY	
4	3-Me
7	6-OMe, 8-OMe
1-Me	8-OMe
3-Me	4, 2', 8'
6-OMe	7
8-OMe	7, 1-Me

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.94$ (Me), 23.60 (Me), 58.02 (OMe), 58.39 (OMe), 98.33, 98.53, 115.7, 120.0, 121.8, 126.1, 126.5, 127.7, 128.2, 129.6, 129.8, 131.8, 134.6, 135.3, 138.6, 145.2 (Ar-C), 161.4 (C=N), 163.5, 164.5 (Ar-C-OMe) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 424 (2)/422 (3) $[\text{M}]^+$, 281 (42), 267 (13), 221 (14), 207 (13), 147 (9), 94 (93), 73 (24), 69 (11), 57 (21), 44 (100).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrNO}_2$ 422.07502, gef. 422.07504.

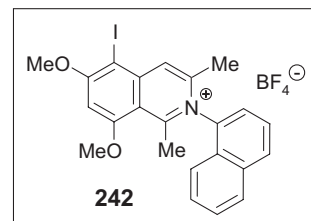
N-(1'-Naphthyl)-5-iod-6,8-dimethoxy-1,3-dimethylisochinoliniumtrifluoracetat (**242**)

Unter Stickstoffatmosphäre und Lichtausschluss gab man zu einer Lösung aus 50.0 mg (112 μmol) Isochinolinium-Salz **161** in 15 mL abs. Ethanol 104 mg (334 μmol) AgSO_4 und tropfte anschließend 30.2 mg (117 μmol) Iod in 2 mL abs. Ethanol zu. Nach 12 h Rühren bei RT wurden nochmals 15.1 mg (53.5 μmol) Iod und 51.0 mg (111 μmol) AgSO_4 zur Reaktionsmischung gegeben und weiter 5 h bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach waschen der organischen Phase mit Wasser, wurde diese über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 64.0 mg (115 μmol , quant.) 5-Iodisochinolin **242**.

Gelbe Plättchen.

Ausbeute: 64.0 mg (115 μmol , quant.).

Schmp.: 168 °C (CH_2Cl_2).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3372$ (br), 2963 (m), 2926 (w), 2854 (w), 1613 (m), 1581 (w), 1554 (w), 1453 (w), 1414 (w), 1375 (w), 1310 (w), 1261 (s), 1095 (s), 1021 (s), 863 (w), 799 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.21$ (s, 3 H, Me), 2.86 (s, 3 H, Me), 4.14 (s, 3 H, OMe), 4.22 (s, 3 H, OMe), 6.82 (dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.06 (s, 1 H, Ar-H), 7.56 (dt, $J = 2.2, 6.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (dt, $J = 1.0, 6.9$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.68 (s, 1 H, Ar-H), 7.74 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.07 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.15 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.22 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

Tabelle 24. Wichtigste NOE-Korrelationen von **242** (400 MHz).

NOESY	
4	3-Me
7	6-OMe, 8-OMe
1-Me	8-OMe
3-Me	4, 2', 8'
6-OMe	7
8-OMe	7, 1-Me

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.82$ (Me), 23.49 (Me), 57.63 (OMe), 58.23 (OMe), 97.62, 116.1, 120.1, 125.8, 126.5, 127.1, 127.7, 128.4, 129.7, 129.9, 132.1, 134.8, 135.4, 141.5, 145.4 (Ar-C), 161.4 (C=N), 164.6, 167.3 (Ar-C-OMe) ppm.

MS (ESI, positiv): $m/z = 470.2$ $[\text{M}]^+$.

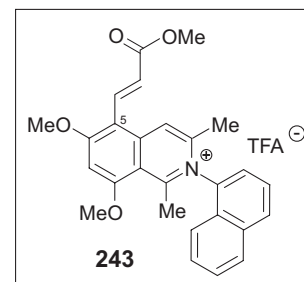
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{INO}_2$ 470.06115, gef. 470.06158.

N-(1'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-5-(acrylsäuremethylester)isochinoliniumtetrafluoroborat (**243**)

Man löste 2.36 mg (7.33 μmol) $n\text{Bu}_4\text{NBr}$, 5.97 mg (18.3 μmol) Cs_2CO_3 und 0.19 mg (0.73 μmol) PPh_3 in 2 mL abs. Acetonitril und entgaste die Lösung 10 min im Ultraschallbad. 3.74 mg (7.33 μmol) Isochinolinium-Salz **241** und 1.58 mg (18.3 μmol) Acrylsäuremethylester wurden zugegeben und die Lösung erneut 10 min entgast. Nun fügte man dem Gemisch 0.17 mg (0.73 μmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu und refluxierte die Suspension 1.5 h. Nach Filtration über Celite gab man Wasser (versetzt mit 10% TFA) zum Filtrat zu und entfernte das Acetonitril im Vakuum. Anschließend wurde der wässrige Rückstand mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, Methanol+5% TFA) gereinigt. Man erhielt 3.53 mg (6.52 μmol , 89%) 5-Acrylsäuremethylesterisochinolinium-Salz **243**.

Gelbes Öl.

Ausbeute: 3.53 mg (6.52 μmol , 89%).



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3302$ (br), 2933 (m), 2878 (w), 1733 (s), 1643 (m), 1581 (w), 1420 (w), 1310 (w), 1261 (s), 1070 (m), 789 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.19$ (s, 3 H, Me), 2.72 (s, 3 H, Me), 3.80 (s, 3 H, CO_2Me), 3.96 (s, 3 H, OMe), 4.10 (s, 3 H, OMe), 6.63 (s, 1 H, Ar-H), 6.70 (d, $^3J = 14.9$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 7.37 (m, 2 H, Ar-H), 7.47 (m, 2 H, Ar-H), 7.66 (s, 1 H, Ar-H), 7.67 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.79 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.92 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, Ar-H), 8.21 (d, $^3J = 14.9$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.93$ (Me), 23.31 (Me), 52.54 (OMe), 54.87 (OMe), 55.88 (OMe), 93.07, 94.08, 101.5, 115.9, 120.7, 123.1, 123.2, 124.2, 124.4, 124.5, 124.6, , 125.0, 126.4, 128.7, 128.8, 129.2, 130.8, 138.6, 138.7, 157.8, 158.2, 160.9 (Ar-C), 168.7 (C=O) ppm.

MS (ESI, positiv): $m/z = 428.2$ $[\text{M}]^+$.

HRMS (ESI): ber. für C₂₇H₂₆NO₄ 428.18563, gef. 428.18589.

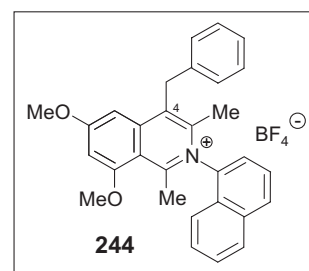
N-(1'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-4-benzylisochinoliniumtetrafluoroborat (**244**)

Man löste 50.0 mg (115 μ mol) Isochinoliniumtetrafluoroborat **161** in 1 mL MeOH und gab 2 mL 1N KOH zu. Anschließend verdünnte man die Suspension so lange mit Methanol bis sich der entstandene gelbe Niederschlag wieder löste. Nach Zugabe von 118 mg (690 μ mol) frisch destilliertem Benzylbromid wurde die Reaktionsmischung 2 d bei RT gerührt. Man stellte den pH-Wert mit Eisessig auf 3 ein, versetzte die Lösung mit Wasser, entfernte das Methanol im Vakuum und extrahierte den wässrigen Rückstand mit CH₂Cl₂. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Methanol/Et₂O/*n*-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 43.8 mg (84.0 μ mol, 73%) 4-Benzylisochinolinium-Salz **244**.

Gelbe Kristalle.

Ausbeute: 43.8 mg (84.0 μ mol, 73%).

Schmp.: 139 °C (Methanol/Et₂O/*n*-Hexan).



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (br), 3019 (w), 2983 (w), 2897 (w), 2754 (w), 1639 (m), 1610 (s), 1551 (m), 1495 (w), 1450 (w), 1415 (m), 1390 (s), 1370 (m), 1301 (w), 1214 (s), 1172 (m), 1125 (m), 1100 (m), 1082 (w), 1028 (m), 808 (m), 700 (w), 486 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (s, 3 H, Me), 2.26 (s, 3 H, Me), 2.81 (d, ²J = 6.9 Hz, 1 H, CH₂), 2.84 (d, ²J = 6.9 Hz, 1 H, CH₂), 4.05 (s, 3 H, OMe), 4.19 (s, 3 H, OMe), 6.59 (m, 2 H, Ar-H), 6.81 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.11 (m, 3 H, Ar-H), 7.53 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.63 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.71 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.76 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.82 (d, ³J = 6.9 Hz, 1 H, Ar-H), 8.07 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 8.21 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, Ar-H), 8.79 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.46 (Me), 36.69 (Me), 36.84 (CH₂), 57.07 (OMe), 57.28 (OMe), 100.6, 103.6, 115.0, 124.6, 125.7, 125.8, 127.0, 127.9, 128.2, 128.4, 128.9, 129.5, 129.9, 132.1, 134.5, 134.8, 139.4, 143.7, 145.1, 160.7, 161.0, 168.1 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 434 (2) $[M]^+$, 419 (86) $[M-Me]^+$, 402 (16), 328 (100), 292 (18), 278 (33), 217 (41), 189 (15).

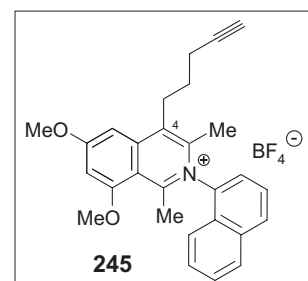
HRMS (ESI): ber. für $C_{30}H_{28}NO_2$ 434.21146, gef. 434.21103.

N-(1'-Naphthyl)-6,8-dimethoxy-1,3-dimethyl-4-(5''-Pentenyn)isochinoliniumtetrafluoroborat
(245)

Man löste 20.0 mg (46.4 μmol) Isochinoliniumtetrafluoroborat **161** in 1 mL MeOH und gab 1 mL 2N KOH zu. Anschließend verdünnte man die Suspension so lange mit Methanol bis sich der entstandene gelbe Niederschlag wieder löste. Nach Zugabe von 43.7 mg (232 μmol) frisch dargestellten 5-Iodpentenyn^[354] wurde die Reaktionsmischung 3 d bei RT gerührt. Man stellte den pH-Wert mit Eisessig auf 3 ein, versetzte die Lösung mit Wasser, entfernte das Methanol im Vakuum und extrahierte den wässrigen Rückstand mit CH_2Cl_2 . Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels Gelchromatographie (Sephadex-LH20, CH_2Cl_2) gereinigt. Die mit Produkt angereicherten Fraktionen wurden aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/n$ -Hexan umkristallisiert. Man erhielt 16.8 mg (33.8 μmol , 73%) 4-Pentenynisochinolinium-Salz **245**.

Braun-gelbes Harz.

Ausbeute: 16.8 mg (33.8 μmol , 73%).



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3290 (w), 3054 (m), 2986 (m), 2685 (w), 2305 (w), 1713 (s), 1421 (m), 1265 (s), 895 (m) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (m, 2 H, CH_2), 1.78 (s, 1 H, CH), 1.91 (m, 2 H, CH_2), 2.04 (s, 3 H, Me), 2.20 (s, 3 H, Me), 2.62 (br, 1 H, CH_2), 3.52 (br, 1 H, CH_2), 4.02 (s, 3 H, OMe), 4.18 (s, 3 H, OMe), 6.75 (d, 4J = 2.2 Hz, 1 H, Ar-H), 6.91 (d, 3J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.56 (dt, J = 1.3, 7.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.64 (dt, J = 1.3, 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.74 (t, 3J = 8.9 Hz, 1 H, Ar-H), 7.90 (dd, J = 1.0, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.09 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 8.17 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Ar-H), 9.09 (s, 1 H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.4 (Me), 17.90 (Me), 21.53 (CH_2), 22.94 (CH_2), 34.37 (CH_2), 57.16 (OMe), 57.51 (OMe), 69.11 (CH), 77.46 (C_q), 100.9, 103.4, 120.6, 124.8, 125.8,

126.0, 128.3, 128.5, 129.5, 129.8, 132.9, 133.2, 134.5, 135.0, 143.8, 155.3, 160.8, 161.9, 168.0 (Ar-C) ppm.

EI-MS: m/z (%) = 410 (9) $[M]^+$, 330 (10), 142 (5), 97 (5), 69 (32) $[C_5H_9]^+$, 44 (100).

HRMS (ESI): ber. für $C_{28}H_{28}NO_2$ 410.21146, gef. 410.21145.

6.2 Bestimmung des Verteilungskoeffizienten $\log D$

1 mg der jeweiligen Verbindung wurde in 1 mL Methanol gelöst und anschließend mit 9 mL Phosphat-Puffer (pH = 7.4 oder pH = 5.2) verdünnt. 20 μ L dieser Stammlösung wurden mittels HPLC [Waters Symmetry- C_{18} -Säule (4.5 x 250 mm, 7 μ m), Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 1 mL/min] analysiert und durch Integration der Peakfläche bei 230 nm die Anfangskonzentration (W_0) bestimmt.

Zu 2000 μ L (pH = 7.4) oder 500 μ L (pH = 5.2) der wässrigen Stammlösung wurden 10 μ L (pH = 7.4 μ L) oder 100 μ L (pH = 5.2) *n*-Octanol, das mit Puffer vorgesättigt wurde, gegeben, das Gemisch 30 min bei RT geschüttelt und anschließend 15 min bei 3000 rpm zentrifugiert. 20 μ L der wässrigen Phase wurden mittels HPLC [Waters Symmetry- C_{18} -Säule (4.5 x 250 mm, 7 μ m), Wasser (A)/Acetonitril (B) (beides mit 0.05% TFA versetzt), 0 min 95% A, 30 min 30% A, 40 min 100% B; Fluss 1 mL/min] untersucht. Durch Integration der Peakflächen wurde die Konzentration (W_1) der Substanzen nach der Verteilung zwischen *n*-Octanol und Wasser bestimmt.

Der $\log D$ -Wert wurde folgendermaßen berechnet: $\log D = \log \frac{(W_0 - W_1)V_{aq}}{W_1V_{oct}}$

6.3 Bestimmung der Inhibierung der β -Hämatin-Bildung

Zunächst wurde eine 1.68 mM Arylisochinolin-Lösung in 1M wässriger HCl, eine 1.68 mM Hämatin-Stammlösung in 0.1M NaOH und ein 12.9M Acetatpuffer hergestellt. Zur Bestimmung des IC_{50} -Werts der Inhibierung der β -Hämatin-Bildung der Arylisochinoline wurde in einer 96-Loch-Mikrotiterplatte mit spitzem Boden eine serielle Verdünnung der Wirkstofflösung durchgeführt, wobei die Konzentrationen an Arylisochinolin zwischen 0-10 Äquiv. in Bezug auf die Endkonzentration an Hämatin betragen. Zu jedem Loch, das 10.12

μL an Arylisochinolin-Stammlösung enthielt wurden $101.2 \mu\text{L}$ an Hämin-Lösung gegeben. Nach Zugabe von $58.7 \mu\text{L}$ Acetat-Puffer bei 60°C wurden die Lösungen 1 h bei 60°C inkubiert. Zur Beendigung der β -Hämatin-Bildung gab man bei RT jeweils $80 \mu\text{L}$ einer 30proz. Pyridin-Lösung in 20mM HEPES-Puffer ($\text{pH} = 7.5$) zu und ließ den Feststoff 15 min bei RT absetzen. Anschließend wurden $38 \mu\text{L}$ des Überstandes der jeweiligen Probe in eine 96-Loch-Mikrotiterplatte mit flachen Boden überführt und die Mischung mit $212 \mu\text{L}$ 30proz. wässriger Pyridin-Lösung verdünnt. Die Absorption der Proben wurde mittels eines Mikrotiterplatten-Lesegeräts bei 405 nm gemessen.

6.4 Untersuchungen zur Komplexbildung *N,C*-gekuppelter Arylisochinoline mit Häm

Job's-plot Analyse

Eine $50 \mu\text{M}$ Hämin-Stammlösung ($\text{pH} = 5.6$) in wässrigem DMSO (40%, v/v) wurde durch Mischen von $25 \mu\text{l}$ einer $200 \mu\text{M}$ Hämatin-Lösung in 0.1M NaOH mit 4 mL DMSO und $5.975 \mu\text{l}$ PBS-Puffer ($\text{pH} = 5.6$) hergestellt. Zur Untersuchung der Hämatin-Wirkstoff-Interaktion wurde die Job's-plot-Technik^[355] verwendet, wobei die Veränderung der Absorption bei 402 nm gemessen wurde. Dazu bereitete man 14 Mischungen mit folgenden Verhältnissen an $50 \mu\text{M}$ Hämin- und $50 \mu\text{M}$ Arylisochinolinium-Salz-Lösung (in PBS-Puffer, $\text{pH} = 5.6$): 0:1, 1:9, 1:4, 3:7, 2:3, 1:1, 3:2, 5:3, 13:7, 27:13, 7:3, 4:1, 9:1 und 1:0. Die Endkonzentration der Mischungen bestehend aus Hämatin- und Arylisochinolin-Lösung betrug $50 \mu\text{M}$.

Probenvorbereitung zur NMR-Relaxationszeit-Messung

Für die NMR-Relaxationszeit-Messungen wurden Stammlösungen (5 mM) der *N,C*-gekuppelten Arylisochinoline in einer wässrigen DMSO-Lösung (10%, v/v, deuterierter PBS-Puffer) und Hämin (7.5 mM) in 0.1M NaOD hergestellt und innerhalb 1 h verbraucht. Die Arylisochinolin- und Hämin-Stammlösung wurden in festgelegten Verhältnissen miteinander gemischt, so dass die Endkonzentration 2 mM Arylisochinolin und 0-0.2 mM Hämin betrug. Die Proben wurden anschließend mit deuteriertem PBS-Puffer auf $800 \mu\text{l}$ aufgefüllt und an mittels NMR-Spektroskopie vermessen.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] Weltgesundheitsbericht zu finden unter: www.who.int
- [2] R. W. Snow, C. A. Guerra, A. M. Noor, H. Y. Myint, S. I. Hay; The Global Distribution of Clinical Episodes of *Plasmodium falciparum*; *Nature* **2005**, *434*, 214-217.
- [3] M. Schlitzer; Malaria Chemotherapeutics Part I: History of Antimalarial Drug Development, Currently Used Therapeutics, and Drugs in Clinical Development; *ChemMedChem* **2007**, *2*, 944-986.
- [4] R. H. Schirmer, K. Becker; Malaria - Geschichte und Geschichten; *Futura* **1993**, *4*, 15-21.
- [5] S. R. Meshnick, M. J. Dobson; Antimalarial Chemotherapy (Hrsg.: P. J. Rosenthal), Humana Press, Totowa, **2001**, S. 15-25
- [6] P. Guttman, P. Ehrlich; Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria; *Berl. Klin.* **1891**, *28*, 953-956.
- [7] D. A. Castel; Antimalarial Agents; in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Hrsg.: D. J. Abraham), Wiley, New York, **2003**, S. 943.
- [8] R. K. Haynes, S. C. Vonwiller; From Qinghao, Marvelous Herb of Antiquity, to the Antimalarial Trioxane Qinghaosu. Some Remarkable New Chemistry; *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 73-79.
- [9] B. M. Greenwood, K. Bojang, C. J. M. Whitty, G. A. T. Targett; Malaria; *Lancet* **2005**, *365*, 1487-1498.
- [10] P. E. Duffy, C. H. Sibley; Are We Losing Artemisinin Combination Therapy Already?; *Lancet* **2005**, *366*, 1908-1909.
- [11] T. Jelinek, Einsatz von Artesunate zur medikamentösen Therapie der komplizierten *Malaria tropica*; in Stellungnahme der Arbeitsgruppe Malaria der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Sektion Antiparasitäre Chemotherapie (Hrsg.: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.), **2005**.
- [12] SEAQUAMAT group; Artesunate versus Quinine for Treatment of Severe Falciparum Malaria: a Randomised Trial; *Lancet* **2005**, *366*, 717-725.
- [13] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer; Neue Antimalaria Wirkstoffe; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5432-5451.
- [14] T. E. Wellems, C. V. Plowe; Chloroquine-resistant Malaria; *J. Inf. Dis.* **2001**, *184*, 770-776.
- [15] I. M. Hastings; The Origins of Antimalarial Drug Resistance; *Trends Parasitol.* **2004**, *20*, 512-518.
- [16] H. Ginsburg; Should Chloroquine be Laid to Rest?; *Acta Trop.* **2005**, *96*, 16-23.
- [17] P. B. Bloland; Drug Resistance in Malaria; World Health Organization, Genf, **2001**.
- [18] M. Foley, L. Tilly; Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance; *Int. J. Parasitol.* **1997**, *27*, 231-240.
- [19] F. Samudio, A. M. Santamaria, N. I. Obaldia, J. M. Pascale, V. Bayard, J. E. Calzada; Prevalence of *Plasmodium falciparum* mutations associated with antimalarial drug resistance during an epidemic in Kuna Yala, Panama, Central America; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, *73*, 839-841.

- [20] I. Stephenson, M. Wiselka; Drug Treatment of Tropical Parasitic Infections: Recent Achievements and Developments; *Drugs* **2000**, *60*, 1-162.
- [21] B. J. Herwald; Leishmaniasis; *Lancet* **1999**, *354*, 1191-1199.
- [22] A. McGregor; WHO Warns of Epidemic Leishmania; *Lancet* **1998**, *351*, 575.
- [23] J. Keiser, A. Stich, C. Burri; New Drugs for the Treatment of Human African Trypanosomiasis: Research and Development; *Trends Parasitol.* **2001**, *17*, 42-49.
- [24] A. Stich, D. Steverding; Die Rückkehr der Seuche; *Biol. Unserer Zeit* **2002**, *32*, 294-302.
- [25] H. Kampen; Vektor-übertragene Infektionskrankheiten auf dem Vormarsch? Wie Umweltveränderungen Krankheitsüberträgern und -erregern den Weg bereiten; *Naturwissenschaftliche Rundschau* **2005**, *58*, 181-189.
- [26] S. I. Hay, J. Cox, D. J. Rogers, S. E. Randolph, D. I. Stern, G. D. Shanks, M. F. Myers, R. W. Snow; Climate Change: Regional Warming and Malaria Resurgence. Reply; *Nature* **2002**, *420*, 628.
- [27] S. J. Black, J. R. Seed, N. B. Murphy; Innate and Acquired Resistance in African Trypanosomiasis; *J. Parasitol.* **2001**, *87*, 1-9.
- [28] N. J. White; The Treatment of Malaria; *N. Engl. J. Med.* **1996**, *355*, 800-806.
- [29] G. Bringmann, F. Pokorny; The Naphthylisoquinoline Alkaloids; in *The Alkaloids* (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, San Diego, **1995**, S. 127-171.
- [30] G. Bringmann, D. Feineis; Novel Antiparasitic Biaryl Alkaloids from Westafrican Dioncophyllaceae Plants; *Act. Chim. Thérapeut.* **2000**, *26*, 151-171.
- [31] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler; Biaryls In Nature: A Multifaceted Class of Stereochemically, Biosynthetically, and Pharmacologically Intriguing Secondary Metabolites; in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), **2001**, S. 1-293.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] L.-K. Yang, R. P. Glover, K. Yonganathan, J. P. Sarnaik, A. J. Godbole, D. D. Soejarto, A. D. Buss, M. S. Butler; Ancisheynine, a Novel Naphthylisoquinolinium Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5827-5829.
- [35] G. Bringmann, I. Kajahn, M. Reichert, S. E. H. Pedersen, J. H. Faber, T. Gulder, R. Brun, S. B. Christensen, A. Ponte-Sucre, H. Moll, G. Heubl, V. Mudogo; Ancistrocladinium A and B, the First *N,C*-Coupled Naphthyldihydroisoquinoline Alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* Species; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9348-9356.
- [36] 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.

- [37] D. J. Newman, G. M. Cragg; Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- [38] L. H. Sternbach; The Benzodiazepine Story; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1-7.
- [39] L. H. Sternbach; The Discovery of Librium; *Agent. Act.* **1994**, *43*, 82-85.
- [40] L. H. Sternbach; 1,4-Benzodiazepine. Chemie und Betrachtungen zur Beziehung zwischen Struktur und Wirkung; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 70-79.
- [41] N. Neamati, J. J. Barchi Jr.; New Paradigms in Drug Design and Discovery; *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 211-227.
- [42] R. Pauwels; Aspects of Successful Drug Discovery and Development; *Antiviral Res.* **2006**, *71*, 77-89.
- [43] M. R. Boyd, K. D. Paull; Some Practical Considerations and Applications of the NCI *in vitro* Drug Discover Screen; *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91-109.
- [44] M. J. Valler, D. Green; Diversity Screening versus Focussed Screening in Drug Discovery; *Drug Discov. Today* **2000**, *5*, 286-293.
- [45] H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair; Use of Biomimetic Diversity-oriented Synthesis to Discover Galanthamine-like Molecules with Biological Properties beyond those of the Natural Product; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*.
- [46] D. R. Spring; Diversity-oriented Synthesis; a Challenge for Synthetic Chemists; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867-3870.
- [47] M. D. Burke, S. L. Schreiber; Eine Strategie für die Diversitäts-orientierte Synthese; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48-60.
- [48] G. Zhonghong, P. T. Reddy, S. Quevillion, S. Couve-Bonnaire, P. Arya; Stereocontrolled Solid-Phase Synthesis of a 90-Membered Library of Indoline-Alkaloid-like Polycycles from an Enantioenriched Aminoindoline Scaffold; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1390-1392.
- [49] A. Reayi, P. Arya; Natural Product-like Chemical Space: Search for Chemical Dissectors of Macromolecular Interactions; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 240-247.
- [50] M. Suffness; Taxol: From Discovery to Therapeutic Use; in *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (Hrsg.: J. A. Bristol), Academic Press, San Diego, **1993**, S. 305-314.
- [51] Y. Z. Shu, J. Q. Cutrone, S. E. Klohr, S. Huang; BMS-192548, a Tetracyclic Binding Inhibitor of Neuropeptide Y Receptors from *Aspergillus niger* WB2346; *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1060-1065.
- [52] E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop; Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery. 2. Combinatorial Organic Synthesis, Library Screening Strategies, and Future Directions; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385-1401.
- [53] A. Dove; Drug Screening - Beyond the Bottleneck; *Nature Biotech.* **1999**, *17*, 859-863.
- [54] M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon; Background and Peptide Combinatorial Libraries; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233-1251.
- [55] E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop; Combinatorial Organic Synthesis, Library Screening Strategies, and Future Directions.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385-1401.
- [56] D. Madden, V. Krchnak, M. Lebl; Synthetic Combinatorial Libraries: Views on Techniques and Their Application; *Persp. Drug Discov. Design* **1994**, *2*, 269-285.

- [57] L. Weber; Kombinatorische Chemie - Revolution in der Pharmaforschung; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 698-702.
- [58] K. Liu, L. Xu, D. Szalkowski, Z. Li, V. Ding, G. Kwei, S. Huskey, D. E. Moller, J. V. Heck, B. B. Zhang, A. B. Jones; Discovery of a Potent, Highly Selective, and Orally Efficacious Small-Molecule Activator of the Insulin Receptor; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3487-3494.
- [59] H. B. Wood, Jr., R. Black, G. Salituro, D. Szalkowski, Z. Li, Y. Zhang, D. E. Moller, B. Zhang, A. B. Jones; The Basal SAR of a Novel Insulin Receptor Activator; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1189-1192.
- [60] R. Lahana; How Many Leads from HTS?; *Drug Discov. Today* **1999**, *4*, 447-448.
- [61] D. S. Thorpe, A. W. E. Chan, A. Binnie; Efficient Discovery of Inhibitory Ligands for Diverse Targets from a Small Combinatorial Chemical Library of Chimeric Molecules; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *266*, 62-65.
- [62] C. G. Wermuth; The 'SOSA' Approach: an Alternative to High-throughput Screening; *Med. Chem. Res.* **2001**, *10*, 431-439.
- [63] C. G. Wermuth; Search for New Lead Compounds: the Example of the Chemical and Pharmacological Dissection of Aminopyridazines; *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1091-1100.
- [64] C. G. Wermuth; Selective Optimization of Sideactivities: the SOSA Approach; *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 160-164.
- [65] H. Riechers, H.-P. Albrecht, W. Amberg, E. Baumann, H. Bernard; Discovery and Optimization of a Novel Class of Orally Active Non-Peptide Endothelin-A Receptor Antagonists; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 528-537.
- [66] P. D. Stein, J. T. Hunt, D. M. Floyd, S. Moreland, K. E. J. Dickinson, C. Mitchell, E. C.-K. Liu, M. L. Webb, N. Murugesan, J. Dickey, D. McMullen, R. Zhang, V. G. Lee, R. Serafino, C. Delaney, T. R. Schaeffer, M. Kozlowski; The Discovery of Sulfonamide Endothelin Antagonists and the Development of the Orally Active ETA Antagonist 5-(Dimethylamino)-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1-naphthalenesulfonamide; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 329-331.
- [67] H. Ehringer, O. Hornykiewicz; Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytryamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems; *Klin. Wochenschr.* **1960**, *38*, 1236-1239.
- [68] G. E. Cotzias, M. H. Van Woert, L. M. Schiffer; Aromatic Amino Acids and Modification of Parkinsonism; *New. Engl. J. Med.* **1967**, *276*, 374-379.
- [69] W. P. Walters, M. T. Stahl, M. A. Murcko; Virtual Screening - an Overview; *Drug Discov. Today* **1998**, *3*, 160-178.
- [70] C. A. Sotriffer, M. Stahl, J. Boehm, G. Klebe; Docking and Scoring Functions / Virtual Screening; in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (Hrsg.: D. J. Abraham), Wiley, New York, **2003**, S. 281-333.
- [71] B. K. Shoichet; Virtual Screening of Chemical Libraries; *Nature* **2004**, *432*, 862-865.
- [72] H. Kubinyi; Success Stories of Computer-aided Design; in *Computer Applications in Pharmaceutical Research and Development* (Hrsg.: S. Edkins), Wiley, New York, **2006**, S. 377-424.
- [73] G. Klebe; Virtual Ligand Screening: Strategies, Perspectives and Limitations; *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 580-594.

- [74] C. Bissantz, G. Folkers, D. Rognan; Protein-Based Virtual Screening of Chemical Databases. 1. Evaluation of Different Docking/Scoring Combinations; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4759-4767.
- [75] M. L. Lamb, K. W. Burdick, S. Toba, M. M. Young, A. G. Skillman, X. Zou, J. R. Arnold, I. D. Kuntz; Design, Docking, and Evaluation of Multiple Libraries against Multiple Targets; *Proteins* **2001**, *42*, 296-318.
- [76] R. Abagyan, M. Totrov; High-throughput Docking for Lead Generation; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 375-382.
- [77] L. Xue, J. Bajorath; Molecular Descriptors in Chemoinformatics, Computational Combinatorial Chemistry, and Virtual Screening; *Comb. Chem. High-Throuput Screen.* **2000**, *3*, 363-372.
- [78] L. Xue, J. W. Goddon, J. Bajorath; Evaluation of Descriptors and Mini-fingerprints for the Identification of Molecules with Similar Activity; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 1227-1234.
- [79] E. F. Meyer, S. M. Swansson, J. A. Williams; Molecular Modelling and Drug Design; *Pharmacol. Ther.* **2000**, *85*, 113-121.
- [80] A. J. Hopfinger, J. S. Duca; Extraction of Pharmacophore Information from High-throughput Screen; *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 97-103.
- [81] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney; Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- [82] P. H. Lee, M. F. Rafferty; *In Silico* Pharmaceutical Property Prediction; *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 487-488.
- [83] P. A. Keifer; High-resolution NMR Techniques for Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Chemistry; *Drug Discov. Today* **1997**, *2*, 468-478.
- [84] S. B. Shuker, P. J. Hadjuk, R. P. Meadows, S. W. Fesik; Discovering High-affinity Ligands for Proteins: SAR by NMR; *Science* **1996**, *274*, 1531-1534.
- [85] U. Holzgrabe, E. Bennack; Neue Hoffnung für Krebspatienten?; *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 101.
- [86] A. M. Petros, J. Dinges, D. J. Augeri, S. A. Baumeister, D. A. Betebenner, M. G. Bures, S. W. Elmore, P. J. Hadjuk, M. K. Joseph, S. K. Landis, D. G. Nettesheim, S. H. Rosenberg, W. Shen, S. Thomas, X. Wang, I. Zanze, H. Zhang, S. W. Fesik; Discovery of a Potent Inhibitor of the Antiapoptotic Protein Bcl-x_L from NMR and Parallel Synthesis; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 656-663.
- [87] T. Oltersdorf, S. W. Elmore, A. R. Shoemaker, R. C. Armstrong, D. J. Augeri, B. A. Belli, M. Bruncko, T. L. Deckwerth, J. Dinges, P. J. Hadjuk, M. K. Joseph, S. Kitada, S. J. Korsmeyer, A. R. Kunzer, A. Letai, C. Li, M. J. Mitten, D. G. Nettesheim, S. C. Ng, P. M. Nimmer, J. M. O'Connor, A. Oleksijew, A. M. Petros, J. C. Reed, W. Shen, S. K. Tahir, C. B. Thompson, K. J. Tomaselli, B. Wang, M. D. Wendt, H. Zhang, S. W. Fesik, S. H. Rosenberg; An Inhibitor of Bcl-2-Family Proteins Induced Regression of Solid Tumors; *Nature* **2005**, *435*, 677-681.
- [88] M. D. Wendt, W. Shen, A. Kunzer, W. J. McClellan, M. Bruncko, T. K. Oost, H. Ding, M. K. Joseph, H. Zhang, P. M. Nimmer, S.-C. Ng, A. R. Shoemaker, A. M. Petros, A. Oleksijew, K. Marsh, J. Bauch, T. Oltersdorf, B. A. Belli, D. Martineau, S. W. Fesik, S. H. Rosenberg, S. W. Elmore; Discovery and Structure-Activity Relationship of Antagonists of B-Cell Lymphoma 2

- Family Proteins with Chemopotential Activity *in Vitro* and *in Vivo*; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1165-1181.
- [89] G. Bringmann, G. François, L. Aké Assi, J. Schlauer; The Alkaloids of *Triphyophyllum peltatum*; *Chimia* **1998**, *52*, 18-28.
- [90] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Ancistrocladine, a Novel Isoquinoline Alkaloid from *Ancistrocladus heyneanus*; *Ind. J. Chem.* **1970**, *8*, 567-568.
- [91] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Grüne, J. Schlauer; Ein neuer Biosyntheseweg zu Alkaloiden in Pflanzen: acetogenine Isochinoline; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1523-1525.
- [92] G. Bringmann, D. Feineis; Stress-related Polyketide Metabolism of Dioncophyllaceae and Ancistrocladaceae; *J. Exp. Bot.* **2001**, *52*, 2015-2022.
- [93] D. R. Dalton; The Alkaloids: the Fundamental Chemistry - a Biogenetic Approach; in *Studies in organic chemistry* (Hrsg.: P. G. Gassman), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, **1979**, S. 177-411.
- [94] T. M. Kutchan, H. Dittrich, D. Bracher, M. H. Zenk; Enzymology and Molecular Biology of Alkaloid Biosynthesis; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5945-5954.
- [95] K. W. Bentley; The Isoquinoline Alkaloids; Harwood Academic Publisher, United Kingdom, India, **1998**.
- [96] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy; Alkaloids of Ancistrocladaceae; *Heterocycles* **1977**, *7*, 661-684.
- [97] G. Bringmann; Biomimetische Synthese beider Molekülhälften der *Ancistrocladus*- und der *Triphyophyllum*-Alkaloide aus gemeinsamen Vorstufen; *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2126-2134.
- [98] G. Bringmann, H. Rischer; In vitro Propagation of the Alkaloid-producing Rare African liana *Triphyophyllum peltatum* (Dioncophyllaceae); *Plant Cell Rep.* **2001**, *20*, 591-595.
- [99] 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.
- [100] G. Bringmann, A. Hamm, C. Günther, M. Michel, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocladines A and B, Two New Bioactive Naphthylisoquinolines, and Related Naphthoic Acids from *Ancistrocladus ealaensis*; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1465-1470.
- [101] G. Bringmann, K. Messer, R. Brun, V. Mudogo; Ancistrocongolines A-D, new naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus congolensis*; *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1096-1101.
- [102] G. Bringmann; From Tropical Lianas to Novel Antiplasmodial Agents: the Naphthylisoquinoline Alkaloids; in *Drugs against Parasitic Diseases: R&D Methodologies and Issues – Discoveries and Drug Development* (Hrsg.: A. H. Fairlamb, R. G. Ridley, H. J. Vial), World Health Organisation on behalf of the Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva, **2003**, S. 145-152.
- [103] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stärk, J. W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, M. Reichert, K. Maksimenka, S. B. Christensen; Ancistrocladine A, the First 5,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid, and Two Further, 5,8'-Linked Related Compounds from the Newly Described Species *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1159-1165.

- [104] G. Bringmann, V. Hörr, U. Holzgrabe, A. Stich; Antitrypanosomal Naphthylisoquinoline Alkaloids and Related Compounds; *Pharmazie* **2003**, *58*, 343-346.
- [105] G. François, G. Bringmann, C. Dochez, C. Schneider, G. Timperman, L. Aké Assi; Activities of Extracts and Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Triphyophyllum peltatum*, *Ancistrocladus abbreviatus*, and *Ancistrocladus barteri* against *Plasmodium berghei* (Anka strain) *in vitro*; *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *46*, 115-20.
- [106] G. François, M. Van Looveren, G. Timperman, B. Chimanuka, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Larvicidal Activity of the Naphthylisoquinoline Alkaloid Dioncophylline A against the Malaria Vector *Anopheles stephensi*; *J. Ethnopharmacol.* **1996**, *54*, 125-130.
- [107] G. François, G. Timperman, R. D. Haller, S. Bar, M. A. Isahakia, S. A. Robertson, C. Zhao, N. J. De Souza, L. Aké Assi, J. Holenz, G. Bringmann; Growth Inhibition of Asexual Erythrocytic Forms of *Plasmodium falciparum* and *P. berghei* *in vitro* by Naphthylisoquinoline Alkaloid-containing Extracts of *Ancistrocladus* and *Triphyophyllum* Species; *Int. J. Pharmacog.* **1997**, *35*, 55-59.
- [108] Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J.-R. Dai, J. H. Cardellina, II, R. J. Gulakowski, J. B. McMahon, M. Schäffer, M. Stahl, K.-P. Gulden, G. Bringmann, G. François, M. R. Boyd; Michellamines D-F, New HIV-inhibitory Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids, and Korupensamine E, a New Antimalarial Monomer, from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 677-683.
- [109] M. R. Boyd, Y. F. Hallock, J. H. Cardellina, II, K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, Jr., G. Bringmann, M. Schäffer, G. M. Cragg, D. W. Thomas, J. G. Jato; Anti-HIV Michellamines from *Ancistrocladus korupensis*; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740-1745.
- [110] G. Bringmann, M. Rückert, J. Schlauer, M. Herderich; Separation and Identification of Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids by Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Ionization Mass Spectrometry; *J. Chromatogr., A* **1998**, *810*, 231-236.
- [111] G. Bringmann, W. Saeb, J. Mies, K. Messer, M. Wohlfarth, R. Brun; One-step Oxidative Dimerization of Genuine, Unprotected Naphthylisoquinolines Alkaloids to Give Michellamines and other bioactive Quateraryls; *Synthesis* **2000**, 1843-1847.
- [112] G. Bringmann, M. Wohlfarth, H. Rischer, M. Heubes, W. Saeb, S. Diem, M. Herderich, J. Schlauer; A Photometric Screening Method for Dimeric Naphthylisoquinoline Alkaloids and Complete On-Line Structural Elucidation of a Dimer in Crude Plant Extracts, by the LC-MS/LC-NMR/LC-CD Triad; *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 2571-2577.
- [113] I. Kajahn; Kopplungsmethoden in der Naturstoffanalytik - Untersuchungen an *Arabidopsis thaliana* und *Ancistrocladus*-Pflanzen; Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **2007**.
- [114] T. Gronauer; Untersuchungen zur Biogenese acetogener Naturstoffe und Totalsynthese von Ancisheynin, dem ersten *N,8'*-gekuppelten Naphthylisochinolin-Alkaloid; Diplomarbeit, Universität Würzburg, Würzburg, **2004**.
- [115] G. Bringmann, T. Gulder, M. Reichert, F. Meyer; Ancisheynine, the First *N,C*-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloid: Total Synthesis and Stereochemical Analysis; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1037-1040.
- [116] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler; The Lactone Concept: An Efficient Pathway to Axially Chiral Natural Products and Useful Reagents; *Synthesis* **1999**, *4*, 525-558.
- [117] G. Bringmann, D. Menche; Stereoselective Total Synthesis of Axially Chiral Natural Products via Biaryl Lactones; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 615-624.

- [118] 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. Organometall. Chem.* **2002**, *661*, 31-47.
- [119] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of Biaryls by the 'Lactone Method'; in *Asymmetric Synthesis - The Essentials* (Hrsg.: S. Bräse, M. Christmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 246-250.
- [120] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder; Asymmetric Synthesis of (*M*)-2-Hydroxymethyl-1-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)naphthalene via a Configurationally Unstable Biaryl Lactone; *Org. Synth. (Addendum)*, im Druck.
- [121] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning; The Total Synthesis of Axially Chiral Biaryl Natural Products; *Chem. Rev.*, in Vorbereitung.
- [122] G. Bringmann, J. R. Jansen; Einfache Synthese nützlicher Diketo-Bausteine für biomimetische Isochinolin- und Naphthalin-Synthesen; *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2116-2125.
- [123] G. Bringmann, F. Pokorny, M. Wenzel, K. Wurm, C. Schneider; Labelled Precursors of Biosynthetic Studies on Naphthylisoquinoline Alkaloids; *J. Lab. Compd. Radiopharm.* **1997**, *39*, 29-38.
- [124] J. F. Hartwig; Palladium-catalyzed Amination of Aryl halides. Mechanism and Rational Catalyst Design; *Synlett* **1997**, 329-340.
- [125] J. F. Hartwig; Übergangsmetall-katalysierte Synthese von Arylaminen und Arylethern aus Arylhalogeniden und -triflaten: Anwendungen und Reaktionsmechanismus; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154-2177.
- [126] J. F. Hartwig; Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halids and Related Reactions; in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Hrsg.: E. i. Negishi), John Wiley & Sons Inc., New York, **2002**, S. 1051-1096.
- [127] A. S. Guam, R. A. Rennel, S. L. Buchwald; A Simple Catalytic Method for the Conversion of Arylbromides to Arylamines; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456-1459.
- [128] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut; Atroposelective Biaryl Coupling with Chiral Catalysts: Total Synthesis of Antileishmanial Naphthylisoquinoline Alkaloids Ancistrotanzanine B and Ancistrolealine A; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805-2808.
- [129] B. Schlummer, U. Scholz; Palladium-Catalyzed C-N and C-O Coupling - A Practical Guide from an Industrial Vantage Point; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *356*, 1599-1626.
- [130] L. Sunwoo, M. Jorgensen, J. F. Hartwig; Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides and Lithium Bis(trimethylsilyl)amides as an Ammonia Equivalent; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2729-2732.
- [131] Bei der dünnschichtchromatographischen Verfolgung des Reaktionsverlaufs konnte beobachtet werden, dass das Bromnaphthalin **54** innerhalb von 3 d verschwand. Gleichzeitig bildete sich eine neue Substanz, deren R_f -Wert vergleichbar war mit dem von 1-Aminonaphthalin. Des Weiteren färbte sich dieser Fleck an Luft und bei Bedampfen mit Iod violett, was auf die Existenz eines elektronenreichen Aminonaphthalins hinwies.
- [132] J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman; Room-Temperature Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Bromides and Chlorides and Extended Scope of Aromatic C-N Bond Formation with a Commercial Ligand; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575-5580.

- [133] A. R. Muci, S. L. Buchwald; Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation; *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131-209.
- [134] D. Prim, J. M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti; Palladium-catalyzed Reactions of Aryl halides with Soft, Non-organometallic Nucleophiles; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041-2075.
- [135] G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig; Palladium-catalyzed C-O Coupling Involving Unactivated Aryl Halides. Sterically Induced Reductive Elimination to form the C-O Bond in Biaryl Ethers; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225.
- [136] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald; A Highly Active Catalyst for Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions: Room-temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
- [137] X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald; Expanding Pd-catalyzed C-N Bond-forming Processes: the First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-catalyzed Reactions; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655.
- [138] E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald; Insights into Origin of Highly Activity and Stability of Catalysts Derived from Bulky, Electron-rich Monophosphinobiaryl Ligands in the Pd-catalyzed C-N Bond Formation; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978-13980.
- [139] M. C. Harris, X. Huang, S. L. Buchwald; Improved Functional Group Compatibility in the Palladium-Catalyzed Synthesis of Aryl Amines; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2885-2888.
- [140] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs; Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets for Atoms Li to Kr; *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571-2577.
- [141] Ich danke Herrn Dr. Matthias Reichert für die Durchführung der quantenchemischen CD-Rechnungen.
- [142] R. E. Gereau; Typification of Names in *Ancistrocladus* Wallich (Ancistrocladaceae); *Novon* **1997**, *7*, 242-247.
- [143] T. R. Govindachari, P. C. Pathasarathy, H. K. Desai; Chemical Investigation of *Ancistrocladus heyneanus* Wall. Ancistrocladidine, a New Isoquinoline Alkaloid; *Ind. J. Chem.* **1973**, *11*, 1190-1191.
- [144] T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, H. K. Desai; Isolation & Structure of Ancistrocladisine, a Novel Alkaloid; *Ind. J. Chem.* **1972**, *10*, 1117-1119.
- [145] G. Bringmann, D. Koppler, B. Wiesen, G. François, A. S. S. 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.
- [146] G. Bringmann, M. Dreyer, M. Michel, F. S. K. Tayman, R. Brun; Ancistroheynine B and Two Further 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus heyneanus* Wall; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2903-2907.
- [147] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Stærk, J. W. Jaroszewski, H. Ndangalasi, F. Mbago, R. Brun, S. B. Christensen; Ancistrotananine C and Related 5,1'- and 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 743-748.
- [148] G. Bringmann, R. God, M. Schäffer; An Improved Degradation Procedure for Determination of the Absolute Configuration in Chiral Isoquinoline and β -Carboline Derivatives; *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1393-1403.
- [149] Ich danke M. Schraut für die Durchführung des Ruthenium-katalysierten Abbauverfahrens.

- [150] Ich danke Dr. Minjuan Xu für die Bereitstellung der Vergleichsspektren.
- [151] Ich danke I. Kajahn für die Durchführung der HPLC-micrOTOF-Messungen.
- [152] O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano; Stereospecific and Stereoselective Reactions. Preparation of Amines from Alcohols; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679-680.
- [153] E. J. Corey, C. J. Helal; Reduktion von Carbonylverbindungen mit chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren: eine neue enantioselektive Katalyse und leistungsfähige Synthesemethode; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118.
- [154] E. J. Corey, J. O. Link; A New Chiral Catalyst for the Enantioselective Synthesis of Secondary Alcohols and Deuterated Primary Alcohols by Carbonyl Reduction; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275-6278.
- [155] E. J. Corey, R. K. Bakshi; A New System for Catalytic Enantioselective Reduction of Achiral Ketones to Chiral Alcohols. Synthesis of Chiral α -Hydroxy Acids; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611-614.
- [156] K. Drauz, H. Waldmann; Enzymatic Catalysis in Organic Synthesis; VCH, New York, **2002**.
- [157] R. MacLeod; Stereoselective Ketone Reductions by Fermenting Yeast; *Biochem.* **1964**, *6*, 838-846.
- [158] K. Kieslich, U. Eder; Verfahren zur Herstellung von Alkoxyphenyl-2-(S)-hydroxy-propanen; DE 2832602-1979082, **1979**.
- [159] Ich danke T. Noll für die Etablierung der Hefekulturen.
- [160] zu finden unter: www.dsmz.de/media/med168.htm
- [161] Ich danke T. Noll für die Hilfe bei der biokatalytischen Umsetzung des Ketons **69** mit der Hefe *Kloeckera magna* (ATCC 20 109).
- [162] G. Bringmann, R. Weirich, H. Reuscher, J. R. Jansen, L. Kinzinger, T. Ortman; The Synthesis of All Possible Isomeric 6,8-Dioxygenated 1,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Methyl Ethers - Useful Chiral Building Blocks for Naphthylisoquinoline Alkaloids; *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 877-888.
- [163] T. R. Hoye, M. Chen; Total Synthesis of (*ent*)-Korupensamine D; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3099-4000.
- [164] 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.
- [165] G. W. Daub, D. A. Herrding, L. E. Overman; Synthesis of Substituted Tetrahydropyridines by Cyclizations of Silicon-Containing Iminium Ions; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919-3930.
- [166] D. Tanner; Chirale Aziridine - Herstellung und stereoselektive Transformationen; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625-646.
- [167] W. McCoull, F. A. Davis; Recent Synthetic Applications of Chiral Aziridines; *Synthesis* **2000**, 1347-1365.
- [168] M. Pineschi; Asymmetric Ring-Opening of Epoxides and Aziridines with Carbon Nucleophiles; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4979-4988.
- [169] T. W. Greene, P. G. M. Wuts; Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley & Sons, New York, **1999**.
- [170] I. Fleming, J. Frackenpohl, I. Hiriyakkanavar; Cleavage of Sulfonamides with Phenylidimethylsilyllithium; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1229-1235.

- [171] D. A. Alonso, P. G. Andersson; Deprotection of Sulfonyl Aziridines; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455-9461.
- [172] V. G. Nenajdenko, A. S. Karpov, E. S. Balenkova; A New Convenient Approach to Chiral β -Aryl(heteroaryl)arylamines; *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2517-2527.
- [173] W. Howson, M. I. H. Osborn, J. Sweeney; Ring-opening of *N*-Tosyl Aziridines by 2-Lithiodithianes; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2439-2445.
- [174] Y. Hsiao, L. S. Hegedus; Synthesis of Optically Active Imidazolines, Azapenamams, Dioxocyclams, and Bis-dioxocyclams; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3586-3591.
- [175] M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm; A Convenient Reduction of Amino Acids and their Derivatives; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568-3571.
- [176] J. J. Posakony, J. R. Grierson, T. J. Tewson; New Routes to *N*-Alkylated Cyclic Sulfamidates; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5164-5169.
- [177] P. Wessig, J. Schwarz; A Convenient One-pot Conversion of *N*-Boc- β -aminoalcohols into *N*-Boc-aziridines; *Synlett* **1997**, 893-894.
- [178] O. C. Dermer, G. E. Ham; Ethylenimine and Other Aziridines; Academic Press, New York, London, **1969**.
- [179] A. P. Kozikowski, H. Ishida, K. Isobe; Ring-opening Reactions of Aziridines with Organometallics; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *44*, 2788-2790.
- [180] A. Hassner, A. Kascherer; Competitive Attack of Nucleophiles at Ring Carbon vs. Carbonyl. Reactions of Aziridine Carbamates; *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4623-4626.
- [181] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless; Click-Chemie: Diverse chemische Funktionalität mit einer Handvoll guter Reaktionen; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.
- [182] X. E. Hu; Nucleophilic Ring Opening of Aziridines; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.
- [183] R. G. Pearson; Hard and Soft Acids and Bases (HSAB). I. Fundamental Principles; *J. Chem. Edu.* **1968**, *45*, 581-587.
- [184] R. G. Pearson, J. Songstad; Application of the Principle of Hard and Soft Acids and Bases in Organic Chemistry; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827-1836.
- [185] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu; Synthese hoch funktionalisierter Organomagnesiumreagentien durch Halogen-Metall-Austausch; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438-4456.
- [186] F. Ullmann; New Formation of Diphenylamine derivatives; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382-2384.
- [187] J. Lindley; Copper Assisted Nucleophilic Substitution of Aryl Halogen; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433-1456.
- [188] J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire; Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- [189] P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Mendendez; *N*-Arylation of Azoles and their Benzo Derivatives by *p*-Tolyllead Triacetate; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 659-662.
- [190] P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, J. C. Mendendez; New Synthetic Applications of Aryllead Triacetates. *N*-Arylation of Azoles; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5678-5682.
- [191] T. Arnauld, D. H. R. Barton, E. Doris; Recent Advances in the Copper-catalyzed Phenylation of Amines; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4137-4144.

- [192] J.-P. Finet, A. Y. Fedorov, S. Combes, G. Boyer; Recent Advances in Ullmann Reaction: Copper(II)diacetate Catalysed *N*-, *O*- and *S*-Arylation Involving Polycoordinate Heteroatomic Derivatives *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 597-626.
- [193] P. Y. S. Lam, S. Deudon, E. Hauptman, C. G. Clark; Copper-promoted C-N Bond Cross-coupling with Phenylstannane; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3091-3094.
- [194] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters; New *N*- and *O*-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- [195] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs; New Aryl/Heteroaryl C-N Bond Cross-coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944.
- [196] J. P. Collman, M. Zhong; An Efficient Diamin-Copper Complex-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233-1236.
- [197] J. P. Collman, M. Zhong, L. Zeng, S. Costanzo; The [Cu(OH)·TMEDA]₂Cl₂-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles in Water; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1528-1531.
- [198] P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav; Copper-catalyzed General C-N and C-O Bond Cross-coupling with Arylboronic Acids; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415-3418.
- [199] H. Zhang, Q. Cai, D. Ma; Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or *N*-Containing Heterocycles; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164-5173.
- [200] F. Y. Kwong, S. L. Buchwald; Mild and Efficient Copper-Catalyzed Amination of Aryl Bromides with Primary Alkylamines; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793-796.
- [201] J. C. Antilla, S. L. Buchwald; Copper-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids and Amines; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2077-2079.
- [202] W. C. P. Tsang, N. Zheng, S. L. Buchwald; Combined C-H Functionalization / C-N Bond-Formation to Carbazoles; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560-14561.
- [203] J.-B. Lan, G.-L. Zhang, X.-Q. Yu, J.-S. You, L. Chen, M. Yan, R.-G. Xie; A Simple Copper Salt Catalyzed *N*-Arylation of Amines, Amides, Imides, and Sulfonamides with Arylboronic Acids; *Synlett* **2004**, 1095-1097.
- [204] T. D. Quach, R. A. Batey; Ligand- and Base-Free Copper(II)-Catalyzed C-N Bond Formation: Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Aliphatic Amines and Anilines; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397-4400.
- [205] S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, G. Pan, X. Wang, V. G. Young Jr, C. J. Cramer, L. Que Jr, W. B. Tolman; Structural, Spectroscopic, and Theoretical Characterization of Bis(μ -oxo)dicopper Complexes, Novel Intermediates in Copper-Mediated Dioxygen Activation; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11555-11574.
- [206] S. Mahapatra, J. A. Halfen, W. B. Tolman; Mechanistic Study of the Oxidative *N*-Dealkylation Reactions of Bis(μ -oxo)-dicopper Complexes; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11575-11586.
- [207] G. Bringmann, T. Gulder, U. Hentschel, F. Meyer, H. Moll, J. Morschhäuser, A. Ponte-Sucre, W. Ziebuhr, A. Stich, R. Brun, W. E. G. Müller, V. Mudogo; Biofilm-hemmende Wirkung sowie anti-infektive Aktivität *N,C*-verknüpfter Arylisochoinoline, deren pharmazeutische Zusammensetzung und deren Verwendung; DE 10 2006 046 922B3, Patentschrift (15.11.2007), **2007**.

- [208] G. Bringmann, T. A. M. Gulder, M. Reichert, T. Gulder; The Online Assignment of the Absolute Configuration of Natural Products: HPLC-CD in Combination with Quantum Chemical CD Calculations; *Chirality*, im Druck.
- [209] G. Bringmann, F. Teltschik, M. Michel, S. Busemann, M. Rückert, R. Haller, S. Bär, S. A. Robertson, R. Kaminsky; Ancistrobertsonines B, C, and D as well as 1,2-Didehydroancistrobertsonine D from *Ancistrocladus robertsoniorum*; *Phytochemistry* **1999**, *52*, 321-332.
- [210] G. Bringmann, K.-P. Gulden, Y. F. Hallock, K. P. Manfredi, J. H. Cardellina, II, M. R. Boyd, B. Kramer, J. Fleischhauer; Circular Dichroism of Michellamines: Independent Assignment of Axial Chirality by Calculated and Experimental CD Spectra; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7807-14.
- [211] H. W. Walker, C. T. Kresge, P. C. Ford, R. G. Pearson; Rates of Deprotonation and pKa Values of Transition Metal Carbonyl Hydrides; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7428-7429.
- [212] S. I. Murahashi, N. Yoshimura, T. Tsumiyama, T. Kojima; Catalytic Alkyl Group Exchange Reaction of Primary and Secondary Amines; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5002-5011.
- [213] S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Buchwald; Palladium-Catalyzed Coupling of Optically Active Amines with Aryl Bromides; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451-8458.
- [214] H. E. Bryndza, W. Tam; Monomeric Metal Hydroxides, Alkoxides, and Amides of the Late Transition Metals: Synthesis, Reactions, and Thermochemistry; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163-1188.
- [215] S. E. Diamond, F. Mares; β -Elimination from Transition Metal Amides; *J. Organomet. Chem.* **1977**, *142*, C55-C57.
- [216] J. F. Hartwig, S. Richards, D. Baranano, F. Paul; Influences on the Relative Rates for C-N Bond-Forming Reductive Elimination and β -Hydrogen Elimination of Amides. A Case Study on the Origins of Competing Reduction in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626-3633.
- [217] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke; Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry; Science Books, Mill Valley, CA, **1987**.
- [218] M. D. Fryzuk, W. E. Piers; Reactions of Binuclear Rhodium Hydrides with Imines: Factors Influencing the Insertion of Carbon-Nitrogen Double Bonds into Rhodium-hydride Bonds; *Organomet.* **1990**, *9*, 986-998.
- [219] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald; Scope and Limitations of the Pd/BINAP-Catalyzed Amination of Aryl Bromides; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
- [220] G. Bringmann, T. Gulder, Y. Hemberger, F. Meyer; Highly Convergent Enantioselective Total Synthesis of the Naphthylidihydroisoquinolinium Salts Ancistrocladinium A - C; *J. Am. Chem. Soc.*, in Vorbereitung.
- [221] J. J. P. J. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods I. Method *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209-220.
- [222] J. J. P. Stewart; Optimization of Parameters for Semiempirical Methods II. Applications; *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221-264.
- [223] T. Hasegawa, H. Yamamoto; Development of New Chiral Auxiliary Derived from (*S*)-(-)-Phenylethylamine for a Synthesis of Enantiopure (*R*)-2-Propyloctanoic Acid; *Synthesis* **2003**, 1181-1186.

- [224] 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.
- [225] C. Günther; Totalsynthese von Naphthylisochinolininen sowie Isolierung und Strukturaufklärung von Naturstoffen aus tropischen Heilpflanzen und Mikroorganismen Dissertation, Universität Würzburg, Würzburg, **1999**.
- [226] M. Watanabe, S. Hisamatsu, H. Hotokezaka, S. Furukawa; Reaction of Lithiated Senecioamide and Related Compounds with Benzyne: Efficient Syntheses of Naphthols and Naphthoquinones; *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2810-2820.
- [227] Ich danke Y. Hemberger für die Durchführung der quantenchemischen CD-Rechnungen.
- [228] A. Klamt; COSMO-RS: From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design; Elsevier, Amsterdam, **2005**.
- [229] Y. Hemberger; Atrop-enantioselektive Totalsynthese von Asphodelin und Aufklärung der Absolutkonfiguration ausgewählter Naturstoffe durch quantenchemische Berechnungen; Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2008**.
- [230] R. C. Ronald, M. R. Winkle; Regioselective Metallation of (Methoxymethoxy)arenes; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2031-2042.
- [231] W. M. Whaley, T. R. Govindachari; *Org. React.* **1951**, *6*, 74-150.
- [232] M. Alvarez, J. A. Joule; Six-membered Hetarenes with one Nitrogen or Phosphorus Atom; in *Science of Synthesis* (Hrsg.: D. S. C. Black, M. Regitz), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**, S. 716-718.
- [233] D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul; Bis(oxazolines) as Chiral Ligands in Metal-catalyzed Asymmetric Reactions. Catalytic, Asymmetric Cyclopropanation of Olefins; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- [234] D. A. Evans, S. J. Miller, T. C. Lecta; Bis(oxazoline)copper(II) complexes as chiral catalysts for the enantioselective Diels-Alder reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460-6461.
- [235] D. A. Evans, J. M. Janey; C_2 -Symmetric Cu(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic, Enantioselective Cycloaddition of Silyl Ketens; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2125-2128.
- [236] M. P. Sibi, L. M. Stanley, X. Nie, L. Venkatraman, M. Liu, C. P. Jasperse; The Role of Achiral Pyrazolidinone Templates in Enantioselective Diels-Alder Reactions: Scope, Limitations, and Conformational Insights; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395-405.
- [237] S. Yamazaki, M. Yamamoto, A. Sumi; Conjugate Addition of Aromatic Amines to Ethenetricarboxylates; *Tetrahedron* **2006**, *63*, 2320-2327.
- [238] G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Gianotti, H. Kim, R. Perciaccante, A. Tolomelli; Conjugate Addition of Hydroxylamino Derivatives to Alkylidene Malonates in the Presence of chiral Lewis Acids; *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 2395-2398.
- [239] D. A. Evans, M. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples; C_2 -Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Scope and Mechanism of Catalytic Enantioselective Aldol Addition of Enolsilanes to (Benzyloxy)acetaldehyde; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669-685.
- [240] D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos; C_2 -Symmetric Tin(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective *Anti* Aldol Additions of Enolsilanes to Glyoxylate and Pyruvate Esters *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859-10860.

- [241] S. Hofmann, A. M. Seayad, B. List; A Powerful Brønsted Acid Catalyst for the Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7424-7427.
- [242] S. Mayer, B. List; Asymmetrische Gegenion-vermittelte Katalyse; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299-4301.
- [243] J. A. M. Nolwenn, B. List; Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of α,β -Unsaturated Ketones; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368-13369.
- [244] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte; Enantioselective Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Reduction of Imines; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781-3783.
- [245] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann; Geringste Katalysatormengen in der Brønsted-Säure-katalysierten Transferhydrierung: enantioselektive Reduktion von Benzoxazinen, Benzthiazinen und Benzoxazinonen; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903-6907.
- [246] J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama; Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Aza-Diels-Alder Reaction of Brassard's Diene with Imines; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914-4916.
- [247] D. Uraguchi, M. Terada; Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
- [248] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada; Organocatalytic Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Alkylation of Furan; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.
- [249] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada; Organocatalytic Asymmetric Direct Alkylation of α -Diazoester via C-H Bond Cleavage; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360-9361.
- [250] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe; Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1566-1568.
- [251] T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe; Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonates; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583-2585.
- [252] T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe; Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid Derived from TADDOL *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523-1526.
- [253] G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla; Brønsted Acid-Catalyzed Imine Amidation; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696-15697.
- [254] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama; Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Mannich-Type Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.
- [255] B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston; Chiral Proton Catalysis: A Catalytic Enantioselective Direct Aza-Henry Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418-3419.
- [256] N. T. McDougal, S. E. Schaus; Asymmetric Morita-Baylis-Hillmann Reactions Catalyzed by Chiral Brønsted Acids; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.
- [257] P. Pihko; Carbonylaktivierung durch doppelte Wasserstoffbrückenbildung: ein neues Werkzeug für die asymmetrische Katalyse; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2062-2064.
- [258] K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai; Bifunctional Organocatalysts for Enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680-3681.
- [259] J. Seayad, A. M. Seayad, B. List; Catalytic Asymmetric Pictet-Spengler Reaction; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.

- [260] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro; Chiral Phosphites and Phosphoramidites Based on the Tropane Skeleton and Their Application in Catalysis; *Organomet.* **2006**, *25*, 2284-2291.
- [261] I. Gergely, C. Hedegüs, H. Gylás, A. Szöllösy, A. Monsees, T. Riermeier, J. Bakos; Enantioselective Hydrogenation Catalyzed by Highly Active Rhodium Complexes of Chiral Phosphites with Atropisomeric Moieties; *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 1087-1090.
- [262] D. V. Gribkov, K. C. Hultsch, F. Hampel; Synthesis and Characterization of New Biphenolate and Binaphtholate Rare-Earth-Metal Amido Complexes: Catalysts for Asymmetric Olefin Hydroamination/Cyclization; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4796-4810.
- [263] F. Blume, S. Zemolka, T. Fey, R. Kranich, H.-G. Schmalz; Identification of Suitable Ligands for a Transition Metal-catalyzed Reaction: Screening of a Modular Ligand Library in the Enantioselective Hydroboration of Styrene; *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868-883.
- [264] S. Ini, A. G. Oliver, T. D. Tilley, R. G. Bergman; Synthesis, Structure, and Hydrosilylation Catalysis of a Chiral A-Frame Rhodium(I) Dimer with *cis* Diphosphite Ligands; *Organomet.* **2001**, *20*, 3839-3841.
- [265] R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz; A Modular Approach to Structurally Diverse Bidentate Chelate Ligands for Transition Metal Catalysis; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-2894.
- [266] O. Huttenloch, J. Spieler, H. Waldmann; Chiral Bicyclic Phosphoramidites - A New Class of Ligands for Asymmetric Catalysis; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 671-675.
- [267] I. H. Escher, A. Pfaltz; New Chiral Oxazoline-Phosphite Ligands for the Enantioselective Copper-Catalyzed 1,4-Addition of Organozinc Reagents to Enones; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879-2888.
- [268] R. Prétôt, A. Pfaltz; Neue Liganden für die Steuerung der Regio- und Enantioselektivität von Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337-338.
- [269] R. Sablong, C. Newton, P. Dierkes, J. A. Osborn; Chiral Tridentate C₂ Diphosphine Ligands for Enantioselective Catalysis; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4933-4936.
- [270] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa; Enantioselective Catalytic Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents using Copper-Phosphoramidite Complexes; Ligand Variation and Non-linear Effects; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878.
- [271] M. J. Baker, P. G. Pringle; Chiral Aryl Diphosphites: a New Class of Ligands for Hydrocyanation Catalysis; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1292-1293.
- [272] J. Scherer, G. Huttner, M. Büchner, J. Bakos; Chirale Tripod-Rhodium-Komplexe: Ligandsynthese, Komplexchemie, Katalyse; *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 45-58.
- [273] G. Bringmann, T. Gulder, P. Stawski, F. Meyer; Atrop-diastereoselektive Bischler-Napieralski-Cyclisierung mit chiralen Phosphinen zur Synthese *N,C*-verknüpfter Naphthylisochinolinium-Salze; *Angew. Chem.*, in Vorbereitung.
- [274] P. Wipf, J.-K. Jung; Formal Total Synthesis of (+)-Diepoxin σ ; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.
- [275] K. Simonsen, K. Gothelf, K. Jørgensen; A Simple Synthetic Approach to 3,3'-Diaryl BINOLs; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536-7538.
- [276] A. Suzuki; Carbon-carbon Bonding Made Easy; *Chem. Commun.* **2005**, 4759-4763.

- [277] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning; Atropselektive Synthese axial-chiraler Biaryle; *Angew. Chemie* **2005**, *117*, 5518-5563.
- [278] J. Jaques, C. Fouquey; Enantiomeric Cyclic Binaphthyl Phosphoric Acids as Resolving Agents; *Tetrahedron Lett.* **1971**, *48*, 4617-4620.
- [279] A. Berkessel, M. Frauenkorn; Stoichiometric Asymmetric Oxidation with Hydrogen Peroxide Activated by a chiral Phosphoryl Chloride; *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 671-672.
- [280] J. An, J. M. Wilson, Y.-Z. An, D. F. Wiemer; Diastereoselective Vinyl Phosphate/ β -Keto Phosphonate Rearrangements; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4040-4045.
- [281] P. Stawski; Studien zur gezielten Synthese von Ancistrocladinium A durch atropselektive Bischler-Napieralski-Reaktion; Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2008**.
- [282] M. D. Chappell, R. L. Halcomb; Mild Oxidation of Cytidine-Sialic Acid Phosphite Derivatives Using Dimethyloxirane; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1-4.
- [283] S. F. Dyke; Reduction of Isoquinolinium Salts; in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: A. R. Katritzky, B. A.J.), Academic Press, New York, **1972**, S. 279-296.
- [284] J. G. Keay; Partial and Complete Reduction of Pyridines and their Benzo Analogs; in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. A. Trost), Pergamon Press, **1991**, S. 587.
- [285] I. Prauda, M. Tóth-Lauritz, J. Reiter; Unexpected Formation of 1,2-Dihydro-2-azolyl- and Azinylisoquinolines by the Reduction of the Corresponding Isoquinolinium Salts with Sodium Borohydride in Methanol; *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 915-929.
- [286] R. Mirza; Reduction of Quaternized Isoquinoline Derivatives with Sodium Borohydrid; *J. Chem. Soc.* **1957**, 4400-4401.
- [287] A. Pelter, K. Smith; Boron-Hydrogen Compounds; Pergamon Press, **1979**.
- [288] A. R. Battersby, E. McDonald, A. V. Stachulski; Synthetic Studies on Structural Modification of Late Biosynthetic Precursors of Colchicine; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 3053-3063.
- [289] M. A. Rizzacasa, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White; The Stereoisomers of 5-Bromo-6,8-dimethoxy-1,2,3-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: X-Ray Crystal Structure of the *trans* Isomer; *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 79-86.
- [290] Ich danke I. Kajahn für die Bereitstellung von Ancistrocladinium A (**19**) aus *A. cochinchinensis*.
- [291] G. Bringmann, T. Gulder, B. Hertlein, T. Bruhn; Synthesis and Stereochemical Investigations on *N,C*-coupled Naphthyltetrahydroisoquinolines; *Org. Lett.*, in Bearbeitung.
- [292] Ich danke M. Michel für die Durchführung des oxidativen Abbauprozesses.
- [293] Ich danke Dr. T. Bruhn für die Durchführung der quantenchemischen CD-Rechnungen.
- [294] Z. Li, C.-J. Li; CuBr-catalyzed Direct Indolation of Tetrahydroisoquinolines via Cross-dehydrogenative Coupling between sp^3 C-H and sp^2 C-H Bonds; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968-6969.
- [295] J. Meneyrol, P. Helissey, C. Tratat, S. Giorgi-Renault, H.-P. Husson; A Facile Route for the Preparation of *N*-Phenyl Tetrahydroquinolines and Tetrahydroisoquinolines; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 987-992.
- [296] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann; Eine hoch enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Kaskadenreaktion: organokatalytische Transferhydrierung von Chinolinen und deren Anwendung in der Synthese von Alkaloiden *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765-3768.

- [297] B. Hertlein; *N,C*-gekuppelte Naphthyltetrahydroisochinoline: Synthese, stereochemische Untersuchung und Identifizierung möglicher Naturstoffe; Diplomarbeit, Universität Würzburg, **2008**.
- [298] Ich danke Prof. A. Ponte-Sucre und Prof. H. Moll (Zentrum f. Infektionsforschung, Universität Würzburg) für die Testung der Substanzen gegen *L. major*.
- [299] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, A. Wegehaupt, C. Albert, M. Schultheis, U. Holzgrabe, G. Bringmann, H. Moll; En Route to the Molecular Mechanism of *N,C*-Coupled Arylisoquinolinium Salts in *Leishmania major*; *Int. J. Parasitol.*, eingereicht.
- [300] Ich danke Prof. A. Ponte-Sucre, Prof. H. Moll, C. Vollmer und M. Schultheis für die Durchführung der Untersuchungen zur Aktivität der Arylisoquinolinium-Salze an *L. major*.
- [301] A. Ponte-Sucre, T. Gulder, T. A. M. Gulder, G. Vollmer, C. Ricanovic, M. Unger, G. Bringmann, H. Moll; Localization and Metabolism of *N,C*-coupled Arylisoquinolines in *Leishmania major*; in Vorbereitung.
- [302] K. E. Thummel, D. D. Shen; Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic Data; in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hrsg.: J. G. Hardman, L. E. Limbird), **2001**, S. 1917-2024.
- [303] Ich danke C. Albert für die Durchführung der Experimente zur Proteinbindung der *N,C*-verknüpften Arylisoquinolinium-Salze.
- [304] P. Scott; Development and Regulation of Cell-mediated Immunity in Experimental Leishmaniasis; *Immunol. Res.* **2003**, *172*, 6281-6289.
- [305] A. Ponte-Sucre, R. Vicik, M. Schultheis, T. Schirmeister, H. Moll; Aziridin-2,3-dicarboxylates: Peptidomimetic Cysteine Protease Inhibitors with Antileishmanial Activity; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2439-2447.
- [306] M. L. Murphy, U. Wille, E. N. Villegas, C. A. Hunter, J. P. Farrell; IL-10 Mediates Susceptibility to *Leishmania donovani* Infection; *Eur. J. Immunol.* **2001**, *31*, 2848-2856.
- [307] A. Awasthi, R. K. Mathur, B. Saha; Immune Response to *Leishmania* Infection; *Ind. J. Med. Res.* **2004**, *119*, 238-258.
- [308] M. Olivier, D. J. Gregory, G. Forget; Subversion Mechanism by which *Leishmania* Parasites can Escape the Host Immune Response: a Signaling Point of View; *Clin. Microbiol. Rev.* **2005**, *8*, 293-305.
- [309] U. M. Padigel, J. P. Farrell; Control of Infection with *Leishmania major* in Susceptible BALB/c Mice Lacking the Common γ -chain for FcR is Associated with Reduced Production of IL-10 and TGF- β by Parasitized Cells; *J. Immunol.* **2005**, *174*, 6340-6345.
- [310] S. N. Moreno, R. Docampo; Calcium Regulation in Protozoan Parasites; *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 359-364.
- [311] K. Miranda, R. Docampo, O. Grillo, A. Franzen, M. Attias, A. Vercesi, H. Plattner, J. Hentschel, W. de Souza; Dynamics of Polymorphism of Acidocalciosomes in *Leishmania* parasites; *Histochem. Cell Biol* **2004**, *121*, 407-418.
- [312] B. J. Berger, A. H. Fairlamb; Cytochrome P450 in Trypanosomatids; *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 149-157.
- [313] R. L. Krauth-Siegel, S. K. Meiering, H. Schmidt; The Parasite-Specific Thrypanothione Metabolism of Trypanosoma and Leishmania; *Biol. Chem.* **2003**, *384*, 539-549.

- [314] A. Dorn, R. Stoffel, H. Matile, A. Budendorf, R. G. Ridley; Malarial Haemozoin/ β -Haematin Supports Haem Polymerization in the Absence of Protein; *Nature* **1995**, *374*, 269-271.
- [315] R. G. Ridley, A. Dorn, S. R. Vippagunta, J. L. Vennerstrom; Haematin (Haem) Polymerization and its Inhibition by Quinoline Antimalarials; *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **1997**, *5*, 559-566.
- [316] A. Dorn, S. R. Vippagunta, H. Matile, A. Budendorf, J. L. Vennerstrom, R. G. Ridley; An Assessment of Drug-haematin Binding as a Mechanism for Inhibition of Haematin Polymerisation by Quinoline Antimalarials; *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 727-736.
- [317] A. Dorn, S. R. Vippagunta, H. Matile, A. Budendorf, J. L. Vennerstrom, R. G. Ridley; A Comparison and Analysis of Several Ways to Promote Haematin (Haem) Polymerisation and an Assessment of its Initiation *in vitro*; *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 737-747.
- [318] K. F. Schwedhelm, M. Horstmann, J. H. Faber, Y. Reichert, G. Bringmann, C. Faber; The Novel Antimalarial Compound Dioncophylline C Forms a Complex with Heme in Solution; *ChemMedChem* **2007**, *2*, 541-548.
- [319] C. Biot, D. Taramelli, I. Forfar-Bares, L. A. Maciejewski, M. Boyce, G. Nowogrocki, J. S. Brocard, N. Basilico, P. Olliaro, T. J. Egan; Insights into the Mechanism of Action of Ferroquine. Relationship between Physicochemical Properties and Antiplasmodial Activity; *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 185-193.
- [320] H. Lüllmann, M. Wehling; The Binding of Drugs to Different Polar Lipids *In Vitro*; *Biochem. Pharmacol.* **1979**, *28*, 3409-3415.
- [321] N. Gulyaeva, A. Zaslavsky, P. Lechner, M. Chlenov, A. Chait, B. Zaslavsky; Relative Hydrophobicity and Lipophilicity of β -Blockers and Related Compounds as Measured by Aqueous Two-Phase Partitioning, Octanol-Buffer Partitioning, and HPLC.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *17*, 81-93.
- [322] F. Pehourcq, J. Thomas, C. A. Jarry; A Microscale HPLC Method for the Evaluation of Octanol-Water Partition Coefficients in a Series of New 2-Amino-2-oxazolines; *J. Liq. Chromatogr.* **2000**, *23*, 443-453.
- [323] T. J. Egan, D. C. Ross, P. A. Adams; Quinoline Anti-malarial Drugs Inhibit Spontaneous Formation of β -Haematin (Malaria Pigment); *FEBS Lett.* **1994**, *352*, 54-57.
- [324] D. J. Sullivan, I. Y. Gluzman, D. G. Russell, D. E. Goldberg; On the Molecular Mechanism of Chloroquine's Antimalarial Action; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 11865-11870.
- [325] S. Parapini, N. Basilico, E. Pasini, T. J. Egan, P. Olliaro, D. Taramelli; Standardization of the Physicochemical Parameters to Assess *In Vitro* the β -Haematin Inhibitory Activity of Antimalarial Drugs; *Exp. Parasitol.* **2000**, *96*, 249-256.
- [326] K. K. Ncokazi, T. J. Egan; A Colorimetric High-throughput β -Haematin Inhibition Screening Assay for Use in the Search of Antimalarial Compounds; *Anal. Biochem.* **2005**, *338*, 306-319.
- [327] Ich danke K. Schwedhelm und Dr. C. Faber für die Durchführung der NMR-Experimente und für die Berechnungen der Strukturmodelle.
- [328] D. F. Evans; The Determination of Paramagnetic Susceptibility of Substances in Solution by Nuclear Magnetic Resonance; *J. Chem. Soc.* **1959**, 2003-2005.
- [329] J. L. Deutsch, S. M. Poling; The Determination of Paramagnetic Susceptibility by NMR; *J. Chem. Edu.* **1969**, *43*, 167-168.
- [330] N. Stiefl, G. Bringmann, C. Rummey, K. Baumann; Evaluation of Extended Parameter Sets for the 3D-QSAR Technique MaP: Implications for Interpretability and Model Quality

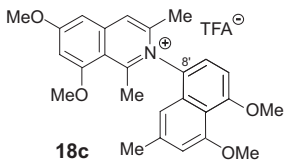
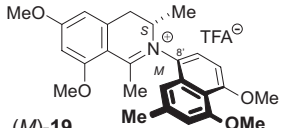
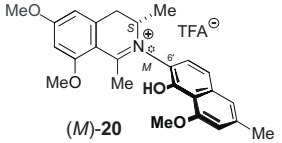
- Exemplified by Antimalarially Active Naphthylisoquinoline Alkaloids; *J. Comp.-Aid. Mol. Design* **2003**, *17*, 347-365.
- [331] D. Barbier, C. Marazano, B. C. Das, P. Potier; New Chiral Isoquinolinium Salt Derivatives from Chiral Primary Amines via the Zincke Reaction; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9596-9598.
- [332] G. Schenk, H. Hannse; Separation of Sanguinarine and Chelerythrine and Additional Plant Bases of *Sanguinaria canadensis*. ; *Arch. Pharm.* **1954**, *287*, 544.548.
- [333] J. Wolff, L. Knuippling; Antimicrotubule Properties of Benzophenanthridine Alkaloids; *Biochem.* **1993**, *32*, 13334-13339.
- [334] E. E. Betts, D. W. Brown, S. F. Dyke, M. Salinsbury; The Condensation of Isoquinolinium Salts with Aromatic Aldehyds; *Tetrahedron Lett.* **1966**, *31*, 3755-3757.
- [335] Ich danke T. Kupfer für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse.
- [336] G. M. Sheldrick Program for Crystal Structure Refinement, *ShelXL-97*, Universität Göttingen: Göttingen, 1997.
- [337] Autorenkollektiv; Organikum; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**.
- [338] E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus; Simple Synthesis of 5-Substituted Resorcinols: A Revisited Family of Interesting Bioactive Molecules; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 417-421.
- [339] Y. Suseela, M. Periasamy; Convenient Method for the Preparation of Catecholborane and Promotion of the Formation of Alkenyl Catecholborane using BH_3 Complexes; *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 47-52.
- [340] G. Kerti, T. Kurtán, T.-Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Solyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus; Enantioselective Synthesis of 3-Methylisochromans and Determination of their Absolute Configurations by Circular Dichroism; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296-305.
- [341] P. S. Venkateswaran, T. J. Bardos; Reduction of Silyl Esters of Amino Acids; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1256-1257.
- [342] zu finden unter: www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/ALDRICH/238864
- [343] M. Ojika, H. Kigoshi, Y. Yoshida, T. Ishigaki, M. Nisiwaki, I. Tsukada, M. Arakawa, H. Ekimoto, K. Yamada; Aplyronine A, a Potent Antitumor Macrolide of Marine Origin, and the Congeners Aplyronines B and C: Isolation, Structures, and Bioactivities; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3138-3167.
- [344] 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.
- [345] H. H. Hodgson, E. Marsden; The Catalytic Phenylation of α -Naphthylamine; *J. Chem. Soc.* **1938**, 1181-1183.
- [346] J. E. Field, T. J. Hill, D. Venkataraman; Bridged Triarylamines: A New Class of Heterohelicenes; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6071-6078.
- [347] G. Bringmann, J. R. Jansen; Biomimetische Synthesen beider Molekülhälften der *Ancistrocladus*- und der *Triphyophyllum*-Alkaloide aus gemeinsamen Vorstufen; *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2126-2134.
- [348] M. Beller, B. Zimmermann, H. Geissler; Dual Catalytic Systems for Consecutive Isomerization-Hydroformylation Reactions; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1301-1305.

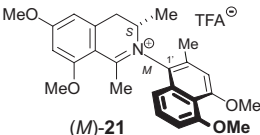
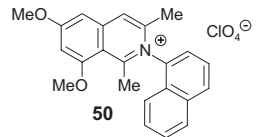
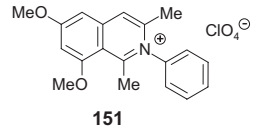
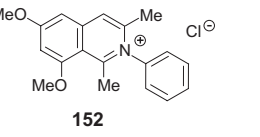
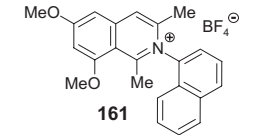
- [349] D. S. Lingenfelter, R. C. Helgeson, D. J. Cram; High chiral recognition of amino acid and ester guests by hosts containing one chiral element; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393-406.
- [350] Y.-Y. Yan, M. Widhalm; Chiral Binaphthyl Ligands with Buttressing Substituents *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 873-886.
- [351] W. C. P. Tsang, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda; Evaluation of Enantiomerically Pure Binaphthol-Based Molybdenum Catalysts for Asymmetric Olefin Metathesis Reactions that Contain 3,3'-Diphenyl- or 3,3'-Dimesityl-Substituted Binaphtholate Ligands. Generation and Decomposition of Unsubstituted Molybdacyclobutane Complexes; *Organomet.* **2001**, *20*, 5658-5669.
- [352] T. R. Wu, L. Shen, M. J. Chong; Asymmetric Allylboration of Aldehydes and Ketones Using 3,3'-Disubstitutedbinaphthol-modified Boronates; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701-2704.
- [353] C. Koy, M. Michalik, G. Oehme, C. Fischer, A. Tillack, H. Baudisch, R. Kempe; Synthesis of New Alkyl Derivatives of 2,1'-Dihydroxy-1,1'-Binaphthyl; *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, *152*, 203-228.
- [354] P. M. Jackson, C. J. Moody, P. Shah; Preparation and Diels-Alder Reactivity of Thieno[2,3-c]- and Thieno[3,2-c]pyran-3-ones, Stable 2,3-Dimethylenethiophene Derivatives; Synthesis of Benzothiophenes; *J. Chem. Soc., Perkin. I* **1990**, 2909-2918.
- [355] P. MacCarthy; Simplified Experimental Route for Obtaining Job's curves; *Anal. Chem.* **1978**, *50*, 2165.

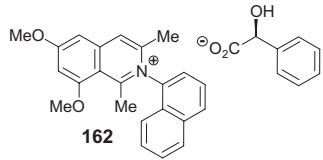
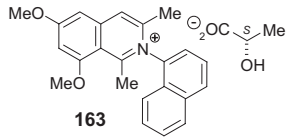
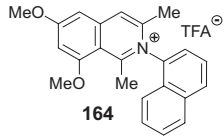
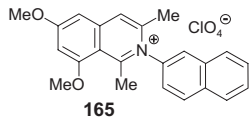
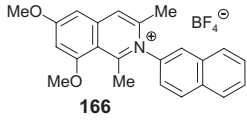
ANHANG

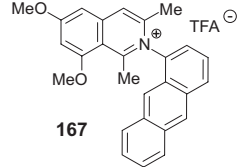
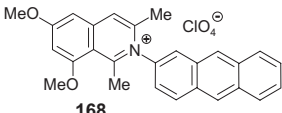
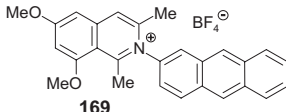
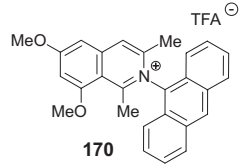
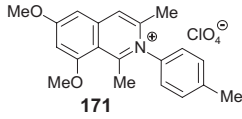
A Aktivitäten der Arylisochinoline gegen protozoische Erreger, Bakterien und Hefen

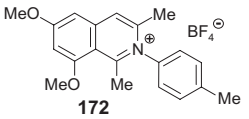
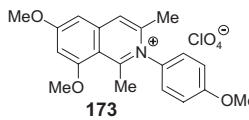
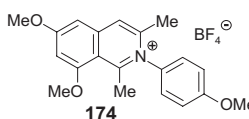
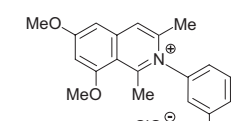
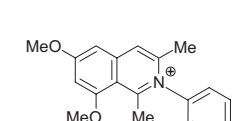
Tabelle 25. Aktivitäten gegen die protozoischen Erreger *T. brucei brucei*, *L. major* und *P. falciparum* K1 sowie Cytotoxizitäten gegen J774.1 Makrophagen und L6-Mauszellen.

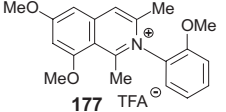
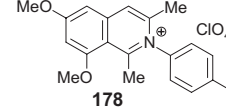
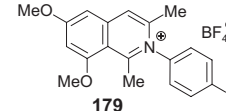
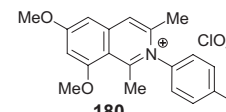
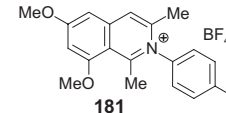
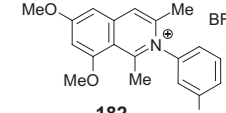
Verbindung	IC ₅₀ -Wert* [μM]				
	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>18c</p>	2.74	30.2	n.a.	54.0	n.a.
 <p>(M)-19 + Atrop-Diastereomer (<i>P</i>)-19</p>	-	4.90	0.47	31.8	52.7
 <p>(M)-20 + Atrop-Diastereomer (<i>P</i>)-20</p>	-	1.24	1.66	11.2	19.5

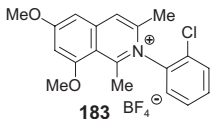
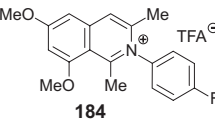
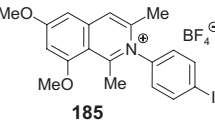
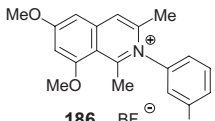
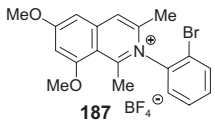
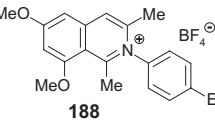
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>(M)-21</p> <p>+ Atrop-Diastereomer (P)-21</p>	1.49	12.1	M.d	42.4	M.d
 <p>50</p>	-	2.91	0.08	10.2	9.24
 <p>151</p>	-	26.6	0.02	39.2	3.54
 <p>152</p>	-	47.9	0.01	43.7	16.9
 <p>161</p>	0.25	1.63	-	4.29	-

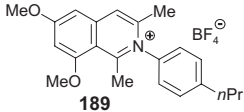
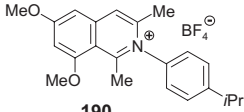
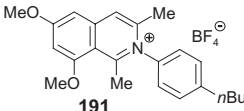
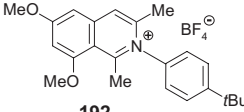
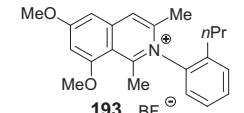
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>162</p>	-	4.39	n.b.	15.8	n.b.
 <p>163</p>	-	3.45	n.b.	17.2	n.b.
 <p>164</p>	-	1.68	n.b.	3.88	n.b.
 <p>165</p>	0.33	1.58	0.04	17.8	3.65
 <p>166</p>	0.28	3.37	0.06	8.13	7.33

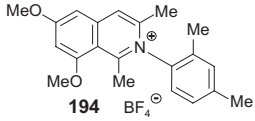
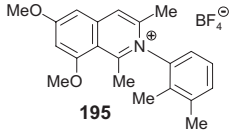
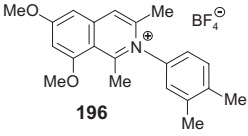
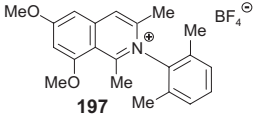
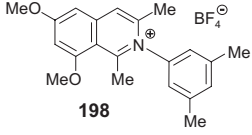
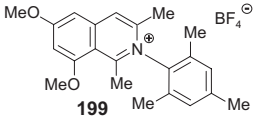
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>167</p>	0.03	1.85	0.03	1.69	1.08
 <p>168</p>	0.03	2.68	0.04	3.53	1.19
 <p>169</p>	0.02	0.67	0.03	0.23	0.55
 <p>170</p>	0.029	7.19	0.71	2.95	0.92
 <p>171</p>	1.13	2.87	0.01	31.9	1.66

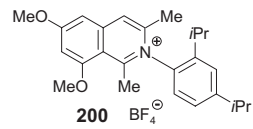
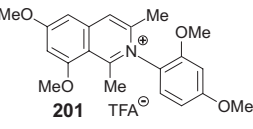
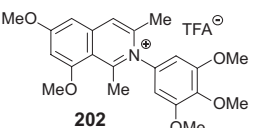
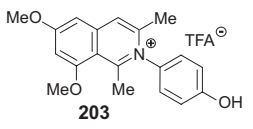
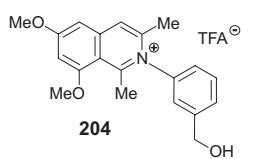
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 172	0.60	2.45	0.92	32.8	7.47
 173	1.96	4.87	0.11	32.5	18.2
 174	1.82	> 100	0.07	>100	22.9
 175	0.50	3.85	0.09	27.7	14.7
 176	0.38	5.87	0.10	32.8	32.6

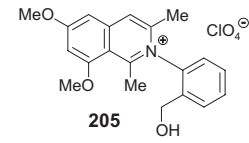
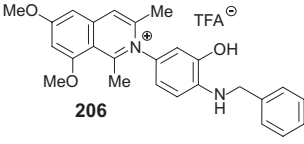
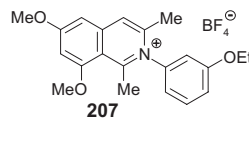
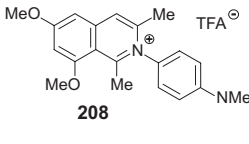
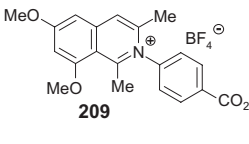
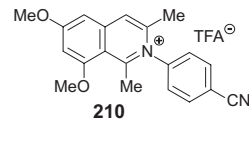
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>177 TFA[⊖]</p>	0.39	16.0	0.23	41.2	37.5
 <p>178 ClO₄[⊖]</p>	3.00	14.8	0.06	34.3	32.6
 <p>179 BF₄[⊖]</p>	2.17	19.7	0.21	2.97	76.0
 <p>180 ClO₄[⊖]</p>	3.14	23.01	0.06	32.5	37.6
 <p>181 BF₄[⊖]</p>	1.48	18.9	0.15	3.05	17.3
 <p>182 BF₄[⊖]</p>	3.17	26.1	M.d	39.5	M.d

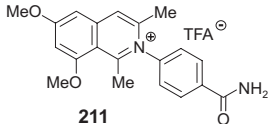
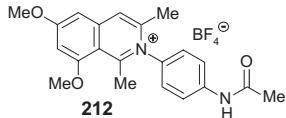
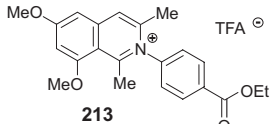
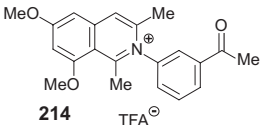
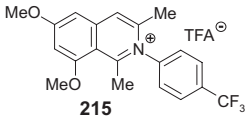
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>183 BF₄[⊖]</p>	2.32	3.55	M.d.	22.3	M.d.
 <p>184 TFA[⊖]</p>	15.7	64.9	0.13	>100	189
 <p>185 BF₄[⊖]</p>	3.28	5.88	M.d.	17.7	M.d.
 <p>186 BF₄[⊖]</p>	3.18	31.3	0.09	53.5	74.7
 <p>187 BF₄[⊖]</p>	3.30	2.33	n.b.	25.6	n.b.
 <p>188 BF₄[⊖]</p>	0.43	5.53	0.05	4.50	36.6

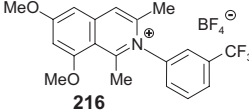
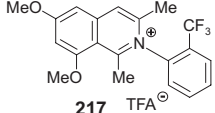
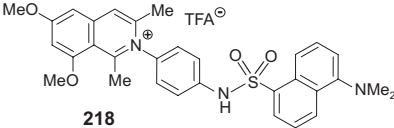
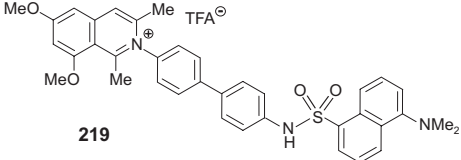
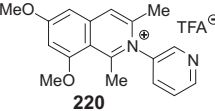
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 189	0.35	3.55	0.10	4.03	35.6
 190	0.32	0.84	0.20	14.8	21.8
 191	0.27	2.94	0.08	2.66	16.3
 192	0.29	2.67	0.06	4.28	5.34
 193	0.04	1.63	0.12	5.36	67.8

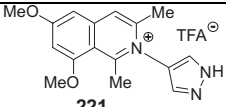
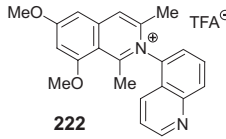
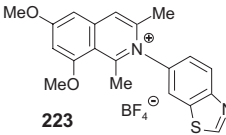
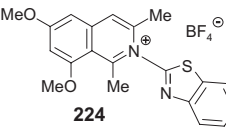
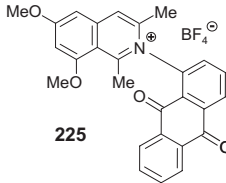
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>194</p>	0.34	3.28	0.12	4.07	75.8
 <p>195</p>	0.26	11.6	0.16	10.5	87.0
 <p>196</p>	0.36	1.92	n.d.	9.31	n.d.
 <p>197</p>	0.54	2.02	2.02	33.8	33.8
 <p>198</p>	0.28	1.30	n.b.	11.9	n.b.
 <p>199</p>	0.33	1.49	0.01	4.20	68.5

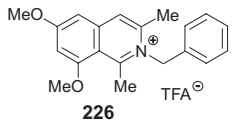
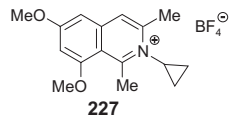
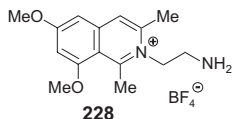
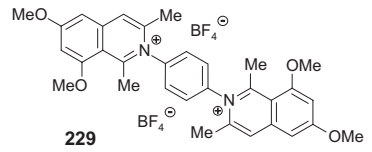
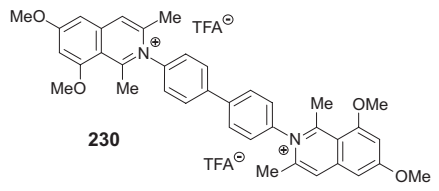
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>200 BF₄[⊖]</p>	0.01	0.54	0.10	2.25	22.8
 <p>201 TFA[⊖]</p>	0.33	2.08	0.29	23.3	43.6
 <p>202 TFA[⊖]</p>	2.72	> 100	n.a.	> 100	n.a.
 <p>203 TFA[⊖]</p>	2.85	15.9	0.13	>100	151
 <p>204 TFA[⊖]</p>	30.6	>100	0.26	>100	>100

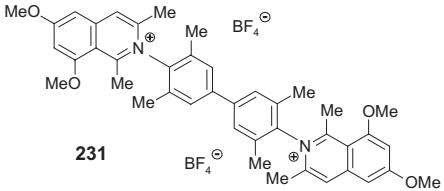
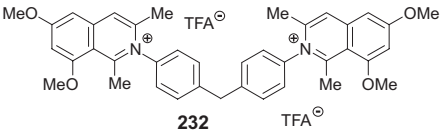
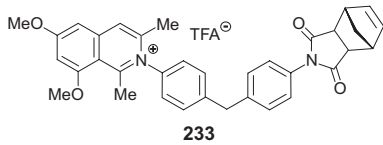
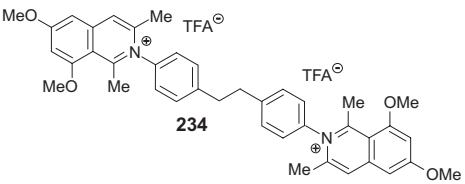
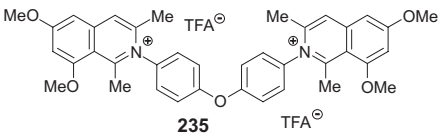
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>205</p>	33.6	> 100	n.a.	34.1	n.a.
 <p>206</p>	24.3	66.7	n.a.	>60	n.a.
 <p>207</p>	0.38	5.45	n.b.	45.7	n.b.
 <p>208</p>	0.34	2.15	0.24	4.52	37.1
 <p>209</p>	>100	>100	M.d.	>100	M.d.
 <p>210</p>	25.2	>100	M.d.	>100	M.d.

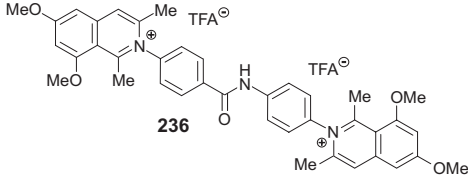
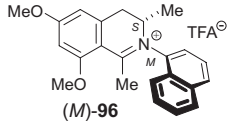
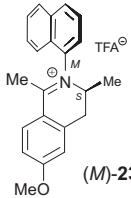
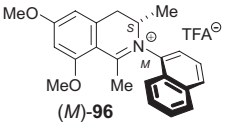
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>211</p>	26.0	>100	M.d.	>100	M.d.
 <p>212</p>	19.4	>100	0.21	33.3	>100
 <p>213</p>	13.3	20.2	0.17	35.2	64.5
 <p>214</p>	M.d.	> 100	2.45	>100	>90
 <p>215</p>	26.4	64.8	0.28	>100	91.3

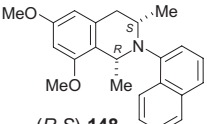
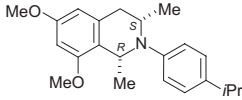
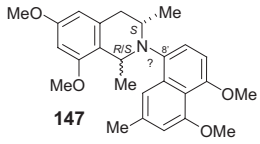
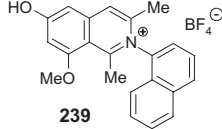
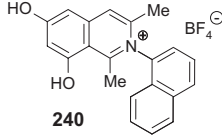
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>216</p>	1.10	49.9	n.a.	>80	n.a.
 <p>217</p>	0.34	6.09	n.b.	57.3	n.b.
 <p>218</p>	3.62	>100	0.88	33.4	39.6
 <p>219</p>	0.29	8.41	0.08	4.98	3.37
 <p>220</p>	56.6	>100	2.28	>100	>100

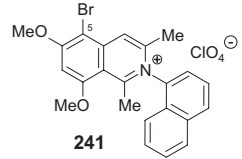
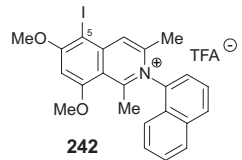
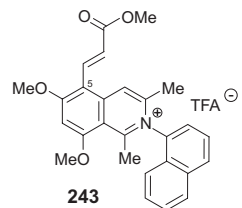
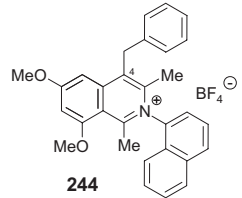
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>221</p>	25.6	>100	n.a.	>100	n.a.
 <p>222</p>	20.4	>100	n.a.	>100	n.a.
 <p>223</p>	-	>100	0.04	63.2	>100
 <p>224</p>	38.7	>100	n.a.	>100	n.a.
 <p>225</p>	7.66	>100	n.a.	>100	n.a.

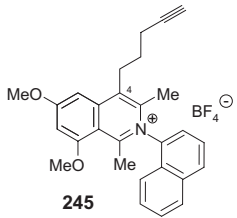
Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>226</p>	18.6	>100	>100	>100	>100
 <p>227</p>	3.30	56.4	n.a.	30.4	n.a.
 <p>228</p>	33.1	> 100	n.a.	>100	n.a.
 <p>229</p>	2.94	23.2	0.29	33.8	53.9
 <p>230</p>	0.06	23.6	0.01	40.2	44.5

Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>231</p>	0.32	12.2	M.d	27.7	M.d
 <p>232</p>	M.d	24.1	M.d	12.0	M.d
 <p>233</p>	0.30	3.86	0.19	26.4	26.1
 <p>234</p>	M.d.	4.65	M.d	12.0	M.d
 <p>235</p>	0.20	33.8	M.d	21.5	M.d

Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 <p>236</p>	0.24	19.6	M.d	>100	M.d
 <p>(M)-96</p> <p>+ Atrop-Diastereomer (<i>P</i>)-96</p>	0.39	11.7	2.98	>70	>100
 <p>(M)-237</p> <p>+ Atrop-Diastereomer (<i>P</i>)-237</p>	3.99	49.2	M.d	>100	M.d
 <p>(M)-96</p> <p>+ Atrop-Diastereomer (<i>P</i>)-96</p>	0.30	2.56	2.98	15.9	>100

Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 (R,S)-148 + Enantiomer (S,R)-148	34.1	65.6	10.8	>100	93.3
 (R,S)-238 + Enantiomer (S,R)-238	33.2	33.5	n.a.	>100	n.a.
 147	M.d.	46.8	n.a.	88.3	n.a.
 239	M.d.	>100	n.a.	67.2	n.a.
 240	>100	>100	n.a.	>100	n.a.

Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 241	0.36	6.23	n.b.	3.63	n.b.
 242	0.36	1.83	n.b.	3.98	n.b.
 243	0.54	2.56	n.b.	5.30	n.b.
 244	0.33	30.1	n.a.	31.0	n.a.

Verbindung	<i>T. brucei brucei</i>	<i>L. major</i>	<i>P. falciparum</i> K1	J774.1 Makrophagen	L6-Mauszellen
 245	M.d.	43.2	n.a.	54.2	n.a.
Chloroquin	-	-	0.12	-	>100
Pentamidin	0.02	-	-	41.6	-
Amphotericin B	-	2.50	-	>100	-

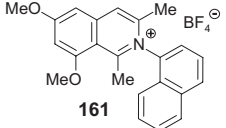
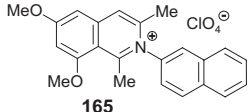
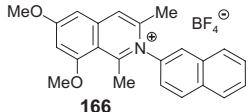
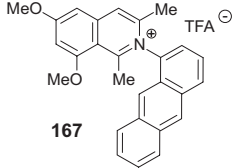
^a Die Experimente mit den Parasiten und den Makrophagen sowie den L6-Mauszellen wurden parallel zueinander durchgeführt.

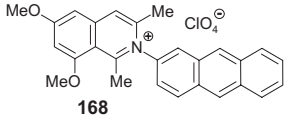
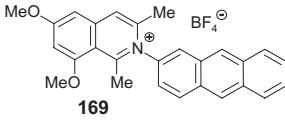
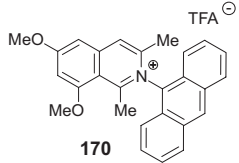
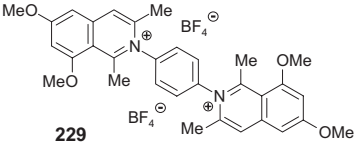
n.b.: nicht bestimmt; (keine Bestimmung des IC₅₀-Werts aufgrund zu hoher Toxizität).

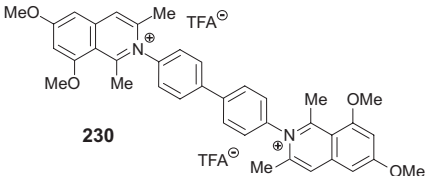
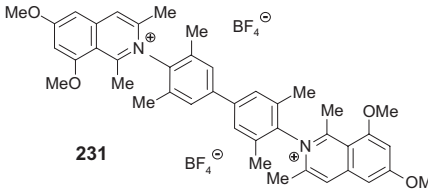
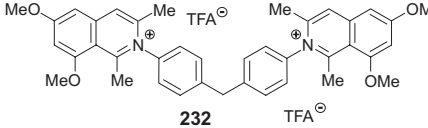
n.a.: nicht aktiv; (keine Bestimmung des IC₅₀-Werts aufgrund zu geringer Aktivität).

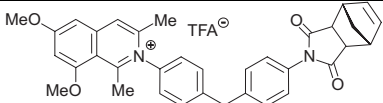
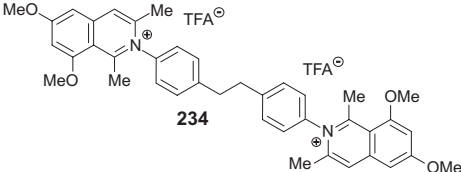
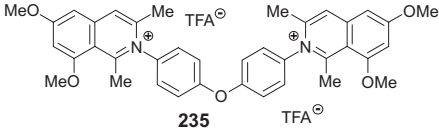
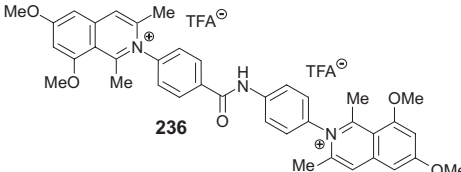
M.d: Messungen dauern an.

Tabelle 26. Antibakterielle sowie antimykotische Aktivität ausgewählter Arylisochinoline und Cytotoxizität gegen Nierenepithelzellen.

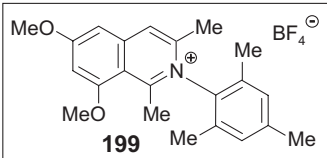
Verbindung	Minimale Hemmkonzentration (MHK) [μM]			IC ₅₀ -Wert Nierenepithelzellen	
	Hemmung der Biofilmbildung von <i>S. epidermidis</i> RP62	<i>S. aureus</i> 325	<i>S. epidermidis</i> RP62		<i>C. albicans</i> 5314
 <p>161</p>	Keine Biofilm-, Wachstumshemmung (160 μM)	160	160	>80	-
 <p>165</p>	100% Biofilm-, Wachstumshemmung (10.0 μM); Keine Biofilm-, ca. 20% Wachstumshemmung (5.00 μM); ab 2.50 μM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.	10.0	5.00	20.0	8.37
 <p>166</p>	Keine Biofilm-, ca. 40% Wachstumshemmung (5.00 μM); Ab 2.50 μM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.	5.00	5.00	10.0	9.24
 <p>167</p>	Keine Biofilm-, ca. 50% Wachstumshemmung (2.50 μM); Ab 1.25 μM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.	2.50	2.50	40.0	7.48

Verbindung	Hemmung der Biofilmbildung von <i>S. epidermidis</i> RP62	<i>S. aureus</i> 325	<i>S. epidermidis</i> RP62	<i>C. albicans</i> 5314	Niereneithelzellen
 <p>168</p>	Ca. 90% Biofilm-, Wachstumshemmung (20.0 µM); Keine Biofilm-, ca. 40% Wachstumshemmung (10.0 µM).	40.0	10.0	20.0	14.2
 <p>169</p>	Ca. 30% Biofilm-, ca. 70% Wachstumshemmung (1.25 µM); Ab 0.63 µM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.	<1.25	<1.25	5.00	3.02
 <p>170</p>	Kein Biofilm-, ca. 50% Wachstumshemmung (2.50 µM); Ab 1.25 µM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.	5.00	2.50	40.0	7.97
 <p>229</p>	100% Biofilm-, Wachstumshemmung (40.0 µM); Ca. 50% Biofilm-, Wachstumshemmung (20.0 µM); Ab 10.0 µM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.	20.0	20.0	80.0	26.8

Verbindung	Hemmung der Biofilmbildung von <i>S. epidermidis</i> RP62	<i>S. aureus</i> 325	<i>S. epidermidis</i> RP62	<i>C. albicans</i> 5314	Nierenepithel- zellen
 <p>230</p>	<p>Ca. 60% Biofilm-, keine Wachstumshemmung (0.63 μM);</p> <p>Ca. 40% Biofilm-, keine Wachstumshemmung (0.31 μM);</p> <p>Ab 0.16 μM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.</p>	0.63	0.63	1.25	42.4
 <p>231</p>	<p>Ca. 95% Biofilm-, Wachstumshemmung (1.25 μM);</p> <p>Ca. 30% Wachstums-, keine Biofilmhemmung (0.63 μM).</p>	0.31	0.16	5.00	58.1
 <p>232</p>	<p>Ca. 100% Biofilm-, Wachstumshemmung (10.0 μM);</p> <p>Ca. 70% Biofilm-, keine Wachstumshemmung (5.00 μM);</p> <p>Ca. 40% Biofilm-, keine Wachstumshemmung (2.50 μM);</p> <p>Ab 1.25 μM keine Biofilmhemmung</p>	2.50	2.50	2.50	57.8

Verbindung	Hemmung der Biofilmbildung von <i>S. epidermidis</i> RP62	<i>S. aureus</i> 325	<i>S. epidermidis</i> RP62	<i>C. albicans</i> 5314	Nierenepithelzellen
 <p style="text-align: center;">233</p>	<p>100% Biofilm-, Wachstumshemmung (10.0 µM); Keine Biofilm-, ca. 50% Wachstumshemmung (5.00 µM).</p>	20.0	10.0	40.0	47.8
 <p style="text-align: center;">234</p>	<p>Ca. 95% Biofilm-, ca. 50% Wachstumshemmung (0.63 µM); Ab 0.31 µM keine Biofilm-, Wachstumshemmung</p>	0.63 µM	0.31 µM	1.25	11.0
 <p style="text-align: center;">235</p>	<p>Ca. 100% Biofilm-, Wachstumshemmung (5.00 µM); Ab 2.50 µM keine Biofilm-, Wachstumshemmung</p>	1.25	2.50	40.0	86.3
 <p style="text-align: center;">236</p>	<p>Ca. 95% Biofilm-, Wachstumshemmung (5.00 µM); Ab 2.50 µM keine Biofilm-, Wachstumshemmung.</p>	2.50	2.50	20.0	15.1

B Struktur- und Ortsparameter der Röntgenbeugungsanalyse des Arylisochinolinium-Salzes 199

Kristallographischer Abschnitt		
Summenformel:	$C_{22}H_{26}BF_4NO_2$	 <p style="text-align: center;">199</p>
Molekulargewicht: [g/mol]	423.25	
Temperatur [K]	100(2)	
Kristallsystem		monoklin
Raumgruppe		$P2_1/n$
Dimensionen der Einheitszelle		
a [Å]		10.7390(8)
b [Å]		13.1187(11)
c [Å]		15.4282(12)
α [°]		90.00
β [°]		108.545(4)
γ [°]		90.00
V [Å ³]		2060.7(3)
Z		4
d(ber.) [Mg·m ⁻³]		1.364
Datenaufnahme		
Diffraktometer		Bruker AXS P4
Strahlung, λ (Å)	$MoK\alpha$ 0.71073	
Absorptionskoeffizient [mm ⁻¹]		0.110
$F(000)$		888
Θ -Bereich [Grad]		2.04 to 26.10
Zahl der gemessenen Reflexe		65465
davon symmetrieunabhängig		4074
Minimaler/Maximaler Reflex		0.9762/0.9967
Verfeinerungsmethode		Full-matrix least-squares von F^2
Daten/Parameter/Unterdrückung		4074/278/0
Finaler R Index [$I > 2\sigma(I)$]		$R_1 = 0.0462, wR^2 = 0.1121$
R Index (alle Daten)		$R_1 = 0.0714, wR^2 = 0.1278$
Maximale/Minimale Restelektronendichte [e/Å ³]		0.388/-0.364